

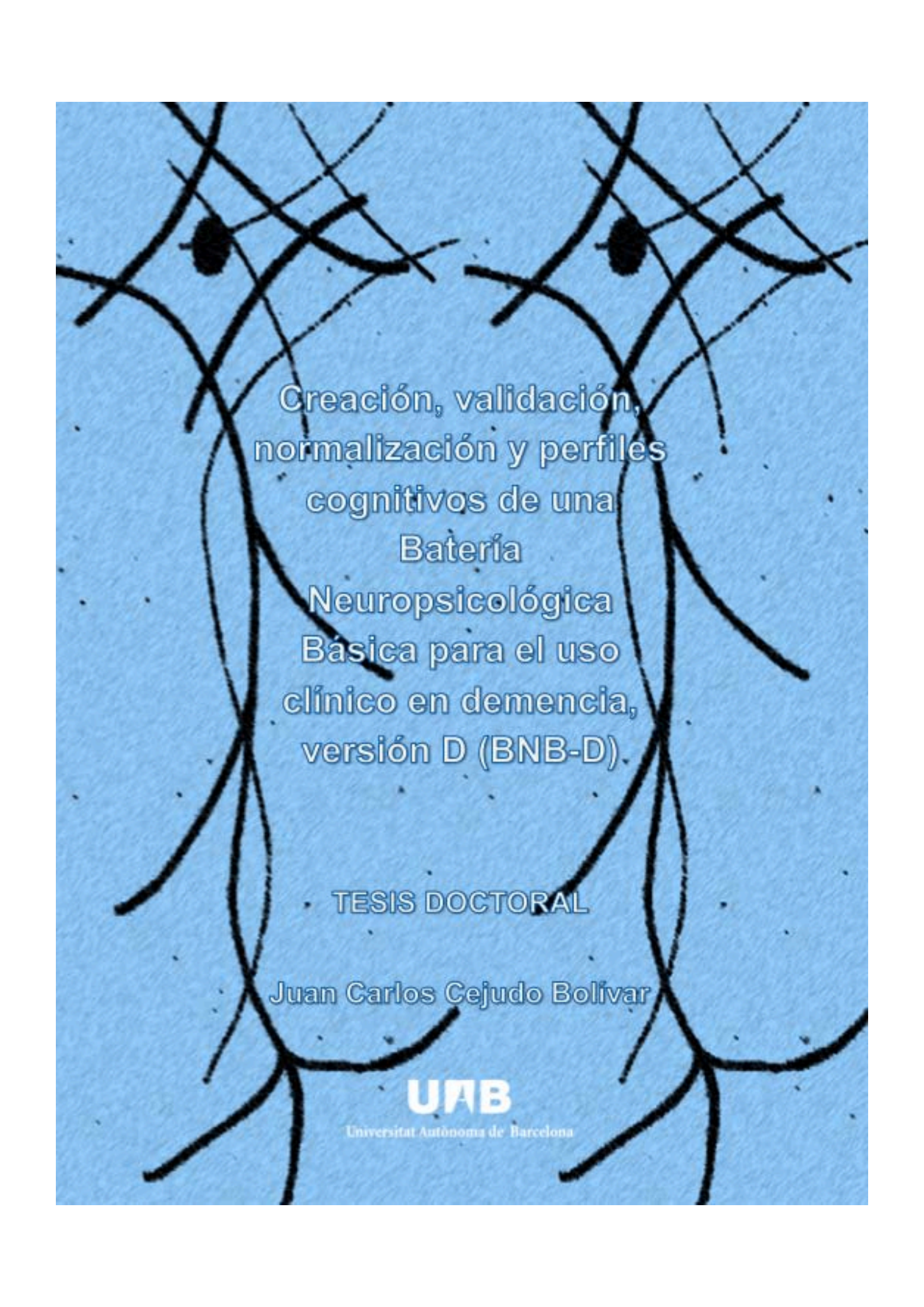


Universitat Autònoma de Barcelona

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.



Creación, validación,
normalización y perfiles
cognitivos de una
Batería

Neuropsicológica
Básica para el uso
clínico en demencia,
versión D (BNB-D).

TESIS DOCTORAL

Juan Carlos Cejudo Bolívar

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina. Departamento de Psiquiatría y Medicina
Legal. Universitat Autònoma de Barcelona.

TESIS DOCTORAL

Creación, validación, normalización y perfiles cognitivos de una Batería Neuropsicológica Básica para el uso clínico en demencia, versión D (BNB-D)

Juan Carlos Cejudo Bolívar



Director: Dr. Domènec Gil Saladié

Tutor UAB: Dr. Rafael Torrubia Beltri

ÍNDICE GENERAL	1-3
-----------------------------	-----

ÍNDICE DE TABLAS	4-8
-------------------------------	-----

ÍNDICE DE FIGURAS	9-10
--------------------------------	------

LISTA DE ABREVIATURAS	11-12
------------------------------------	-------

AGRADECIMIENTOS	13-15
------------------------------	-------

RESUMEN/ ABSTRACT	16-17
--------------------------------	-------

MARCO CONCEPTUAL

I. INTRODUCCIÓN	19-36
1. La Neuropsicología Clásica y Moderna	20-27
1.1. La Neuropsicología Clásica. El Localizacionismo.....	21-23
1.2. La Psicología Experimental.....	23-24
1.3. La Neuropsicología Cognitiva.....	24-24
1.4. Neuroimagen y Neuropsicología.....	25-25
1.5. Un Nuevo Paradigma.....	26-26
1.6. La Neuropsicología Clínica.....	27-27
2. La Herencia de Alexander Romanovich Luria	28-31
3. La Evaluación Neuropsicológica en la Demencia	32-37

MARCO EMPÍRICO

II. OBJETIVOS	39-40
III. MATERIAL Y MÉTODOS	41-60
1. Proceso de Creación de la Batería BNB-D	42-49
1.1. Orientación.....	43-43
1.2. Lenguaje.....	43-45
1.3. Memoria.....	45-46
1.4. Praxis.....	46-47
1.5. Gnosis.....	48-48
1.6. Función ejecutiva.....	48-49
2. Participantes	50-51
3. Evaluadores	51-51
4. Otros Instrumentos	51-52
5. Procedimiento de Análisis	53-57
6. Normalización matemática vs. Normalización muestral	57-60
IV. RESULTADOS	62-123
1. Datos Descriptivos de la muestra sin Deterioro Cognitivo	63-66
2. Validez y Fiabilidad de la BNB-D	67-67
3. Estudio de Variables Modificadoras (Edad y Escolaridad)	68-72
4. Normalización matemática vs. Normalización muestral	73-73
5. Normalización y tipificación final	74-92
6. Datos descriptivos de la muestra con Demencia	93-106
7. Perfiles Cognitivos en la Demencia	107-124
V. DISCUSIÓN	125-142
VI. CONCLUSIONES	143-144
VII. BIBLIOGRAFÍA	145-158
VIII. ANEXOS	159-214

ANEXO 1. BNB-D. Cuaderno de recogida de datos.....	160-171
1-A En lengua castellana.....	160-165
1-B En lengua catalana	165-171
ANEXO 2. Material de administración necesario en la BNB-D.....	172-204
Anexo 2.1 Imágenes de denominación de la BNB-D.....	172-201
Anexo 2.2 Imágenes de Figuras Superpuestas de la BNB-D.....	202-202
Anexo 2.3 Imagen de Praxis Constructiva a la copia de la BNB-D.....	203-203
Anexo 2.4 Imágenes de cubos de Kohs de la BNB-D.....	204-204
ANEXO 3. Guía de clasificación subjetiva de la calidad de lenguaje.....	205-205
ANEXO 4. Ejemplo de plantilla de presentación de datos tipificados.....	206-208
Anexo 4.1 Cálculo de datos.....	206-207
Anexo 4.2 Ejemplo de plantilla gráfica de conversión.....	208-208
ANEXO 5. Otros estudios realizados con la BNB-D como instrumento de valoración cognitiva.....	209-209
Anexo 5.1 Publicación del autor relacionada con la tesis.....	210-217

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Orientación de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).....	64-64
Tabla 2. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Lenguaje de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).....	64-64
Tabla 3. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Memoria de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).....	65-65
Tabla 4. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Praxias de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).....	65-65
Tabla 5. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Gnosias de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).....	66-66
Tabla 6. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Función Ejecutiva de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D)	66-66
Tabla 7. Datos descriptivos de los subtests agrupados por módulos funcionales y la puntuación total de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D)	66-66
Tabla 8. Resultados del análisis de regresión de la variable edad para los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D)	68-68
Tabla 9. Resultados del análisis de regresión de la variable edad para los módulos funcionales de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D)	69-69
Tabla 10. Resultados del análisis de regresión de la variable escolaridad para los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D)	70-70
Tabla 11. Resultados del análisis de regresión de la variable escolaridad para los módulos funcionales de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D)...	71-71
Tabla 12. Número y porcentaje de sujetos tras la subdivisión de la muestra por edad y años de escolaridad en la	72-72
Tabla 13. Valores de sensibilidad y especificidad en grupo de pacientes y controles según corrección/estandarización matemática (regresión).....	73-73

Tabla 14. Valores de sensibilidad y especificidad en grupo de pacientes y controles según estadarización muestral.....	73-73
Tabla 15. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 1 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad entre 0 y 3 años).....	76-76
Tabla 16. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 2 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad entre 4 y 8 años).....	77-77
Tabla 17. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 3 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad entre 9 y 12 años).....	78-78
Tabla 18. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 4 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad de más de 12 años).....	79-79
Tabla 19. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 5 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad entre 0 y 3 años).....	80-80
Tabla 20. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 6 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad entre 4 y 8 años).....	81-81
Tabla 21. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 7 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad entre 8 y 12 años).....	82-82
Tabla 22. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 8 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad de más de 12 años).....	83-83

Tabla 23. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 9 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad entre 0 y 3 años).....	84-84
Tabla 24. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 10 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad entre 4 y 8 años).....	85-85
Tabla 25. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 11 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad entre 8 y 12 años).....	86-86
Tabla 26. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 12 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad de más de 12 años).....	87-87
Tabla 27. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 13 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad entre 0 y 3 años).....	88-88
Tabla 28. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 14 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad entre 4 y 8 años).....	89-89
Tabla 29. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 15 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad entre 8 y 12 años).....	90-90
Tabla 30. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 16 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad de más de 12 años).....	91-91
Tabla 31. Descriptivos de los pacientes del estudio según grupo diagnóstico.....	95-95
Tabla 32. Descriptivos del módulo de orientación de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	96-96

Tabla 33. Descriptivos del módulo de lenguaje (Fluencia semántica) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	96-96
Tabla 34. Descriptivos del módulo de lenguaje (Repetición palabras) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	97-97
Tabla 35. Descriptivos del módulo de lenguaje (Repetición frases) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	98-98
Tabla 36. Descriptivos del módulo de lenguaje (Repetición de pseudopalabras) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	98-98
Tabla 37. Descriptivos del módulo de lenguaje (Denominación) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	99-99
Tabla 38. Descriptivos del módulo de lenguaje (Comprensión) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	99-99
Tabla 39. Descriptivos del módulo de memoria (Dígitos directos e inversos) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	100-100
Tabla 40. Descriptivos del módulo de memoria (aprendizaje del 1 al 4) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	101-101
Tabla 41. Descriptivos del módulo de memoria (recuerdo libre diferido) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	102-102
Tabla 42. Descriptivos del módulo de memoria (recuerdo facilitado) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	102-102
Tabla 43. Descriptivos del módulo de Praxis (imitación de posturas) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	103-103
Tabla 44. Descriptivos del módulo de Praxis (Ideomotora. Mano derecha e izquierda) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	104-104
Tabla 45. Descriptivos del módulo de Praxis (Constructiva; dibujo, posición y tiempo de ejecución) de la BNB-D según el diagnóstico de demencia.....	105-105

Tabla 46. Descriptivos del módulo de Gnosis (I. Superpuestas) de la BNB-D según el diagnóstico de demencia.....	106-106
Tabla 47. Descriptivos del módulo de Función Ejecutiva (Cubos de Kohs) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.....	106-106
Tabla 48. Prueba de igualdad de las medias de los grupos (Lambda de Wilks) del análisis discriminante de la BNB-D.....	122-122
Tabla 49. Coeficientes de función de clasificación. Funciones discriminantes lineales de Fisher.....	123-123
Tabla 50. Porcentaje de pacientes clasificados según diagnóstico clínico y de predicción. Concordancia de clasificación.....	124-124

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Grupos de sujetos y etapas del estudio.....	61-61
Figura 2. Subtest de orientación en tiempo, espacio y persona de la BNB-D según grupo diagnóstico.....	108-108
Figura 3. Subtests de lenguaje (fluencia semántica, repetición de palabras, frases y pseudopalabras, comprensión y denominación) de la BNB-D según grupo diagnóstico.	109-109
Figura 4. Subtest de memoria (dígitos directos, inversos, aprendizaje 1, 2, 3, 4 y recuerdo diferido libre) de la BNB-D según grupo diagnóstico.....	110-110
Figura 5. Subtest de praxis (imitación, ideomotora, constructiva dibujo, posición y tiempo invertido) de la BNB-D según grupo diagnóstico.....	111-111
Figura 6. Subtest de gnosis (imágenes superpuestas de Poppelreuter) de la BNB-D según grupo diagnóstico.	112-112
Figura 7. Subtest de Función Ejecutiva (cubos de Kohs) de la BNB-D según grupo diagnóstico.....	113-113
Figura 8. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico a-MCI. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....	114-114
Figura 9. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico sc-MCI. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....	115-115
Figura 10. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico Demencia Subcortical. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....	116-116
Figura 11. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico Demencia Tipo Alzheimer. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....	117-117

Figura 12. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico Demencia Fronto-Temporal No afásica.. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....118-118

Figura 13. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico Demencia por Cuerpos de Lewy. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada z por subtest.....119-119

Figura 14. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico de Depresión. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....120-120

Figura 15. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico de Afasia Progresiva Primaria. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.....121-121

LISTA DE ABREVIATURAS

ACP	Análisis de Componentes Principales.
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale.
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale. Cognitive.
a-MCI	Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico
ANOVA	Análisis de la Varianza.
APA	American Psychological Association.
APP	Afasia progresiva Primaria
BNB-D	Batería Neuropsicológica Breve-versión D
DCLewy	Demencia por Cuerpos de Lewy
CDR	Escala Clinical Dementia Rating.
DE	Desviación Estándar.
DFT. No afásica	Demencia Fronto-Temporal no afásica
Demencia Sc	Demencia Subcortical
DTA	Demencia Tipo Alzheimer
EA	Enfermedad de Alzheimer.
EEG	Electroencefalografía.
IC	Intervalo de Confianza.
ICC	Índice de Correlación Intraclase.
ICog	Índice Cognitivo
LNI	Luria's Neuropsychological Investigation.
MLG	Modelo Lineal General.
MMSE	Mini-Mental Status Examination.
N-BACE	Neuropsychological Battery. ACE.
PDP	Procesamiento Distribuido en Paralelo.

PET	Tomografía por Emisión de Positrones.
PET 18-FDG	Tomografía por emisión de Positrones para marcador de Fluordesoxyglucosa.
PIEN	Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica.
R-BANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.
RNM	Resonancia Nuclear Magnética.
Sc-MCI	Deterioro Cognitivo Leve de tipo subcortical
STARD	Checklist for Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy.
TBR	Test Barcelona Revisado.

AGRADECIMIENTOS

Hay tantas personas a las que agradecer su contribución a la presente tesis doctoral que seguramente no alcanzo a mencionar en estas breves líneas.

Si la justicia ha de ser ordenada, es forzoso mi primer testimonio de agradecimiento a los miles de personas que con su paciencia en la exploración de sus capacidades cognitivas han dispensado un vivero de incalculable valor con su voluntad de ayuda al conocimiento.

Agradezco al Dr. Domènec Gil Saladié todo su apoyo y cesión de conocimiento, conocimiento desde la tradición médica neurológica de la Escuela de Barcelona, como discípulo del Dr. Lluís Barraquer i Bordas a la que tanto tengo que agradecer. Expresar aquí la satisfacción por todo el camino recorrido en este proceso, que nos ha llevado a ambos, desde la humildad de una pequeña unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo a realizar este trabajo, con el esfuerzo del día a día acompañando a nuestros pacientes y sus familias en la enfermedad.

Agradezco a todos mis profesores, sin olvidar a aquellos que ya no alcanzo a recordar su nombre, por la semilla de futuro que depositaron en mí. A mis profesores que me introdujeron y me han acompañado en el conocimiento en neurociencias, en especial al Dr. Eduardo Torrealba, maestro y amigo.

A mis alumnos, a los que con todo el cariño les he querido brindar lo mejor de lo que aprendí de mis profesores y pacientes. Agradecerles toda su ayuda y retorno de conocimiento. Agradecer especialmente a mis alumnos del máster en Neuropsicología del Dr. Peña-Casanova su tiempo y conocimiento dedicado en la exploración

neuropsicológica de una gran parte de los participantes de la presente tesis, gracias a Xavier Gotsens, Marta Almería y Lidia Medina.

Un testimonio de gratitud a los más cercanos, mi familia; gracias Virgilio, gracias Antonia, gracias Adrià, gracias Guillem y gracias a mi media mandarina, Sue, a la que además he de agradecer toda la revisión literaria del trabajo y mi motivación de futuro, un futuro transparente y lleno de nuevos retos, de ciencia y de vida.

A todas aquellas personas a quienes me siento deudor, especialmente a las que nunca he mostrado el debido reconocimiento, deseo aquí expresar mi gratitud.

Finalmente, agradecer a la Universitat Autònoma de Barcelona por acogerme y acompañarme en mi vida académica universitaria.

«La naturaleza viva, lejos de estar drenada y exhausta, nos oculta inconmensurables tramos, grandes y pequeños, de territorio desconocido. Incluso en los campos aparentemente más estudiados quedan todavía muchas cosas ignotas por aclarar».

Santiago Ramón y Cajal. Recuerdos de mi vida.

RESUMEN

Introducción: La exploración neuropsicológica es esencial en el ámbito de las demencias y útil para realizar el diagnóstico diferencial con otros trastornos. Existe una creciente necesidad en la evaluación de la cognición en pacientes ancianos con datos normativos ajustados por edad y escolaridad. El objetivo de este trabajo es presentar la creación, validación y normalización de una nueva herramienta que permita la evaluación cognitiva en sujetos con riesgo de padecer demencia, llamada BNB-D.

Método: Se ha administrado la BNB-D a 1680 sujetos control y 5800 pacientes entre 50 y 93 años de edad. Este estudio proporciona las propiedades psicométricas de esta nueva herramienta en la evaluación cognitiva. **Resultados:** La validez concurrente entre la BNB-D y el MMSE fue $r=0,62$ (Sig. $P=0,001$), con el ADAS-Cog $r=0,814$ (Sig. $P=0,001$), con la R-BANS $r=0,846$ (Sig. $P=0,001$) y con el Test Barcelona $r=0,805$ (Sig. $P=0,001$). La consistencia interna mostró una Alfa de Cronbach de 0.687. El índice Kappa utilizado para determinar la fiabilidad inter-evaluador fue de $K=0,92$. La fiabilidad test-retest fue $r=0,91$ (Sig. $P=0,001$) por el Índice de Correlación Intraclase (ICC). El análisis de regresión lineal mostró un claro efecto de la edad y la escolaridad en la BNB-D (F del ANOVA de los modelos de regresión lineal con valores de significación de P inferiores a 0,05). **Conclusiones:** La BNB-D cumple los principios básicos de la psicometría clásica: validez y fiabilidad. Se normaliza la prueba con una amplia muestra, evitando los problemas de la conversión de puntuaciones directas mediante regresión lineal múltiple y se describen los principales perfiles cognitivos en demencias.

Palabras Clave: Demencia, Evaluación cognitiva, Enfermedad de Alzheimer, Baterías neuropsicológicas, Puntuaciones normalizadas.

ABSTRACT

Background: Neuropsychological assessment is crucial in the field of dementia and useful for the differential diagnosis with other pathologies. There is an increasing need for standardized assessment of cognition in older patients with normative data adjusted for age and scholarship. The aim of this paper is to present the creation, validation and normalization of a new tool that allows for an evaluation of the cognitive status in subjects at risk of dementia called BNB-D. **Methods:** We tested BNB-D in 1680 control subjects and 5800 patients between 50 and 93 years of age. This paper reports the psychometric properties of this new tool in cognitive assessment. The effect on BNB-D by age and educational level was established using lineal regression model. **Results:** The concurrent validity between the BNB-D and MMSE was $r = 0,62$ (Sig. $P = 0,001$), with ADAS-Cog was $r = 0,814$ (Sig. $P = 0,001$), with R-BANS was $r = 0,846$ (Sig. $P = 0,001$) and with Barcelona Test was $r = 0,805$ (Sig. $P = 0,001$). Internal consistency showed a Cronbach Alpha of 0.687. The Kappa index used to determine Inter-rater reliability was of $K = 0,92$. Test-retest reliability was $r = 0,91$ (Sig. $P = 0,001$) for Intraclass Correlation Index (ICC). Regression analysis showed clear effect on BNB-D by age and educational level (ANOVA F of regression models with P values less than 0,05). **Conclusions:** The BNB-D fulfills the basic principles of classic psychometrics of construct criterion, validity and reliability. Normalization is due with extended control avoiding the multiple regression direct scores conversion problems and it is described the principal cognitive profiles in dementia.

Key words: Dementia, Cognitive assessment, Alzheimer Disease, Neuropsychological batteries, Standardized scores.

MARCO CONCEPTUAL

I. INTRODUCCIÓN

1. La Neuropsicología Clásica y Moderna

Lejos de querer ofrecer una revisión exhaustiva de todas las aportaciones que han contribuido al desarrollo de la neuropsicología, no se puede pasar al desarrollo empírico del estudio sin ofrecer una visión histórica del origen, evolución y las bases teóricas de la neuropsicología como disciplina científica para poder comprender el origen y concepción de la Batería Neuropsicológica que se presenta.

La neuropsicología, debido a su génesis, se desarrolla en un marco teórico de interdisciplinaridad, en el que convergen los esfuerzos provenientes de diferentes ramas de las neurociencias, como la neurofisiología, la neuroanatomía funcional, las ciencias médicas, en especial la neurología, y de las ciencias de la conducta, como la psicología y la psiquiatría¹.

El desarrollo de la neuropsicología humana está fuertemente ligado a hechos históricos como la I y II Guerra Mundial y al hecho inmanente a éstas que fue la proliferación de lesionados cerebrales. En palabras de Benton², *"la expansión de la neuropsicología clínica se debe a una necesidad social"*, estableciéndose de forma contundente durante las décadas de los 50 y 60 del siglo XX. Es precisamente en la década de los 60 cuando surgen las dos primeras revistas especializadas de esta disciplina fundadas por dos investigadores europeos. La primera de ellas fue fundada por Henry Hécaen en 1963 en Francia bajo el nombre de Neuropsychologia, y la segunda, por Ennio De Renzi en 1964 en Italia bajo el nombre de Cortex. Desde entonces, durante la segunda mitad del siglo XX la neuropsicología se ha dotado de un excelente cuerpo de conocimientos teóricos y prácticos³.

A continuación se presenta de forma breve y resumida las principales aportaciones desde diferentes épocas, escuelas y disciplinas a la neuropsicología, en la que en una u otra medida la nueva batería objeto de la presente tesis se ha nutrido.

1.1. La Neuropsicología Clásica. El Localizacionismo

Desde los planteamientos de los autores griegos clásicos centrados en la preocupación por localizar la función principal (egemonikón) de la mente humana, surgen al respecto numerosas teorías y posibles localizaciones⁴. Es el trabajo de F.J. Gall el verdadero inicio del llamado localizacionismo, en contraposición al modelo dualista dominante de Descartes, por haber sido el primero en hacer una aproximación empírica, tanto de la naturaleza de las facultades mentales como de sus localizaciones en el cerebro. La obra de Gall es decisiva para el desarrollo de la psicobiología, una ciencia que se alinea junto a las ciencias naturales⁴. Las tesis localizacionistas de Gall tuvieron repercusión en algunos planteamientos psiquiátricos, aunque esencialmente en el estudio del lenguaje, que llevó a que, con la aportación de Broca, se estableciera definitivamente la tesis localizacionista⁴.

Las aportaciones de Broca significan la plenitud de un modelo, el localizacionismo. En 1861, Broca presenta un estudio autopsico en la Sociedad de Antropología de París donde se debatía el vínculo entre características cerebrales, tales como tamaño y forma del encéfalo y cráneo, como expresión ontogenética y filogenética e inteligencia^{4,5,6}. Broca propuso su hipótesis definitiva sobre las bases neuroanatómicas de la alteración en la producción del lenguaje que había estudiado y confirmado con varios pacientes y a la que denominó con el término de afemia, aunque en adelante, mediado por Trousseau en 1864, se denominaría afasia de Broca^{2,4}.

En 1874, Wernicke, establece la afasia sensorial como entidad clínica, cuya principal evidencia era la pérdida de la comprensión verbal. Asimismo, fue quien formuló una teoría general sobre la afasia que proponía la relación entre cada uno de los componentes del lenguaje y un área cerebral determinada. El modelo propuesto era capaz de predecir la posible existencia de trastornos afásicos que hasta el momento no se habían advertido, siendo de especial predicción la desconexión entre los centros de producción y de recepción; este hecho daría lugar a lo que Wernicke llamaría afasia de conducción, en la que el síntoma más evidente y relevante era la incapacidad del paciente para repetir palabras^{2,6}.

El modelo localizacionista/asociacionista tuvo tal éxito entre los investigadores del momento que autores como Charcot y Bastian² lo contemplan para proponer sus propias teorías, a partir de casos clínicos que confirman la existencia de distintas disociaciones, concepto clave que posteriormente adopta el enfoque del procesamiento de la información. Lichtheim, considerado el decano de los “diagram-makers”, se basa en el modelo de Wernicke y lo desarrolla dando lugar a un esquema de funcionamiento cerebral con tres centros diferentes para el lenguaje con sus respectivas vías de conexión, elaborando el diagrama más conocido en la historia de la neuropsicología como “la casa de Lichtheim”².

Las primeras críticas vinieron de la observación clínica, que puso de manifiesto la existencia de casos ‘no coincidentes’, es decir, pacientes que tenían trastornos neuropsicológicos, pero con lesiones cerebrales en un lugar distinto del esperado y, del mismo modo, enfermos con lesiones en determinadas partes del cerebro sin el correspondiente cuadro clínico⁴. Algunos autores, como Déjérine (1914), aun manteniendo puntos de vista localizacionistas, redujeron considerablemente los

esquemas localizacionistas. Ello llevó a la idea de que, al menos, las localizaciones no eran tan precisas y que cada función debía tener una amplia representación cerebral, como las 'zonas del lenguaje' propuestas por Pierre Marie y Freud⁴.

Con Déjérine finaliza la época de máximo esplendor de los constructores de diagramas, momento histórico que contribuyó a los adelantos de la neurología de la conducta, tanto desde la perspectiva de la investigación como en conocimientos clínicos y aplicados^{2,4}.

Todo ello llevó a la necesidad de encontrar otros modelos neuropsicológicos y se empezó a aceptar el de H. Jackson y la concepción estratiforme de MacLean, cuyas ideas fueron posteriormente las reinantes y las que se han mostrado más fecundas⁴.

1.2. La Psicología Experimental

El famoso caso del paciente Henry Molaison^{7,8} puede considerarse como el inicio de la participación de la psicología experimental en el estudio de las relaciones cerebro-conducta. La psicología experimental había propuesto los modelos multi-almacén de la memoria y la distinción entre memoria explícita e implícita, pero no existía un criterio externo de validación. En aquel momento, la mayoría de los científicos creía que la memoria estaba distribuida ampliamente por todo el cerebro y que no dependía de un órgano o región neural específica. Esta nueva relación de la psicología experimental con la neuropsicología resultó muy fructífera y sigue presente hasta la fecha², donde se sigue debatiendo e investigando la fenomenología amnésica y su correlato neuroanatómico, cada vez más claro y específico regional.

Karl Pribram editó en 1969 una selección de artículos sobre las relaciones entre el cerebro y el comportamiento humano; en ellos se recopilan los trabajos de investigación sobre percepción, memoria, lenguaje y otras funciones cognitivas en relación con la

actividad cerebral: el cerebro holográfico^{9,10,11}. Para explicar que el cerebro funciona holográficamente, Pribram realizó en el laboratorio experimentos mediante la ablación de amplias zonas cerebrales en monos, demostrando que la memoria y el aprendizaje tienen una representación cortical múltiple^{12,13} de acuerdo con los principios matemáticos de la física cuántica y las características de patrones de onda, influenciado sin duda por David Bohm^{14,15}. En la presente tesis este modelo queda plasmado en la evaluación de la memoria episódica, punto crucial en la valoración cognitiva en las demencias.

1.3. La Neuropsicología Cognitiva

A partir de finales de los años setenta del pasado siglo, surgió un enfoque particular de la neuropsicología que formalizaba la relación con la psicología cognitiva, en parte bajo el impulso de los mismos factores que habían revitalizado la psicología experimental. Éste proponía que la actividad mental humana podía explicarse como un procesamiento de información tomando como modelo el de la ingeniería informática y el de “diagramas de procesos”, cuyo desarrollo estaba en auge en la época. Tal y como lo relatan Ellis y Young¹⁶, el libro de Fodor, sobre la modularidad de la mente¹⁷ fue de gran influencia en la formación de este enfoque que junto con Warrington E y Shallice N y sus importantes trabajos en memoria y dislexias, serían los principales representantes de este modelo^{18,19}. Este concepto de modularidad de la mente y su representación se conocería como el modelo de “cajas y flechas”, una evolución de los llamados “diagram makers”, aunque sin el correlato anatómico-clínico, del siglo XIX. Desde la práctica clínica se critica que estos modelos carecen de aspectos emocionales y motivacionales que modulan las alteraciones cognitivas de las lesiones cerebrales, además de no resolver con éxito “la localización” cerebral de las funciones hipotetizadas²⁰.

1.4. La Neuroimagen y la Neuropsicología

Desde los años setenta del siglo veinte se han desarrollado técnicas que han posibilitado la obtención de imágenes cerebrales a partir de mediciones estructurales, como la densidad de los tejidos o medidas funcionales del sistema nervioso, tales como la desoxigenación sanguínea cerebral, el consumo de glucosa, la presencia de compuestos metabólicos concretos o incluso la de marcadores biológicos de daño cerebral.

Las imágenes estructurales, siendo la técnica por resonancia nuclear magnética (RNM) la de mayor importancia y las imágenes cerebrales funcionales, como la espectrometría por Resonancia, RNM funcional y Tomografía por Emisión de Positrones, como principales técnicas, son actualmente con las que mayor investigación se está desarrollando en neuropsicología^{21,22,23}. De esta complejidad tecnológica han surgido sistemas de análisis de imágenes que permiten definir con cierta precisión espacial tanto las lesiones cerebrales como los núcleos de actividad específicos²¹. Esta hipertecnificación no se ha de confundir con la relación directa o incluso causal que otorgarían los más atrevidos entre los datos de la neuroimagen con la función cognitiva como tal²⁴. Esta relación no siempre coincidente fue expuesta por Golberg como la diferenciación entre la métrica anatómica y la métrica funcional²⁵.

Aún quedan muchas cuestiones por resolver, pero el desarrollo de las nuevas tecnologías de neuroimagen promete un avance espectacular en el conocimiento de los procesos psicológicos y su relación con el funcionamiento cerebral.

Desde mediados de los años setenta y hasta la fecha actual, se caracteriza además por el surgimiento de nuevos modelos de la organización cerebral y nuevas concepciones sobre la evaluación neuropsicológica y los programas de intervención²¹.

1.5. Un Nuevo Paradigma

En el presente siglo, estamos viviendo la consolidación de un nuevo paradigma en las neurociencias cognitivas: el paso de la concepción modular de los procesos cognitivos a la concepción de redes corticales²⁶. El nuevo paradigma sitúa la base de las redes corticales en los módulos, que configuran redes funcionales, que están distribuidas en toda la corteza cerebral y no se encuentran necesariamente concentradas. Cualquier neurona cortical puede ser parte de muchas redes y una red puede servir a varias funciones cognitivas²⁶.

Los avances de la investigación sobre las relaciones cerebro conducta principalmente obtenidos con estudios de resonancia magnética funcional, consideran que el cerebro humano tiene variaciones regionales muy marcadas, tanto en arquitectura, como neuroquímicas y en conectividad, que se relacionan con la cognición y con la conducta que hoy en día siguen aumentando el conocimiento con cientos de artículos cada año^{21,27}.

Otro desarrollo metodológico reciente es la formulación de modelos informáticos de la actividad cerebral, proveniente del campo de la inteligencia artificial, que permite probar hipótesis sobre el funcionamiento de sistemas complejos e interactivos y sobre el efecto de lesiones de partes específicas del sistema. Estos modelos se conocen como procesamiento distribuido en paralelo (PDP)^{28,29}, del que no estamos sino al principio de su recorrido como paradigma.

1.6. Neuropsicología Clínica

En la actualidad, si la neuropsicología queda definida como la ciencia que estudia las relaciones cerebro-conducta, la neuropsicología clínica se define como la práctica de la neuropsicología cuyo objetivo es la aplicación de los principios sobre la relación cerebro-conducta con fines de evaluación, tratamiento y rehabilitación del daño cerebral³⁰

La Division of Clinical Neuropsychology of the American Psychological Association (División 40), define la figura del neuropsicólogo clínico como un profesional que aplica los principios de evaluación e intervención, basados en el estudio científico de la conducta humana, en relación con el funcionamiento (normal o anormal) del sistema nervioso central^{30,31,32}. Sin embargo, de acuerdo con Mejer³³, el objetivo fundamental de la neuropsicología clínica ha sido y sigue siendo la evaluación de las alteraciones psicológicas y comportamentales asociadas a disfunciones orgánicas del sistema nervioso central.

La presente tesis pretende ofrecer al neuropsicólogo clínico una herramienta que sirva como elemento inicial de exploración en las demencias, sin pretender sustituir ninguna otra herramienta de exploración y mucho menos el juicio clínico, con el objetivo aquí expresado; evaluación, aproximación diagnóstica sindrómica y tratamiento.

2. La Herencia de Alexander Romanovich Luria

Alexander Romanovich Luria (1902-1977) está entre los que más han contribuido al desarrollo de lo que se considera la neuropsicología clínica, fundamentada en un conocimiento minucioso de la neuroanatomía funcional y la semiología de las lesiones y disfunciones cerebrales^{34,35,36}.

Desarrolló un cuerpo teórico centrado en el campo de la exploración clínico-científica, transformando un abordaje que podría ser esencialmente racional y conceptual, en un campo basado en la exploración de los procesos intelectuales a partir de las lesiones cerebrales sufridas por combatientes³⁷. En nuestro medio se ha reflejado su gran influencia, no solamente de forma muy clara en sus modelos teóricos, sino también en sus propuestas para los procedimientos prácticos de evaluación e intervención neuropsicológica³⁸. En nuestro país, concretamente Peña-Casanova, es el mayor representante del modelo Lurianista desde los años 70 del pasado siglo³⁸.

En su obra clásica: "Higher Cortical Functions in Man"³⁹, Luria presentó al cerebro como una organización en tres sistemas funcionales, más particularmente en tres unidades funcionales, bien caracterizadas: la primera unidad funcional desempeña un papel importante en el control de la activación, sueño-vigilia, y los mecanismos de "arousal". Esta unidad compone el mayor número de funciones puramente biológicas (el ciclo sueño-vigilia, respiración, temperatura, metabolismo, homeostasis, etc.) con clara importancia para la preservación de la especie, en la medida en que regula sistemas esenciales como el sistema endocrino e inmunitario; siendo también esta primera unidad importante para el funcionamiento emocional y cognitivo (sobretudo procesos

mnésicos). Esta unidad tendría su sustento anatómico en el tronco cerebral y en el sistema límbico.

La función principal de la segunda unidad funcional implica la sensación y la percepción. Comprende la corteza posterior, incluyendo los lóbulos occipitales, parietales y temporales. Presentan las áreas primarias, secundarias y terciarias, donde las sensaciones y las percepciones son integradas en niveles de significado de complejidad creciente. Las áreas primarias son esencialmente responsables del registro de los estímulos (sensación), las secundarias permiten el principio de la integración de esta información, transformándola en una percepción, y las áreas terciarias permiten la integración de la información de los otros sistemas aferentes, adquiriendo la mayor complejidad conceptual y funcional. Esta segunda unidad funcional permite integrar la información recibida por el ser humano del mundo externo e interno desde lo más simple sensitivo y perceptivo a la mayor complejidad relacional entre los estímulos (lo que podríamos denominar la “capacidad cognitiva aferente”).

La función principal de la tercera unidad sería el mantenimiento del control ejecutivo de los procesos cognitivos. Así, el funcionamiento integrado de este sistema permite mantener funciones complejas, organizadas y orientadas a un objetivo. Este sistema sería responsable del control y coordinación de respuesta de un conjunto de funciones (lo que podríamos denominar “la capacidad cognitiva eferente”); es el verdadero mecanismo de adaptación al medio del ser humano. Desde el punto de vista anatómico esta unidad está sustentada por los lóbulos frontales y sus interconexiones con los otros sistemas funcionales. Conexiones extensas y de “retorno”, es decir, generan respuestas que luego son de nuevo evaluadas, lo que se ha denominado la “retroalimentación” o en semiología neuropsicológica proceso de “verificación”. Este sistema es aquel que necesita más tiempo a la hora de desarrollarse totalmente

ontogenética y filogenéticamente, siendo muy sensible a alteraciones o daños cerebrales de diferentes etiologías.

El método orientado para la práctica clínica de Luria, dificulta la formalización y la operatividad de metodologías de evaluación, hecho éste que ha contribuido al crecimiento de otras aproximaciones al método de investigación clínica Lurianista. Glozman³⁴ es de los primeros en presentar una fórmula para adaptar el modelo fenomenológico cualitativo a una metodología de integración cuantitativa: “Quantitative and Qualitative Integration of Lurian Procedures”.

Christensen publica su batería de evaluación: Luria’s Neuropsychological Investigation (LNI), introduciendo la metodología de Luria en el mundo de la neuropsicología clínica occidental^{40,41,42}, siendo ésta la mejor tentativa de operativización del método de Luria. Sin embargo, el propio Luria refirió que este esfuerzo de Christensen representaría una cierta vulgarización de su método⁴³.

Charles Golden, conjuntamente con Thomas Hammeke y Arnold Purisch, utilizó el modelo presentado por Christensen para desarrollar una nueva batería de test, fiel al modelo evaluativo de Luria y al mismo tiempo siguiendo la tradición empírica de los modelos psicométricos americanos: Luria-Nebraska Battery⁴⁴.

El desarrollo posterior de este enfoque metodológico de Luria y el refinamiento psicométrico de los nuevos instrumentos, es conocido como neo-Lurianismo. Representarían a éstos, los siguientes instrumentos y autores como principales (esquema extraído de Coelho y cols.⁴⁵): Analytical Approach de Elizabeth K Warrington,

Boston Process Approach de Edith Kaplan, Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery de Ralph M Reitan, Hypothesis-Testing Approach de Stephen C. Bowden, Muriel Lezak y Kevin Walsh, Iowa-Benton School of Neuropsychological Assessment de Arthur L Benton y Daniel Tranel, Luria-Nebraska Neuropsychological Battery de Charles J Golden, Luria's Neuropsychological Investigation de Anne-Lise Christensen y el propio Alexander R Luria, entre otros. Es el Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (PIEN), conocido como Test Barcelona de Peña-Casanova, el representante en nuestro medio del concepto y método neo-Lurianista.

La principal fortaleza de la neuropsicología clínica fue el refinamiento de instrumentos bien estandarizados para obtener medidas cuantitativas de variables cognitivas, aunque en los últimos tiempos también ha derivado en una debilidad, que llamaríamos "la pseudoneuropsicología del número", que aparta a la semiología neuropsicológica sumergiéndola en ecuaciones predictivas, no exentas de error y en juicios clínicos basados en el descontrol de variables, todo ello bajo la bandera de la exactitud matemática, aunque en realidad no sea más que una aproximación estadística, lo que denominaríamos la práctica ingenua, que confunde la ciencia con la "tecnociencia"^{46,47}. De este modo, al ser presentados estudios de alta carga de "tecnociencia", el neurocientífico debe valorar éstos bajo el prisma de la ciencia y no la espectacularidad, que oculta el verdadero valor de lo científico. En palabras del profesor JT. Becker ante estudios de neuroimagen nos recuerda que "éstas parecen ciencia de verdad", para no olvidar comprobar su valor científico real.

3. La Evaluación Neuropsicológica en la Demencia

Las demencias representan un gran reto para los sistemas de salud⁴⁸. Una precoz valoración de los cambios cognitivos es crítica para ofrecer estrategias preventivas primarias y secundarias⁴⁹. En este sentido la exploración neuropsicológica, es una herramienta crucial tanto para la detección precoz como para el diagnóstico diferencial, siendo una fuente de información esencial en la valoración de cambios tras la aplicación de estrategias terapéuticas^{50,51}.

Durante décadas, la evaluación de la enfermedad de Alzheimer (EA), como principal demencia, se ha centrado en la valoración cognitiva de los pacientes. Así, desde el inicio de los años 90 han aparecido escalas específicas para la evaluación de éstas. Estas escalas surgieron de la necesidad de medir los cambios producidos por los nuevos tratamientos farmacológicos y del control de éstos por los sistemas de regulación en diferentes países⁵². Actualmente, se siguen precisando instrumentos más sensibles, específicos y eficientes tanto a nivel diagnóstico como de seguimiento cronoevolutivo natural o modificado por las diferentes intervenciones (farmacológicas o no farmacológicas).

Aunque contamos con gran cantidad de instrumentos creados, validados y tipificados en nuestro medio con el propósito expuesto anteriormente, sigue siendo prioritario disponer de instrumentos que no sean exclusivos para la investigación⁵³, sobre todo por el coste de evaluación^{54,55} y que sean asequibles en la práctica clínica diaria, a la vez que siguen unos estándares metodológicos adecuados⁵⁶.

Para entender el concepto de “asequible” en la práctica clínica diaria hemos de partir del equilibrio entre el coste y el beneficio del tiempo invertido en la evaluación cognitiva. Este balance es de especial importancia, por una parte, debemos invertir el menor

tiempo posible y por la otra, hemos de ser capaces de dar el mayor número de respuestas clínicas posibles con esta evaluación, sean éstas: ¿Estamos ante un proceso de demencia?, ¿El perfil cognitivo nos acerca a un diagnóstico etiológico más específico?, ¿La evolución de la enfermedad sigue un proceso evolutivo esperado, en términos de crono-evolución de la patología específica?, ¿Las intervenciones realizadas están cambiando el perfil crono-evolutivo esperado?, ¿Puedo relacionar las diferentes acciones clínicas con los efectos en otras dimensiones de la enfermedad, como la calidad de vida del paciente y cuidador/es, sintomatología conductual y funcionalidad en la vida diaria?, entre otras⁴⁸.

Para conseguir que los instrumentos sean válidos hemos de partir de una premisa inicial: ¿Qué queremos medir/ valorar?, la respuesta sería: las capacidades cognitivas. Por supuesto, para este propósito, quien nos ha de dirigir es el conocimiento que de éstas tiene la ciencia que estudia las relaciones entre cerebro y conducta, la Neuropsicología⁵⁷. Así pues, debemos seguir un esquema de valoración de funciones cerebrales y de sus principales síndromes lobares y redes funcionales⁵⁷. El examen de estos síndromes lobares lleva exponiéndose desde las primeras descripciones de la escuela neurológica y neuropsicológica francesa, el enfoque de los sistemas funcionales de Luria y la escuela de Moscú, con su gran aportación a la creación de los instrumentos de medida de las capacidades mentales humanas, el empirismo y la psicometría de la tradición americana, hasta los actuales conocimientos de la neurociencia, donde muchas otras disciplinas se suman y siguen aportando conocimiento^{58,59}.

Destacan actualmente las nuevas tecnologías que basadas ya en el conocimiento previo de la Neurofisiología se proponen como las más prometedoras de futuro, siendo la neuroimagen funcional una de las principales⁶⁰. Por tanto, para poder evaluar las

capacidades cognitivas en las demencias debemos partir de un esquema de exploración por funciones mentales y su correlato anatomo-clínico. Así podremos entender la manifestación alterada y observable de la conducta humana y su relación con los sistemas anatomo-funcionales implicados, a sabiendas que muchas de las cuestiones sobre estos correlatos siguen ofreciendo numerosas controversias en Neuropsicología⁶¹. Los instrumentos utilizados para ello parten de las pruebas clásicas creadas e impulsadas por Luria, de gran sencillez instrumental y gran complejidad conceptual (llamadas de “papel y lápiz”) y podrían extenderse a los actuales sistemas de análisis de neuroimagen funcional, de gran complejidad instrumental y conceptual y con un alto coste (RNM, PET, Espectrometría RNM, EEG, como principales)²¹.

Si partimos de la idea que la evaluación cognitiva ha de ser asequible en la práctica clínica diaria, tendremos que adoptar las técnicas de evaluación clásicas de “papel y lápiz” y aprehender de éstas la máxima información que nos ofrecen sobre su correlato anatomo-funcional para poder llegar al propósito de validez de los instrumentos utilizados en las demencias. Para ello debemos tomar las técnicas ideadas y utilizadas desde Luria para realizar de forma ordenada un examen de las capacidades mentales superiores plasmado en instrumentos de amplia evaluación, llamados baterías neuropsicológicas⁶². Además, desde hace ya unos años se describen las principales funciones mentales afectadas en las demencias^{63,64}, siendo este conocimiento actualmente implementado con la asociación de los llamados biomarcadores⁶⁵.

En nuestro medio se han propuesto y validado varias escalas breves con el propósito de valorar las capacidades cognitivas en las demencias, pero en muchos casos no parten de una concepción neuropsicológica teórica clara o no están ordenadas por capacidades cognitivas y su correlato anatómico o son pruebas llamadas de “cribaje” donde se pierde la riqueza del examen neuropsicológico. Otras escalas propuestas

siguen el esquema clásico, ordenadas por capacidades cognitivas, pero su tiempo de administración supera el que podríamos considerar como asequible en la práctica clínica diaria o son pruebas compuestas de subpruebas de otros tests y escalas. Se han creado, adaptado, validado y normalizado pruebas de valoración cognitivas como el ya mencionado Test Barcelona (versión completa y abreviada^{58,62}) como batería neuropsicológica más amplia o la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)⁶⁶ como escala más específica, utilizada en la valoración cognitiva de la EA. Por otra parte, se han validado y normalizado tests específicos neuropsicológicos, de atención, lenguaje, capacidades visuoespaciales, constructivas, etc., que no son exclusivos para el uso en las demencias, como Stroop Color–Word Interference Test, Tower of London–Drexel⁶⁷, Boston Naming Test, Token Test⁶⁸, Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test⁶⁹, Visual Object and Space Perception Battery–Abbreviated, and Judgment of Line Orientation⁷⁰, Rey–Osterrieth Complex Figure (Copia y Memoria)⁷¹.

Recientemente se han validado y normalizado baterías neuropsicológicas breves adaptadas para su utilización en la valoración cognitiva de las demencias, como la escala R-BANS⁷² donde se valoran diferentes capacidades cognitivas, pero sin estar claramente ordenadas por áreas funcionales y donde los datos normativos ofrecen una garantía más que dudosa. También se han creado y normalizado baterías construidas como compendio de otros tests específicos, como la N-BACE⁵², donde para que cumpla el requisito de “asequible” se tiene en cuenta el tiempo de administración, pero que se compone de subtests de otras escalas como las Weschler^{73,74} y no posee material de administración propio.

Una de las funciones que más importancia toma en las demencias son los distintos tipos de memoria⁶³. En nuestro medio, se han adaptado, validado y normalizado tests específicos de memoria como el Free and Cued Selective Reminding Test⁷¹, más usada en el ámbito de la investigación o la Weschler Memory Scale^{73,74}. La valoración de las llamadas “memorias en las demencias” tiene todo un catálogo de pruebas de diferente concepción teórica, que muchas veces hipotetizan sobre los correlatos anatómicos, o simplemente no los tienen en cuenta, abordando la exploración de capacidades desde un punto de vista meramente cognitivista. Esta proliferación de pruebas mnésicas puede arrojarnos a un campo inhóspito científico, donde nuevas pruebas no aportan más que las ya existentes.

En la exploración de las funciones cognitivas se ha estudiado la influencia de variables modificadoras independientes de las funciones valoradas, siendo las más importantes la edad y la instrucción formal de los sujetos, medida ésta según la escolarización⁵⁷. La variable edad es de especial relevancia, ya que, aunque se les considera como sujetos mayores, su edad puede diferir en más de 40 años entre los sujetos. Así tenemos un rango de edad de estudio que abarcaría desde los 50 años de edad aproximadamente hasta más allá incluso de los 90 años. La escolarización (forma de operativizar el grado de instrucción) como variable modificadora tiene una gran relevancia, pero quizás el estudio se tenga que centrar más en los extremos, es decir, en sujetos no escolarizados y de alta escolarización, ya que son los menos frecuentes y la mayoría de sujetos en nuestra población se sitúan en rangos medios (estudios primarios, completos e incompletos)^{56,57}. En otros estudios donde los rendimientos eran corregidos por la edad se ha visto que los resultados no siguen una función lineal en sujetos mayores, por lo

que sería conveniente estudiar bien este efecto por rangos de edad para obtener datos de normalización fiables y válidos para el estudio de esta población⁷⁵.

MARCO EMPÍRICO

II. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es la **creación de una batería de exploración neuropsicológica diseñada específicamente para la valoración en pacientes con sospecha de demencia.**

Seguirá los principios básicos de: validez, fiabilidad y reducido tiempo de administración y para que sea útil en el uso clínico diario, dispondrá de material propio y datos normativos en nuestro medio sociodemográfico atendiendo a las dos principales variables modificadoras en el rendimiento cognitivo. Para su elaboración se seguirá tanto la teoría psicométrica clásica como los estándares metodológicos actuales.

Se propone una nueva batería neuropsicológica que se llamará: **Batería Neuropsicológica Básica, versión D**, en alusión a demencia (**BNB-D**).

Como objetivo secundario se establece la **creación de perfiles cognitivos según el tipo de demencia.** Este objetivo secundario permitirá al clínico disponer de una herramienta de aproximación etiológica al concepto sindrómico de la demencia.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Proceso de Creación de la Batería BNB-D

Partiendo de una concepción neo-Lurianista y siguiendo el esquema de bloques funcionales como principal inspiración en la construcción del instrumento propuesto, esta nueva batería va incorporando otras concepciones de examen desde la neuropsicología, sobretudo de la escuela neurológica y neuropsicológica clásica francesa y la llamada “afasiología clásica”, desarrollada y protocolizada por la escuela de Boston de Goodglass y Kaplan^{76,77} y sobretudo con un enfoque de exploración iniciado con el “Mental status examination in neurology” de Strub y Black.⁷⁸ Es una herramienta basada en los modelos de la neuropsicología experimental y sus modelos multi-almacén, pero con la concepción de sistemas diferenciados de Tulving por lo que a la memoria se refiere, concretamente en la llamada “memoria episódica”^{79,80,81}. La concepción semiológica francesa, transmitida por la escuela neurológica de Barcelona es de gran relevancia también en el examen de las praxias y las gnosias, destacando las aportaciones del profesor Lluís Barraquer i Bordas⁸², con su clasicismo semiológico y su eclecticismo teórico. La batería propuesta pasa por la observación de las conductas de los individuos, sean éstas espontáneas o incitadas por el examen neuropsicológico.

Antes de iniciarse la exploración por módulos, seguimos el esquema del “Mental Status”, aportando a nivel clínico el nivel de “arousal” y el nivel de atención, sobretudo si éste lo consideramos suficiente para poder otorgarle valor neuropsicométrico al resto de la exploración.

El nivel de “arousal” lo clasificaremos como: 1) paciente vigil, 2) somnoliento, 3) otros estados de “arousal” deprimido.

El nivel de atención lo clasificaremos como: 1) suficiente y 2) no pertinente para exploración neuropsicológica

Los núcleos funcionales representados en la BNB-D son los siguientes:

1.1. Orientación

En tiempo, espacio y persona: siguiendo el esquema de examen mental de Strub y Black⁷⁸, sin ser este núcleo una función neuropsicológica definida, es ampliamente utilizado en la exploración neurológica, así como en infinidad de tests cognitivos de todo tipo. Por tanto, es difícil de entender que a nivel de comunicación básica entre profesionales de la neurociencia a nivel clínico no se exprese formalmente la orientación de los sujetos evaluados.

Para valorar la orientación en tiempo y espacio se ha utilizado el modelo propuesto en el Mimi-Mental Status Examination de Folstein⁸³. Son cinco preguntas de orientación en tiempo y se obtiene 1 punto si son correctas y 0 si no. Para la orientación en persona se ha utilizado la misma métrica, cinco preguntas en referencia a datos autobiográficos (nombre completo, fecha de nacimiento, población donde reside, dirección y la edad que tiene el sujeto).

1.2. Lenguaje

Siguiendo el esquema clásico de presentación de los trastornos afásicos y la metodología de Godglass y Kaplan^{76,77} se presenta un examen de los 4 ejes principales del lenguaje y la clínica observable: lenguaje productivo, comprensión verbal, repetición y denominación. Aunque no sea una función únicamente lingüística, se añade la capacidad de fluencia semántica de Henry Hecaen⁸⁴.

La valoración de la capacidad de producción del lenguaje se hace mediante la conversación libre con el sujeto acerca de temas a mano, como el motivo de consulta, cómo ha llegado al centro, su familia, etc..., que permitan establecer al evaluador la

calidad del lenguaje. Se valora con una escala de 0 a 5 puntos, donde el 0 es la incapacidad de comunicación del sujeto mediante lenguaje, sea éste de producción y/ o comprensión. 5 puntos denota un lenguaje sin alteraciones (escala tipo examen de la afasia de Boston. Ver Anexo 3)

Para valorar la comprensión verbal se utiliza la comprensión de órdenes, iniciándose ésta con una orden axial sencilla con 1 punto si se ejecuta de forma correcta. Le siguen dos órdenes, una axial y una distal con 1 punto cada una. Se pasa a la comprensión de tres órdenes combinando axial, distal y cruzamiento con 1 punto por cada orden ejecutada correctamente. Finalmente se utiliza una combinación de cuatro órdenes tipo a la conocida en neuropsicología como órdenes de Pierre-Marie. Se otorga 1 punto por cada orden correcta. Así, en la capacidad de comprensión se puede obtener entre 0 y 9 puntos.

Para la valoración de la denominación se han creado 30 láminas con un dibujo cada una, de tamaño mayor al utilizado en otros tests de denominación por la alteración visual que presentan normalmente las personas más mayores. Se otorga 1 punto por cada dibujo correctamente denominado. Así, se puede obtener desde 0 a 30 puntos. De relevancia en este subtest de la BNB-D es toda la semiología afásica que se puede observar en la denominación, que aunque no recoge una métrica como tal, es de un valor importantísimo a nivel neuropsicológico, llegando incluso al punto de valor diagnóstico primario sin alteraciones psicométricas claras en todos los módulos de la BNB-D.

Para valorar la ecofemia se hace repetir al sujeto tres palabras de dos, cuatro y cinco sílabas. Posteriormente, se realiza lo mismo con tres frases de menor a mayor longitud.

Por último, se finaliza la prueba con tres pseudopalabras. La puntuación es de 1 punto para cada palabra repetida correctamente, 1 o 2 para las frases y pseudopalabras (según exactitud de repetición). Así, en la prueba de repetición se pueden obtener desde 0 a 9 puntos. Conocedores que la capacidad de repetición en las demencias se mantiene hasta estadios moderados y graves de este tipo de enfermedades, también es una de las pruebas que es capaz de detectar alteraciones más focales del lenguaje, lo que la hace imprescindible en el examen neuropsicológico de esta población, a sabiendas que en la mayoría de los casos será una prueba con un claro efecto techo.

1.3. Memoria

Se examina la capacidad de memoria inmediata mediante una prueba de dígitos directos y la capacidad de memoria de trabajo mediante los dígitos inversos. Se otorga la puntuación correspondiente al mayor número de dígitos repetidos tanto en orden directo como inverso. Así se obtiene una puntuación de entre 0 hasta 9 puntos.

Para la valoración de la memoria episódica se realiza una prueba de aprendizaje verbal tipo memoria auditivo verbal de Rey⁸⁵, con diez palabras y cuatro ensayos de aprendizaje. Se otorga un punto por cada elemento recordado de forma inmediata en cada ensayo, obteniéndose una curva de aprendizaje y un índice de aprendizaje con la suma de los cuatro ensayos (entre 0 y 40 puntos). Se valora la capacidad de almacén mnésico mediante el recuerdo libre diferido de las diez palabras (a los 20 minutos), así se obtiene un índice de recuerdo de entre 0 y 10 puntos. Para poder determinar si la naturaleza del fallo mnésico corresponde al “almacén” o a los mecanismos de recuperación, se ha ideado una prueba de recuerdo facilitado donde el sujeto ha de reconocer qué palabra estaba presente en la lista de aprendizaje, ofreciéndole dos

posibles palabras (siendo éstas de la misma frecuencia de uso y del mismo campo semántico), generando así un paradigma de recuperación, donde si el fallo es de “almacén” el sujeto realizará su rendimiento al azar, es decir, probabilidad de 50% de acertar la palabra, situándose el margen de azar entre 3 y 7 palabras. Si calculamos la probabilidad de acertar al azar la palabra presentada, obtenemos que 5 elementos de 10 posibles representa el 50%, 6 elementos el 20,5%, 7 elementos el 11,7%, ocho elementos el 4,39%, 9 elementos el 0,97% y acertar al azar los diez elementos presentados el 0,097%, siguiendo la fórmula de probabilidad: $P(x) = \frac{n!}{k!(n-k)!} p^k (1-p)^{n-k}$. Las mismas probabilidades en sentido inverso con 4, 3, 2, 1 y 0 elementos recordados al azar. Se elige la probabilidad del 4,39% como muy poco representativa del azar, así si recuerda más de 7 palabras nos situará al sujeto con un problema de recuperación y no de “almacén” (recuerda y no es por azar). Se otorga 1 punto por cada palabra reconocida (entre 0 y 10).

1.4. Praxias

Se examina de forma ordenada desde praxias más simples a más complejas. Se inicia con el examen de las praxias de imitación, con una prueba tipo Luria de tres posturas simples con ambas manos sin relación entre ellas y sin contenido simbólico (manos abiertas, puños y V invertida), se otorga 1 punto por cada orden correcta (entre 0 y 3 puntos). Se pasa a la imitación de gestos con relación entre las manos, llamadas bilaterales, (anillos entrelazados con la pinza manual, “pájaro” y gesto índice-pulgar). Se otorga 1 o 2 puntos según la exactitud del gesto. Posteriormente se llega al examen de las praxias ideomotora o ideomotriz simbólica. Este tipo de apraxia tiene más valor en la observación del paciente que en la situación de examen, pero cuando en la situación artificial de exploración aparece tiene mucho más valor de desintegración. La forma de

valorarla más adecuada es mediante la orden de gestos simbólicos. Para esta prueba se han elegido los gestos de “decir adiós”, de “decir silencio” y de “decir a un niño que le vamos a azotar si no se porta bien”. Se otorgan 1 o 2 puntos por gesto según la calidad de ejecución (posición, melodía de movimiento, velocidad, etc...) Se puede obtener entre 0 y 6 puntos para cada extremidad superior (examen de lateralidad izquierda/ derecha).

Finalmente, se valora la praxis constructiva, que descrita inicialmente por Kleist, Poppelreuter y Strauss⁸⁶ es la variedad más frecuente de apraxia y en palabras del propio profesor Lluís Barraquer i Bordas, es “*un signo preciso y precioso*”. Para ello se ha diseñado un dibujo sin significado de dos dimensiones, tipo figura semicompleja de Osterrieth⁸⁷, donde siguiendo su método, se valora calidad de ejecución del dibujo y su correcta posición. La figura se compone de 10 elementos y se otorga 1 punto en cada elemento en ejecución y otro punto en posición, dando una puntuación posible entre 0 y 20 puntos. Se registra el tiempo de ejecución de ésta como medida importante tanto para la praxis como para registrar un índice general de velocidad de ejecución (medida de tiempo en segundos).

1.5. Gnosias

El apartado de la valoración del reconocimiento se ha realizado de forma muy reducida, teniéndose en cuenta solamente la entrada sensorial visual. En general, en las demencias, la alteración específica de esta función es relativamente poco frecuente de forma inicial, exceptuando variantes posteriores de enfermedades degenerativas y lesiones focales occipito-parietales. Aunque su frecuencia no sea alta, sí que es un apartado donde el neuropsicólogo clínico ha de reconocer este tipo de manifestaciones. Como prueba específica se ha elaborado un test de imágenes superpuestas como el

ideado por Poppelreuter⁸⁸, pero con dibujos propios de mayor tamaño, por la razón ya esgrimida en el test de denominación: la presencia de déficit visual natural en la población estudiada. Se compone de dos conglomerados de imágenes (cinco en cada elemento) y su métrica es muy sencilla: 1 punto por figura reconocida. En este apartado es importante tener en cuenta los datos obtenidos del test de denominación ya que también representa un proceso de reconocimiento visual.

1.6. Función ejecutiva

Es un bloque funcional difícil de examinar en la población estudiada debido al progresivo deterioro normal por la edad, la gran influencia que tiene la instrucción formal e informal del sujeto, trastornos motores finos elementales y la dificultad propia de examinar la capacidad ejecutiva compleja mediante una situación experimental como es el propio examen neuropsicológico^{56,57}. Se ha decidido evaluar la capacidad ejecutiva mediante la prueba clásica de cubos de Kohs⁸⁹, entendiéndola como una prueba para valorar el “pensamiento constructivo”, tal y como el propio Luria llamaba a esta prueba⁹⁰. Ésta necesita de capacidades constructivas más el razonamiento y la capacidad de programación. El hecho de tener una prueba constructiva gráfica a la copia, permite comparar la ejecución de cubos para “aislar” la capacidad de planificación.

Se han diseñado tres construcciones con cuatro cubos cada una. La primera y más sencilla la realiza el evaluador frente al sujeto para instruir en la mecánica de construcción, luego se le muestra la misma construcción dibujada en una lámina con la marca de línea divisoria para mejor comprensión de la orden del sujeto. Las otras dos construcciones siguientes se realizan sin marca divisoria y por último se ofrece una construcción con 9 cubos en lámina y sin marca para establecer un orden de complejidad

creciente. Esta prueba tiene una gran sensibilidad si tenemos en cuenta el tiempo de construcción, así que se ha diseñado una puntuación para reflejar esto. En las tres primeras construcciones se otorga una puntuación de 0 si no se ejecuta correctamente, si se ejecuta correctamente se otorgan 3 puntos si es realizada antes de 30 segundos, 2 puntos si se realiza antes de 60 segundos y 1 punto si se realiza entre 61 segundos y 120 segundos como tiempo límite. La cuarta construcción y más compleja se puntúa con 6 puntos si es realizada antes de 60 segundos, con 4 puntos si se realiza antes de 120 segundos y con 2 puntos si se realiza en más de 120 segundos con un tiempo límite de 200 segundos. Así la puntuación final se situará entre 0 y 15 puntos.

Por razones sociodemográficas se construyeron dos versiones de la batería, una en lengua castellana y otra en lengua catalana. Sin que sea el propósito del trabajo se compararán los resultados para validar ambas versiones.

La Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) se presenta en el Anexo 1 en su forma de administración en ambas versiones (Cuaderno de recogida de datos).

2. Participantes

Con la finalidad de obtener su validez, fiabilidad y normalización se evaluaron inicialmente un total de 410 sujetos sin deterioro cognitivo mayores de 50 años (40,12% en lengua catalana y 59,88% en lengua castellana). Se excluyeron los sujetos con enfermedad psiquiátrica grave, traumatismos craneales asociados a pérdida de conciencia y aquellos con historia de epilepsia. También fueron excluidos los sujetos en los que durante el periodo de evaluación presentaron alguna condición médica con sospecha de influir en los rendimientos cognitivos.

Los sujetos fueron evaluados mediante el test de cribaje cognitivo (MMSE)^{83,91} y se excluyeron aquellos con una puntuación inferior a 26 puntos, en el caso de estar alfabetizados y de 20 en el caso de ser iletrados. La procedencia de los sujetos fue principalmente, acompañantes de personas que asistían para la evaluación cognitiva en unidades de demencias (90%) y el resto fueron sujetos procedentes de centros residenciales para personas mayores. Todos los centros se situaban en Cataluña. Todos los sujetos otorgaron consentimiento verbal tras la información ofrecida sobre el estudio.

Tras obtener datos de validez y fiabilidad de la prueba se plantea la duda clínica ante las correcciones de variables influyentes como son la edad y la instrucción formal mediante el análisis de regresión lineal. Con los datos originales se amplía la muestra de sujetos sin deterioro cognitivo hasta 1680 sujetos para completar una representación de muestra que permita elaborar datos normativos más ajustados y no sujetos al error residual de la regresión.

Con los datos de normalización, son evaluados en paralelo 5800 pacientes en estudio de posible demencia y demencia establecida como casos incidentales en Unidad de Diagnóstico de Demencias para elaborar a posteriori perfiles cognitivos según cada tipo de trastorno, atendiendo a los diagnósticos principales.

3. Evaluadores

Los evaluadores fueron 4 Neuropsicólogos titulados (título de experto en Neuropsicología otorgado por el Col·legi Oficial de Psicòlegs de Catalunya) y con formación específica en los instrumentos empleados.

4. Otros Instrumentos

4.1 Mini-Mental Status Examination (MMSE), Folstein, MF et al.⁸³. Versión en castellano de Blesa R et al.⁹¹. Instrumento de valoración de capacidad cognitiva utilizado como test de “screening” por su brevedad. Consta de diferentes ítems que valoran orientación, lenguaje, concentración, memoria, escritura y capacidad práctica constructiva. La puntuación va desde 0 a 30, indicando el 0 el máximo deterioro cognitivo.

4.2 Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), Rosen WG et al.^{66,92}. Escala concebida para valorar los cambios asociados a un deterioro cognitivo a través de ensayos clínicos de la EA. La escala ADAS-Cog incluye una batería de 11 pruebas que permiten medir la capacidad de memoria, nivel de comprensión, orientación temporal y espacial, y lenguaje espontáneo. Esta escala se utiliza debido a su alta sensibilidad para detectar pequeños grados de cambio en la función cognitiva. Se puntúan los resultados de 0 a 70 puntos, siendo las puntuaciones máximas indicativas de una peor función cognitiva.

4.3 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (R-BANS), Randolph C. 1998. Versión en castellano de Muntal S et al.⁹³. Batería Neuropsicológica breve que se ha mostrado sensible para la detección de trastorno cognitivo en patología degenerativa y no degenerativa. Ha sido traducida y adaptada a diversas lenguas y es ampliamente utilizada. Evalúa 5 funciones, mediante 12 subtests: atención (repetición de dígitos y clave de números), lenguaje (denominación y fluencia semántica), habilidad visoespacial/constructiva (copia de la figura y orientación de líneas), memoria inmediata (aprendizaje de palabras y memoria de la historia) y memoria diferida (recuerdo de la lista, reconocimiento de palabras, recuerdo de la historia, recuerdo de la figura). La R-BANS fue diseñada para ser administrada a adultos de entre 20 y 89 años.

4.4 Test Barcelona, versión abreviada (TBR), Peña-Casanova J⁹⁴. Batería neuropsicológica amplia que valora las principales funciones cognitivas, muy utilizada en nuestro medio. Creada, validada y normalizada con la que se han generado numerosos trabajos en el ámbito de la neuropsicología y neurología de la conducta. Se puntúan los resultados tanto por subtests en medidas de posición, concretamente percentiles, cómo de forma global con una puntuación total de 0 a 100 puntos, siendo las puntuaciones máximas indicativas de un mejor rendimiento cognitivo.

5. Procedimiento de Análisis

En un primer nivel, se obtuvieron los datos descriptivos de la muestra de las diferentes variables sociodemográficas así como de las variables de estudio (BNB-D por subtests). En este apartado se estudió la adecuación de las variables a Ley Normal mediante los índices de Kurtosis y de Asimetría.

En un segundo nivel, se comprobó que no se dieran resultados diferenciados según la lengua en la que se administró la batería. Para ello se escogieron al azar 100 sujetos de lengua castellana y se aparearon por sexo, edad y nivel de escolarización con 100 sujetos de lengua catalana. Se compararon resultados mediante prueba de t de Student.

Se analizó la validez de la escala BNB-D con la muestra inicial de 410 sujetos sin deterioro cognitivo. Para establecer la validez concurrente, se calculó el índice de correlación de Pearson entre BNB-D/ MMSE (25% de la muestra en asignación aleatoria y enmascarada mediante sobre cerrado opaco), entre BNB-D/ ADAS-Cog (25% de la muestra en asignación aleatoria y enmascarada mediante sobre cerrado opaco), entre BNB-D/ R-BANS (25% de la muestra en asignación aleatoria y enmascarada mediante sobre cerrado opaco) y entre BNB-D/ TBR, versión abreviada (25% de la muestra en asignación aleatoria y enmascarada mediante sobre cerrado opaco).

Se calculó el índice de concordancia Kappa para determinar la fiabilidad interevaluadores: en un 20% de la muestra de forma aleatoria (n=82) los pacientes fueron valorados por los 4 evaluadores, donde uno de ellos dirigía la prueba y posteriormente, puntuaban ésta de forma independiente. Además el examinador que dirigía la prueba fue

intercambiándose con el observador aleatoriamente. Para ello se asignó una lista de 82 números a 4 letras que representaban a cada evaluador.

Se analizó la consistencia interna del instrumento mediante el establecimiento de Alfa de Cronbach. Adicionalmente se realizó un Análisis de Componentes Principales (ACP) mediante rotación Varimax para comparar la subdivisión de módulos funcionales racional-empírica propuesta.

Se determinó la fiabilidad test-retest. Para ello se seleccionaron aleatoriamente 50 sujetos de la muestra a los que se les administró de nuevo, únicamente, la escala BNB-D con 30 (+-5) días de diferencia entre evaluaciones. Se compararon los resultados de ambas administraciones y se estableció el nivel de concordancia de las respuestas mediante el establecimiento de índice de correlación intraclass (ICC).

En un tercer nivel de análisis, se estudió el efecto de la edad y del nivel de instrucción formal (escolaridad) como variables modificadoras del rendimiento (variables independientes) en la BNB-D (variable dependiente), mediante regresión lineal múltiple, utilizando método "de pasos". Se obtuvieron los índices R^2 y F del análisis de la varianza (ANOVA) para establecer adecuación al modelo, así como el coeficiente de regresión (B). Una vez establecida la influencia de estas variables independientes sobre la BNB-D, se realizó la subdivisión de la muestra atendiendo a los tramos de edad y escolaridad significativos (se pre-establece la modificación de 0,5 desviaciones estándar como criterio de modificación significativa).

Posteriormente, se ha confeccionado una normalización con 16 grupos atendiendo a edad y grado de instrucción formal (escolarización) con una muestra de N=100 mínimo por grupo. En primer lugar y conociendo la distribución de normalidad de algunas variables, pero donde otras no lo hacen y con el objetivo de proporcionar un sistema de evaluación ágil y práctico, se ha dividido en dos tipos de variables: las que siguen Ley Normal, que serán tratadas como tal a efectos de estandarización y que posteriormente se detalla el proceso y las que no siguen Ley Normal y que en neuropsicología se les llama de “todo o nada”, es decir, función presente o no presente. En este segundo grupo se ha decidido tratar la no normalidad como media campana de Gauss, ya que los sujetos sin deterioro consiguen máximas puntuaciones, así que lo esperable en el deterioro cognitivo es que la ejecución siga la mitad negativa de la curva de normalidad.

En el ámbito de la psicometría se utilizan diferentes puntuaciones tipificadas como la z, la nota T, las puntuaciones escalares, la distribución de IC, etc... Todas ellas tienen la misma base de cálculo que es la distribución normal. Para la BNB-D se tienen en cuenta el efecto perceptivo psíquico de las puntuaciones, así que se ha considerado establecer una puntuación por subtest y por el total de la escala de media 100 y desviación estándar de 25, de forma que las dos desviaciones negativas de límite de normalidad llegan a la puntuación de 50 (este sistema permite equiparar la percepción de resultado al sistema de clasificación académico en nuestro medio) al que llamaremos índice Cognitivo (ICog).

Se ha considerado que es importante obtener datos de las otras puntuaciones con el fin de comparar resultados con otros instrumentos que utilizan otras puntuaciones estandarizadas. Las más usadas son la propia puntuación z (media 0, desviación 1), la nota T (media 50, desviación de 10) y puntuaciones escalares de 20 puntos.

Opcionalmente se puede realizar una transformación de la estandarización a modelo de colores escalar (colores cálidos situados en la media y colores fríos situados por debajo de las dos desviaciones estándar). Esto permite a nivel práctico aproximar la métrica funcional a la métrica anatómica utilizada en pruebas de neuroimagen funcional, sobretudo PET 18-FDG, conocido como SUV (Standardized Uptake Value), con diferentes cálculos de “ratios”, aunque los más sofisticados estarían basados en los mismos cálculos que se han realizado a nivel psicométrico⁹⁶.

En la **Figura 1** se muestra el proceso de estudio y los sujetos incluidos en cada etapa.

Para el análisis de los “perfiles cognitivos” se ha realizado una primera aproximación mediante análisis discriminante con los subtest de la BNB-D y los diferentes diagnósticos propuestos de deterioro cognitivo, donde se comprueba la igualdad de medias y varianzas y coeficientes de determinación discriminantes.

Una segunda aproximación al análisis de los “perfiles cognitivos” se realiza desde una perspectiva más clínico/ práctica. Ésta permite combinar los datos métricos con la practicidad clínica de éstos teniendo en cuenta la aproximación teórica de los módulos cognitivos, la métrica específica de cada subtest de la BNB-D y su varianza de respuestas.

Se ha seguido la declaración STARD “checklist for reporting of studies of diagnostic accuracy “(versión Enero 2003)⁹⁷ para el estudio de la capacidad diagnóstica de la BNB-D. Esta guía contribuye a optimizar la exactitud, la transparencia y la integridad de las publicaciones sobre investigaciones en salud y más concretamente en estudios de sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Para este procedimiento de análisis se empleó el paquete estadístico R. CRAN. Oficina de software libre (CIXUG). Spanish National Research Network. <http://cran.es.r-project.org/>.

6. Normalización Matemática vs. Normalización Muestral

La regresión lineal es un modelo matemático usado para aproximar la relación entre una variable dependiente (Y), las variables independientes (X_i) y un término aleatorio denominado error (ϵ). La primera forma de regresión lineal documentada fue el método de mínimos cuadrados publicada por Legendre en 1805⁹⁹. Posteriormente Gauss desarrolló el método inicial que incluía el teorema Gauss-Markov en el que se establece el Modelo Lineal General (MLG)⁹⁹. Este método se utilizó desde el inicio en el estudio de variables astrofísicas y antropométricas y se ha extendido en la investigación a numerosos campos, siendo el ámbito del comportamiento humano uno de ellos.

El MLG relaciona Y con K variables explícitas X_k ($k = 1, \dots, K$), o cualquier transformación de éstas que generen un hiperplano de parámetros desconocidos (B_k), donde existe una perturbación aleatoria que recoge todos aquellos factores de la realidad no controlables u observables y que por tanto se asocian con el azar, es la que confiere al modelo su carácter estocástico.

El problema de la regresión consiste en elegir unos valores para los parámetros desconocidos (B_k), de modo que la ecuación explicativa del modelo quede completamente especificada. Para ello se necesita un conjunto de observaciones que registren el comportamiento simultáneo de la variable dependiente y las variables explícitas (las perturbaciones aleatorias o de azar se suponen no observables). En el caso del estudio del efecto de la edad y escolaridad en el rendimiento cognitivo medido

mediante la BNB-D, se ha estudiado cada subtest y cada módulo funcional como variable dependiente y se ha relacionado con la edad y con la escolaridad (medida en años). Los valores escogidos como estimadores de los parámetros, son los coeficientes de regresión (expresados en las tablas como valor B) sin que se pueda garantizar que coincida con parámetros reales del proceso.

El valor de la correlación entre variables (" r ") de las rectas determinará la calidad del ajuste (se expresa en las tablas como valor r^2). Si r es cercano o igual a 1, el ajuste será bueno y las predicciones realizadas a partir del modelo obtenido serán muy fiables (el modelo obtenido resulta verdaderamente representativo); si r es cercano o igual a 0, se tratará de un ajuste malo en el que las predicciones que se realicen a partir del modelo obtenido no serán fiables (el modelo obtenido no resulta representativo de la realidad).

Todo y que en los numerosos estudios sobre efecto de la edad y la instrucción formal (escolaridad) como variables modificadoras en el rendimiento cognitivo⁵⁶ no nos ofrecen un r^2 más allá de 0,3, en el mejor de los casos (en nuestro estudio el valor más alto es de 0,16 para la praxis constructiva en tiempo respecto a la influencia de la edad y de 0,20 para la función ejecutiva respecto a la influencia de la escolaridad), han surgido infinidad de pruebas cognitivas normalizadas con correcciones matemáticas según estas dos variables modificadoras, asumiendo bondades de ajuste jamás dadas¹⁰⁰. Paralelamente, los neuropsicólogos clínicos que han utilizado estas correcciones en sus estudios rápidamente han dejado de tenerles confianza, dado que su juicio como clínico era diametralmente opuesto con los resultados corregidos en algunos casos (sobre todo en las submuestras de extremos, tanto en edad como en escolaridad).

En la presente tesis, se plantea la necesidad de analizar los resultados del rendimiento cognitivo atendiendo a las variables modificadoras mediante modelos de regresión para conocer el alcance de la influencia total que ejercen estas variables. Esta primera

aproximación, permite hacer subgrupos normativos ajustados a la necesidad de corrección para posteriormente obtener datos normativos de sujetos agrupados por características similares. Este hecho nos conduce a realizar un esfuerzo superlativo para obtener datos normativos que reflejen mejor la realidad y con menor error, ya que se necesitan gran cantidad de sujetos llamados control en la normalización de pruebas. En el caso de la BNB-D, se incrementó el número de sujetos hasta 1680, para poder tener una representación aceptable de sujetos en cada subgrupo.

Por otra parte, hay variables dependientes (subtests) que no están tan influenciadas por estas variables modificadoras (no significativos en el análisis de regresión) y les hemos de dedicar un esfuerzo en la valoración de más sujetos control a sabiendas que sus rendimientos finales en estas variables serán iguales en los subgrupos de edad e instrucción formal. Esto plantea una difícil decisión, qué cantidad de sujetos han de formar la normalización de pruebas cognitivas .

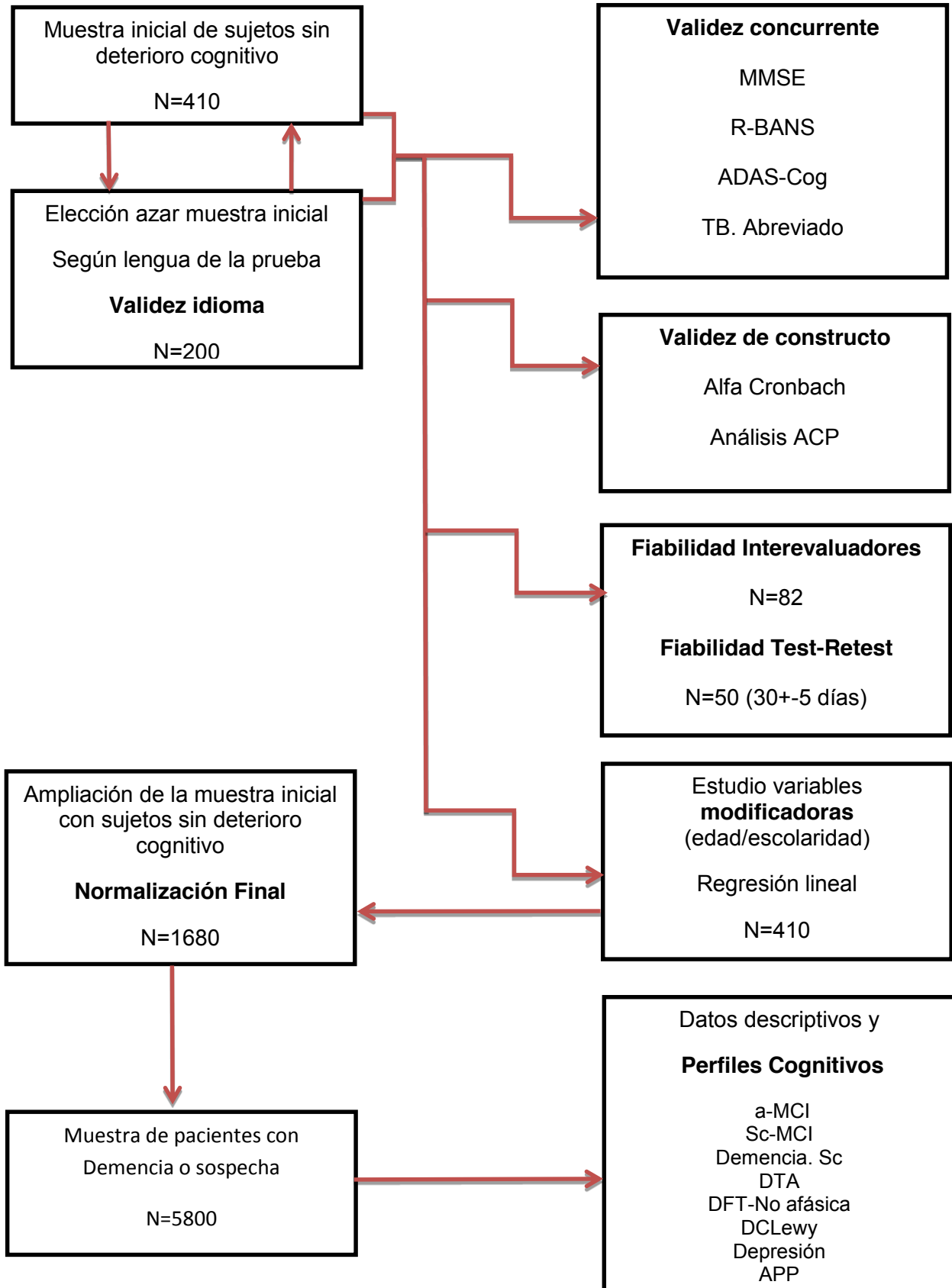
Con estas premisas un modelo equilibrado entre necesidad, adecuación y esfuerzo sería realizar estudios iniciales con modelos de regresión y decidir qué variables necesitan un mayor número de observaciones (mayor muestra) para establecer datos normativos más cercanos a la realidad poblacional.

Para demostrar esta dificultad de equilibrio en esta encrucijada matemático-empírica se diseña un estudio donde comprobamos la sensibilidad y especificidad y por ende los valores predictivos, positivo y negativo, de la batería BNB-D en el diagnóstico de la EA. Se selecciona a 100 pacientes afectos de EA y 100 sujetos control para obtener los valores de bondad diagnóstica mediante teorema de Bayes¹⁰¹, tratando a las observaciones como probabilidades basadas en experimentos repetibles y de confirmación empírica, no como probabilidades subjetivas. Mención en este momento que los pacientes seleccionados como pacientes con EA deben tener unas condiciones

específicas para estar seguros que son “los peores” posibles para evitar artefactos matemáticos. El mayor artefacto que se podría ocasionar es seleccionar pacientes afectados de EA moderada, es decir, que es conocido que su rendimiento cognitivo difiere mucho del rendimiento “normal”, así que aseguraríamos grandes índices de sensibilidad y especificidad. Por tanto, se escogen pacientes afectados de EA, pero en una etapa temprana de la enfermedad, donde son diagnosticados de MCI¹⁰², pero que posteriormente, por evolución del cuadro sindrómico el diagnóstico final es de EA¹⁰³. Esta condición proporciona el peor escenario diagnóstico: el grupo control se asemeja al grupo de EA¹⁰³. Es aquí donde variables modificadoras como las estudiadas proporcionan una información de diferenciación.

Por otra parte, se diseña un escenario diagnóstico donde los sujetos control y los pacientes pertenecen a los grupos de edad y escolaridad donde las variables muestran mayor efecto matemático de distorsión, es decir, en los más mayores (grupos de 70 a 80 años y mayores de 80 años) para someter al modelo predictivo a mayor presión respecto al modelo muestral.

Figura 1. Grupos de sujetos y etapas del estudio



IV. RESULTADOS

1. Datos Descriptivos de la Muestra sin Deterioro Cognitivo

La muestra inicial estaba compuesta por un total de 410 sujetos (46,58% hombres, 53,42% mujeres, 59,16% de evaluación en lengua castellana y 40,84% en lengua catalana; 49,31% de evaluación en lengua castellana y 50,69% en lengua catalana). La edad media era de 70,03 años con una Desviación Estándar (DE) de 8,7 años y un rango de edad de entre 50 y 93 años. La escolaridad de los sujetos era de 7,3 años de media, la DE era de 4,14 años y el rango de entre 0 y 20 años. La dominancia manual fue mayoritariamente diestra con un 95,85% de los sujetos, un 2,92% de la muestra eran zurdos y un 1,29% ambidiestros.

En primera instancia se comprobó que los resultados entre la prueba en lengua catalana y castellana fuesen equiparables. Para ello se compararon los valores de los subtest de la BNB-D en 100 sujetos seleccionados al azar, sin deterioro cognitivo, apareados por edad, escolaridad y sexo. El valor de t de Student no mostró diferencias significativas en ningún subtest, siendo los valores de $p > 0,05$, aceptándose la hipótesis nula de que nada impide pensar que los resultados de las dos versiones (submuestras lingüísticas) provienen de una misma población.

En las tablas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 se muestran los datos descriptivos de la BNB-D por subtests y agrupados por módulos funcionales, atendiendo a la adecuación a la Ley Normal mediante exposición de los índices de Asimetría y Kurtosis.

Tabla 1. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Orientación de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Orientación Tiempo	0-5	3	5	4,93	0,31	-5,15	26,97
Orientación Espacio	0-5	3	5	4,96	0,22	-5,82	37,13
Orientación Persona	0-5	4	5	4,98	0,06	-14,66	215,00
Orientación Total	0-15	11,00	15,00	14,88	0,43	-5,21	33,94

Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. N=410 sujetos.

Tabla 2. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Lenguaje de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Fluencia Semántica	0-50	5,00	34,00	16,62	4,92	0,55	0,69
R. Palabras	0-3	2,00	3,00	2,99	0,06	-14,6	15,00
R. Frases	0-6	4,00	6,00	5,77	0,48	-2,14	3,86
R. Pseudopalabras	0-6	2,00	6,00	5,64	0,70	-2,14	4,68
Repetición Total	0-15	10,00	15,00	14,41	1,11	-1,86	2,58
Denominación	0-30	21,00	30,00	29,55	1,08	-4,62	28,99
Comprensión	0-9	6,00	9,00	8,78	0,48	-2,52	7,24
Lenguaje	0-63	47,00	63,00	60,37	2,87	-1,41	2,88

Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. R: Repetición. N=410 sujetos.

Tabla 3. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Memoria de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Dígitos Directos	0-9	3,00	9,00	5,10	1,17	0,40	0,55
Dígitos Inversos	0-9	0,00	6,00	3,49	1,00	0,15	0,20
Aprendizaje 1	0-10	1,00	8,00	3,91	1,44	0,22	0,18
Aprendizaje 2	0-10	2,00	9,00	5,24	1,44	-0,007	-0,04
Aprendizaje 3	0-10	2,00	9,00	6,06	1,73	-0,13	-0,51
Aprendizaje 4	0-10	3,00	10,00	6,77	1,64	-0,35	-0,41
Aprendizaje Total	0-40	9,00	32,00	22,00	5,25	-0,22	-0,41
Memoria Diferida	0-10	1,00	8,000	3,60	2,45	-0,07	-0,92
Reconocimiento	0-10	6,00	10,00	9,54	0,78	-2,00	4,48
Memoria	0-78	25,00	54,00	39,85	7,29	-0,04	-0,71

Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. N=410 sujetos.

Tabla 4. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Praxias de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Praxis Simples	0-3	3,00	3,00	3,00	0,00	DI	DI
Praxis Complejas	0-6	0,00	6,00	4,96	1,67	-1,61	1,54
Ecopraxis	0-9	3,00	9,00	7,96	1,67	-1,61	1,54
Praxis Ideomotora D	0-6	6,00	6,00	6,00	0,00	DI	DI
Praxis Ideomotora I	0-6	6,00	6,00	6,00	0,00	DI	DI
Praxis Ideomotora	0-12	12,00	12,00	12,00	0,00	DI	DI
Praxis C. Dibujo	0-10	8,00	10,00	9,50	0,68	-1,07	0,08
Praxis C. Posición	0-10	5,00	10,00	8,90	1,55	-1,50	1,29
Praxis C. Total	0-20	12,00	20,00	18,48	2,04	-1,12	0,05
Praxis C. Tiempo	0-300	28,00	175,00	65,22	19,51	2,48	11,21
Praxis	0-57	34	57	49,15	4,90	-1,09	1,11

Praxis Ideomotora D: Praxis Ideomotora mano derecha. Praxis Ideomotora I: Praxis Ideomotora mano izquierda. Praxis C.: Praxis Constructiva. Praxis CP. Tiempo punt.: tiempo de praxias constructivas escaladas por DE. DI: Dato Imposible. Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. N=410 sujetos.

Tabla 5. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Gnosias de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Imágenes S	0-10	8,00	10,00	9,90	0,35	-3,89	15,44

Imágenes S: Imágenes Superpuestas. Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. N=410 sujetos.

Tabla 6. Datos descriptivos de los subtests del módulo de Función Ejecutiva de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Cubos de Kohs	0-15	0,00	14,00	7,66	3,20	-0,23	-0,56

Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. N=410 sujetos.

Tabla 7. Datos descriptivos de los subtests agrupados por módulos funcionales y la puntuación total de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

	<i>Rango T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Asimetría</i>	<i>Kurtosis</i>
Orientación Total	0-15	11,00	15,00	14,88	0,43	-5,21	33,94
Lenguaje	0-63	47,00	63,00	60,37	2,87	-1,41	2,88
Memoria	0-78	25,00	54,00	39,85	7,29	-0,04	-0,71
Praxis	0-57	34,00	57,00	49,15	4,90	-1,09	1,11
Gnosias	0-10	8,00	10,00	9,90	0,35	-3,89	15,44
F. Ejecutiva	0-14	0,00	14,00	7,66	3,20	-0,23	-0,56
Total ENB-D	0-237	151	209	181,47	14,13	-0,12	-0,68

Rango T: Rango teórico. DE: Desviación Estándar. N=410 sujetos.

2. Validez y Fiabilidad de la BNB-D

La consistencia interna del instrumento mostró un Alfa de Chronbach⁹⁸ de 0,687 para el total de la escala; si se excluye el subtest de Praxis, el Alfa es de 0,51, siendo el menor, y si se excluye el subtest de Orientación, el Alfa es de 0,71, siendo el mayor.

Si calculamos el Alfa de Cronbach para cada módulo funcional observamos que el valor más alto es para el módulo de memoria con Alfa de 0,81 y el más bajo el módulo de orientación con Alfa de 0,64.

El Análisis de Componentes Principales (ACP) mostró un total de 4 factores en la BNB-D con valores propios de entre 2,68 en el primer factor y de 1,32 en el cuarto factor, éstos no coincidían en sus cargas factoriales (valores propios) con los bloques cognitivos propuestos a nivel teórico.

La correlación de Spearman para la valoración de la validez concurrente entre la BNB-D y el MMSE fue de $r = 0,72$ (Sig. $P = 0,001$), entre BNB-D y la escala ADAS-Cog fue de $r = 0,814$ (Sig. $P = 0,001$), entre la BNB-D y la escala R-BANS fue de $r = 0,846$ (Sig. $P = 0,001$) y entre la escala BNB-D y el Test Barcelona abreviado fue de $r = 0,805$ (Sig. $P = 0,001$).

El índice Kappa para determinar la fiabilidad inter-evaluadores fue de $K = 0,92$ (Sig. $P = 0,001$) en la mejor concordancia entre evaluadores dos a dos y de $K = 0,83$ (Sig. $P = 0,001$) en la concordancia más baja.

Se estableció el nivel de concordancia para analizar la fiabilidad test-retest de las respuestas mediante el índice de correlación intraclass (ICC) según fórmula de Spearman-Brown que resultó de $r = 0,91$ (Sig. $P = 0,001$).

3. Estudio de Variables Modificadoras (Edad y Escolaridad)

El estudio de la influencia de la edad sobre todos los subtests de la BNB-D fue realizado mediante análisis de regresión lineal múltiple. La significación de la F de la ANOVA del modelo de regresión fue inferior a 0,05 en los subtest de: Fluencia Semántica, Denominación, Aprendizaje de Palabras, Memoria Libre Diferida, tiempo invertido en la Praxis Constructiva a la copia y Función Ejecutiva. Se estableció el valor de F del ANOVA, su significación (P), el grado de bondad de ajuste (r^2) y el coeficiente de regresión (B) para el cálculo de la influencia sobre las puntuaciones directas. En la tabla 8 se muestran estos datos por subtests con significación del ANOVA inferior a 0,05 (valor Alfa preestablecido).

Tabla 8. Resultados del análisis de regresión de la variable edad para los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

<i>Subtests</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>r²</i>	<i>B</i>
F. Semántica	5,74	0.01	0,026	-0,09
Denominación	13,40	0,001	0,060	-0,03
M. Aprendizaje	17,72	0,001	0,16	-0,23
M. Diferida	8,14	0,005	0,08	-0,07
P. Constructiva Tiempo	19,10	0,001	0,16	0,90
F. Ejecutiva	6,13	0,014	0,02	-0,06

Filas: F. Semántica: fluencia semántica. M Aprendizaje: memoria aprendizaje. M.Diferida: memoria diferida. P.C.Tiempo: tiempo invertido en praxis constructiva. F.Ejecutiva: función ejecutiva. Columnas: F: valor F del ANOVA. P: significación de F del ANOVA. r²: bondad de ajuste de la regresión. B: coeficiente de regresión. N=410 sujetos.

El estudio de la influencia de la edad sobre todos los módulos funcionales de la BNB-D fue realizado mediante análisis de regresión lineal múltiple. Se estableció el valor de F del ANOVA, su significación (P), el grado de bondad de ajuste (r^2) y el coeficiente de

regresión (B) para el cálculo de la influencia sobre las puntuaciones directas. En la tabla 9 se muestran estos datos por módulos funcionales.

Tabla 9. Resultados del análisis de regresión de la variable edad para los módulos funcionales de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

<i>Módulos Funcionales</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>r²</i>	<i>B</i>
Orientación	0,71	0,39	0,003	-0,003
Lenguaje	22,61	0,001	0,09	-0,10
Memoria	15,00	0,001	0,14	-0,30
Praxis	33,70	0,001	0,27	-0,28
Gnosis	2,54	0,11	0,01	0,004
Función Ejecutiva	6,13	0,01	0,02	-0,06

F: valor F del ANOVA. *P*: significación de F del ANOVA. *r²*: bondad de ajuste de la regresión. *B*: coeficiente de regresión. N=410 sujetos.

El estudio de la influencia de la escolarización sobre todos los subtests de la BNB-D fue realizado mediante análisis de regresión lineal múltiple. La significación de la F de la ANOVA del modelo de regresión fue inferior a 0,05 en los subtests de: Fluencia Semántica, Dígitos Directos e Inversos, Aprendizaje de Palabras, Memoria Libre Diferida, Praxis Constructiva, tiempo invertido en la Praxis Constructiva a la copia y Función Ejecutiva. Se estableció el valor de F del ANOVA, su significación (P), el grado de bondad de ajuste (r^2) y el coeficiente de regresión (B) para el cálculo de la influencia sobre las puntuaciones directas. En la tabla 10 se muestran estos datos por subtests con significación del ANOVA inferior a 0,05 (valor Alfa preestablecido).

Tabla 10. Resultados del análisis de regresión de la variable escolaridad para los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

<i>Subtests</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>r²</i>	<i>B</i>
F. Semántica	9,39	0,002	0,04	0,24
Dígitos Directos	19,94	0,001	0,08	0,08
Dígitos Inversos	23,02	0,001	0,10	0,07
M. Aprendizaje	9,33	0,003	0,08	0,39
M. Diferida	7,54	0,007	0,07	0,16
P. Constructiva	17,53	0,001	0,07	0,13
P. Constructiva Tiempo	10,54	0,002	0,09	-1,54
F. Ejecutiva	55,63	0,001	0,20	0,35

Filas: F.Semántica: fluencia semántica. M Aprendizaje: memoria aprendizaje. M.Diferida: memoria diferida. P: Constructiva: Praxis constructiva. P. Constructiva Tiempo: tiempo invertido en praxis constructiva. F.Ejecutiva: función ejecutiva. *Columnas:* F: valor F del ANOVA. P: significación de F del ANOVA. r²: bondad de ajuste de la regresión. B: coeficiente de regresión. N=410 sujetos.

El estudio de la influencia de la escolarización sobre todos los módulos funcionales de la BNB-D fue realizado mediante análisis de regresión lineal múltiple. Se ha establecido el valor de F del ANOVA, su significación (P), el grado de bondad de ajuste (r²) y el coeficiente de regresión (B) para el cálculo de la influencia sobre las puntuaciones directas. En la tabla 11 se muestran estos datos por módulos funcionales.

Tabla 11. Resultados del análisis de regresión de la variable escolaridad para los módulos funcionales de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D).

<i>Módulos Funcionales</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>r²</i>	<i>B</i>
Orientación	2,24	0,13	0,01	0,01
Lenguaje	9,94	0,002	0,04	0,15
Memoria	26,46	0,001	0,22	0,89
Praxis	8,77	0,004	0,08	0,35
Gnosis	0,70	0,79	0,004	0,002
Función Ejecutiva	55,63	0,001	0,20	0,35

F: valor F del ANOVA. *P*: significación de F del ANOVA. *r²*: bondad de ajuste de la regresión. *B*: coeficiente de regresión. N=410 sujetos.

Para subdividir la muestra en grupos según edad y escolaridad, se estableció a priori ½ DE como puntuación importante modificadora en el subtest de mayor influencia (Memoria de aprendizaje y Memoria total). De esta forma, con el valor B de la regresión y el valor de la media y DE de cada subtest significativo para el análisis de regresión, se calculó los años necesarios tanto de edad como de escolaridad, para modificar dicha ½ DE. Así queda establecido que cada 10 años de incremento de la edad, partiendo desde 50 años, se puede modificar ½ DE y cada 4 años de escolaridad, partiendo desde 0, se puede modificar ½ DE. Esta división se realizó así, excepto para el primer tramo de escolaridad, donde se estableció un rango de 0 a 3 años de escolaridad, dada la dificultad de contabilizar años de escolaridad entre analfabetismo, analfabetismo funcional y escolaridad mínima. Tras subdividir la muestra inicial de 410 sujetos por grupos de edad y años de escolaridad, según los resultados de los análisis de regresión lineal, se obtuvieron los grupos que se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Número y porcentaje de sujetos tras la subdivisión de la muestra por edad y años de escolaridad.

<i>G. Edad/ G. Escolaridad</i>	<i>0-3 años</i>	<i>4-8 años</i>	<i>9-12 años</i>	<i>>12 años</i>
50-60 años	13 (3,17%)	20 (5,0%)	24 (4,87%)	5 (1,21%)
61-70 años	33(8,05%)	48 (11,7%)	52 (12,7%)	8 (1,95%)
71-80 años	24 (4,87%)	63 (15,4%)	63 (15,4%)	17 (4,1%)
Más de 80 años	8 (1,95%)	6 (1,46%)	15 (3,6%)	11 (2,7%)

G. Edad: grupo de edad. G. Escolaridad: grupo de escolaridad. N=410 sujetos.

Es importante destacar aquí que tras la subdivisión muestral según los resultados del análisis de regresión, algunos de los grupos quedan con una representación real muy pequeña, es el caso de sujetos de entre 50 y 60 años con estudios superiores, donde su representación es de 5 sujetos, hecho que también ocurre en otros grupos con representaciones de 6, 8 y 11 sujetos. Esto nos plantea la necesidad de obtener mejores muestras de normalización. Lo plausible sería que cada grupo propuesto, según análisis de regresión, tuviese un número real de sujetos más representativo. En la presente tesis se propone alcanzar como mínimo 100 sujetos por grupo propuesto, para que así la normalización de la BNB-D tenga en cuenta las variables modificadoras a nivel matemático y a nivel empírico. Al disponer de ambas medidas se puede comparar la bondad de ajuste diagnóstico de ambas propuestas.

4. Normalización Matemática vs. Normalización Muestral

Para comprobar la bondad de ajuste de las dos aproximaciones de normalización se escoge el total de la BNB-D. Los resultados en este escenario se presentan en las tablas 13 y 14 con los resultados de sensibilidad y especificidad según corrección/ estandarización matemática o estandarización muestral, atendiendo al Índice Cognitivo (ICog) con media 100 y DE de 25 puntos.

Tabla 13. Valores de sensibilidad y especificidad en grupo de pacientes y controles según corrección/ estadarización matemática (regresión).

<i>ICog</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
75	0,78	0,89	0,91	0,81
76	0,75	0,90	0,88	0,78
77	0,70	0,85	0,82	0,74
78	0,63	0,77	0,73	0,68
79	0,50	0,65	0,59	0,57

Tabla 14. Valores de sensibilidad y especificidad en grupo de pacientes y controles según estadarización muestral.

<i>ICog</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
75	0,84	0,96	0,97	0,86
76	0,79	0,93	0,92	0,82
77	0,76	0,88	0,86	0,79
78	0,70	0,85	0,82	0,74
79	0,55	0,70	0,65	0,61

5. Normalización y tipificación Final

Las características peculiares de la BNB-D dificultan la elaboración de un esquema de análisis único para los diferentes subtests, ya que la batería breve ha sido construida para valorar módulos funcionales de diferentes distribuciones. De forma global, se puede decir que cuenta con dos tipos de distribución: unas pruebas siguen una distribución de normalidad (Fluencia Semántica, Memoria inmediata y de trabajo, Memoria de aprendizaje, Recuerdo libre diferido, tiempo de Praxis Constructiva y prueba de Cubos) y otras una distribución que se asemeja a la mitad inferior de una distribución normal en mayor o menor grado (Orientación en las tres esferas, Repetición, Comprensión, Denominación, Memoria de reconocimiento, Praxias de Imitación e Ideomotoras, Praxis Constructiva e Imágenes Superpuestas), ya que la gran mayoría de sujetos control llegan al máximo métrico de la prueba. Son llamadas pruebas “de todo o nada”, o lo que en el examen neuropsicológico se advierte como función conservada o no.

Esta forma dual de distribuciones puede comprometer la métrica final de la prueba, ya que o se pierde la calidad de la distribución normal, asumiendo medidas posicionales únicamente (percentiles, cuartiles, etc, etc), o se concede propiedades de distribución normal a pruebas que no la poseen, con todo el error métrico que conlleva. En el caso de sujetos con patología, estas distribuciones a priori de “no graduación” de respuestas adquirirían un valor métrico de distribución de normalidad en la mitad inferior de la campana de Gauss⁹⁹, lo que observamos como degradación escalar de la patología. Para llegar a un equilibrio se decide tratar la métrica de los subtests como de distribución normal a las que la tienen y considerar distribución de normalidad, pero solamente como mitad inferior de la distribución normal, donde la media en realidad se sitúa en la puntuación máxima.

No se contabilizará la prueba de fluencia del lenguaje, ya que todos los sujetos control

obtienen máxima puntuación y es un subtest especial de la valoración de trastorno afásico, como percepción clínica de la capacidad de producción.

El subtest de memoria de reconocimiento no se tratará como el resto de subtests en la métrica de la batería, ya que se basa en un modelo probabilístico de 50% y por tanto no procede asimilarlo a la distribución de normalidad. En este subtest, se considera asignar un valor de posición a la puntuación directa (no influencia de la edad ni escolaridad) respecto a distribución de normalidad con un fin práctico en la obtención del perfil cognitivo. Se asigna valor de ICog de 100 a las 10 respuestas correctas ($z=0$), un ICog de 75 a 9 respuestas correctas ($z= -1$), un valor ICog de 50 a 8 respuestas correctas ($z= -2$) y un ICog de 30 a 7 respuestas correctas ($z= -2,8$). El resto de valores de la prueba de memoria de reconocimiento se situarán en valor ICog de 10 ($z= -3,6$).

En el subtest de tiempo invertido en la praxis constructiva, se invertirá el signo positivo en el cálculo de las puntuaciones estandarizadas (z , T e ICog) ya que es una variable de sentido contrario a las demás (a mayor tiempo invertido, peor rendimiento).

Con una muestra estratificada por edad y nivel de escolaridad en 16 grupos con $N=100$ mínima en cada grupo (en algún grupo se dan más de 100 sujetos, ya que son los más frecuentes en la población y no se han eliminado de la muestra) se establecen valores de normalidad para todos los subtests atendiendo a la media y DE de cada subgrupo. Las puntuaciones estandarizadas se expresan en puntuaciones z , nota T, puntuaciones escalares (escala de 20 grados) y una distribución de media 100 y DE de 25 puntos que se llamará Índice Cognitivo (ICog).

Para establecer una puntuación total de la BNB-D se obtendrá la media de todos los ICog de los submódulos; orientación, lenguaje, memoria, praxis, gnosia y función ejecutiva.

En las tablas de 15 a 30 se muestran los datos descriptivos de todos los subtests de la

Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 1 al 16.

Tabla 15. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica -versión D (BNB-D) del Grupo 1 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad entre 0 y 3 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	4,00	5,00	4,84	0,89
OE	4,00	5,00	4,78	0,90
OP	4,00	5,00	4,87	0,94
Fluencia Semántica	8,00	27,00	16,41	4,02
R. Palabras	2,00	3,00	2,96	0,21
R. Frases	5,00	6,00	5,83	0,37
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,88	0,38
Denominación	28,00	30,00	28,87	1,00
Comprensión	8,00	9,00	8,90	0,30
Dígitos Directos	4,00	7,00	4,93	0,40
Dígitos Inversos	3,00	6,00	3,66	0,49
Aprendizaje 1	3,00	7,00	5,14	1,39
Aprendizaje 2	5,00	8,00	6,28	1,07
Aprendizaje 3	4,00	9,00	7,34	1,53
Aprendizaje 4	6,00	10,00	7,91	1,17
Memoria Diferida	2,00	9,00	5,20	1,65
Reconocimiento	8,00	10,00	9,48	0,78
Praxis Simples	2,00	3,00	2,97	0,12
Praxis Complejas	5,00	6,00	5,42	0,71
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,76	0,29
P. I. Izquierda	3,00	6,00	5,84	0,68
P. C. Dibujo	7,00	10,00	9,12	0,92
P. C. Posición	6,00	10,00	9,32	0,96
P. C. Tiempo	48,00	68,00	55,21	14,13
Imágenes S.	8,00	10,00	9,90	0,47
Cubos de Kohs	3,00	12,00	6,42	2,06

Tabla 16. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 2 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad entre 4 y 8 años). N=108.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	4,00	5,00	4,92	0,34
OE	4,00	5,00	4,93	0,33
OP	4,00	5,00	5,18	1,69
Fluencia Semántica	9,00	35,00	18,48	4,61
R. Palabras	2,00	3,00	2,97	0,23
R. Frases	5,00	6,00	5,96	0,18
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,94	0,23
Denominación	28,00	30,00	29,81	0,47
Comprensión	8,00	9,00	8,89	0,36
Dígitos Directos	4,00	9,00	5,48	1,12
Dígitos Inversos	2,00	6,00	3,63	0,40
Aprendizaje 1	3,00	7,00	5,24	1,39
Aprendizaje 2	5,00	8,00	6,32	1,11
Aprendizaje 3	4,00	9,00	7,37	1,53
Aprendizaje 4	6,00	10,00	7,94	1,17
Memoria Diferida	3,00	9,00	5,80	1,60
Reconocimiento	8,00	10,00	9,49	0,78
Praxis Simples	2,00	3,00	2,91	0,17
Praxis Complejas	4,00	6,00	5,51	0,69
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,94	0,23
P. I. Izquierda	5,00	6,00	5,91	0,28
P. C. Dibujo	7,00	10,00	9,47	0,87
P. C. Posición	6,00	10,00	9,42	0,92
P. C. Tiempo	20,00	67,00	47,33	14,57
Imágenes S.	8,00	10,00	9,86	0,40
Cubos de Kohs	3,00	15,00	9,17	3,07

Tabla 17. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 3 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad entre 9 y 12 años). N=102.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	4,00	5,00	4,97	0,13
OE	4,00	5,00	4,97	0,17
OP	4,00	5,00	4,97	0,16
Fluencia Semántica	11,00	32,00	19,20	3,25
R. Palabras	2,00	3,00	2,99	0,13
R. Frases	5,00	6,00	5,94	0,23
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,98	0,32
Denominación	28,00	30,00	29,90	0,49
Comprensión	8,00	9,00	8,97	0,17
Dígitos Directos	4,00	8,00	5,55	1,10
Dígitos Inversos	2,00	7,00	4,27	0,97
Aprendizaje 1	4,00	8,00	5,44	1,50
Aprendizaje 2	6,00	8,00	7,00	0,70
Aprendizaje 3	5,00	9,00	7,55	1,13
Aprendizaje 4	6,00	9,00	8,55	1,01
Memoria Diferida	4,000	8,000	6,44	1,38
Reconocimiento	9,00	10,00	9,80	0,48
Praxis Simples	2,00	3,00	2,94	0,10
Praxis Complejas	5,00	6,00	5,50	0,52
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,96	0,11
P. I. Izquierda	4,00	6,00	5,93	0,25
P. C. Dibujo	9,00	10,00	9,75	0,46
P. C. Posición	9,00	10,00	9,87	0,35
P. C. Tiempo	28,00	66,00	45,50	14,23
Imágenes S.	9,00	10,00	9,47	0,45
Cubos de Kohs	6,00	14,00	11,00	3,19

Tabla 18. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 4 tras la estratificación (sujetos entre 50 y 60 años con escolaridad de más de 12 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	4,00	5	4,98	0,11
OE	4,00	5	4,97	0,10
OP	4,00	5	4,97	0,09
Fluencia Semántica	18,00	35,00	20,43	5,01
R. Palabras	2,00	3,00	2,99	0,21
R. Frases	5,00	6,00	5,96	0,25
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,96	0,26
Denominación	29,00	30,00	29,92	0,49
Comprensión	8,00	9,00	8,99	0,17
Dígitos Directos	3,00	9,00	5,95	1,36
Dígitos Inversos	2,00	6,00	4,08	1,20
Aprendizaje 1	4,00	9,00	5,63	1,50
Aprendizaje 2	6,00	8,00	7,14	0,70
Aprendizaje 3	5,00	9,00	7,65	1,13
Aprendizaje 4	6,00	9,00	8,55	1,01
Memoria Diferida	4,000	8,000	6,44	1,39
Reconocimiento	9,00	10,00	9,89	0,50
Praxis Simples	2,00	3,00	2,95	0,10
Praxis Complejas	5,00	6,00	5,50	0,52
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,99	0,10
P. I. Izquierda	5,00	6,00	5,99	0,10
P. C. Dibujo	9,00	10,00	9,85	0,41
P. C. Posición	9,00	10,00	9,91	0,31
P. C. Tiempo	20,00	62,00	44,60	13,91
Imágenes S.	9,00	10,00	9,98	0,41
Cubos de Kohs	9,00	15,00	13,21	2,97

Tabla 19. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 5 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad entre 0 y 3 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	2,00	5,00	4,67	0,86
OE	4,00	5,00	4,67	0,77
OP	4,00	5,00	4,94	0,83
Fluencia Semántica	3,00	32,00	15,84	4,83
R. Palabras	2,00	3,00	2,85	0,23
R. Frases	5,00	6,00	5,82	0,48
R. Pseudopalabras	4,00	6,00	5,79	0,47
Denominación	20,00	30,00	28,46	2,06
Comprensión	7,00	9,00	8,55	0,68
Dígitos Directos	3,00	7,00	4,57	0,94
Dígitos Inversos	2,00	5,00	3,04	0,92
Aprendizaje 1	2,00	4,00	3,12	0,95
Aprendizaje 2	2,00	6,00	4,50	1,36
Aprendizaje 3	3,00	7,00	5,00	1,26
Aprendizaje 4	4,00	8,00	5,75	1,34
Memoria Diferida	0,00	7,000	3,25	1,79
Reconocimiento	8,00	10,00	9,37	0,71
Praxis Simples	2,00	3,00	2,96	0,15
Praxis Complejas	2,00	6,00	4,18	1,12
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,75	0,29
P. I. Izquierda	3,00	6,00	5,80	0,65
P. C. Dibujo	4,00	10,00	8,57	1,69
P. C. Posición	3,00	10,00	7,85	1,91
P. C. Tiempo	49,00	176,00	77,00	40,03
Imágenes S.	8,00	19,00	9,97	1,21
Cubos de Kohs	1,00	12,00	5,66	3,00

Tabla 20. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 6 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad entre 4 y 8 años). N=120.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	3,00	5,00	4,86	0,73
OE	4,00	5,00	4,95	0,25
OP	4,00	5,00	4,96	0,20
Fluencia Semántica	5,00	32,00	15,98	4,69
R. Palabras	2,00	3,00	2,92	0,10
R. Frases	3,00	6,00	5,74	0,52
R. Pseudopalabras	3,00	6,00	5,67	0,70
Denominación	20,00	30,00	29,50	1,45
Comprensión	7,00	9,00	8,79	0,44
Dígitos Directos	3,00	9,00	5,07	0,99
Dígitos Inversos	,00	6,00	3,36	1,03
Aprendizaje 1	2,00	6,00	4,07	0,94
Aprendizaje 2	3,00	8,00	5,46	1,13
Aprendizaje 3	5,00	9,00	7,10	1,25
Aprendizaje 4	6,00	9,00	7,32	0,90
Memoria Diferida	,000	8,000	4,39	1,64
Reconocimiento	8,00	10,00	9,42	0,74
Praxis Simples	2,00	3,00	2,97	0,21
Praxis Complejas	,00	6,00	4,73	1,16
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,78	0,28
P. I. Izquierda	4,00	6,00	5,81	0,65
P. C. Dibujo	7,00	10,00	9,36	0,86
P. C. Posición	7,00	10,00	9,40	0,76
P. C. Tiempo	38,00	120,00	60,72	19,52
Imágenes S.	7,00	19,00	9,88	0,95
Cubos de Kohs	2,00	13,00	7,37	3,02

Tabla 21. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 7 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad entre 9 y 12 años). N=107.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	3,00	5,00	4,96	0,28
OE	4,00	5,00	4,94	0,24
OP	4,00	5,00	4,96	0,20
Fluencia Semántica	5,00	26,00	17,06	5,17
R. Palabras	2,00	3,00	2,98	0,10
R. Frases	5,00	6,00	5,97	0,14
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,93	0,24
Denominación	29,00	30,00	29,82	0,38
Comprensión	7,00	9,00	8,84	0,46
Dígitos Directos	3,00	10,00	5,47	1,42
Dígitos Inversos	2,00	5,00	3,91	0,89
Aprendizaje 1	3,00	6,00	4,20	1,03
Aprendizaje 2	4,00	8,00	5,80	1,68
Aprendizaje 3	6,00	9,00	7,00	1,33
Aprendizaje 4	6,00	9,00	7,40	1,07
Memoria Diferida	4,00	8,000	5,60	1,42
Reconocimiento	8,00	10,00	9,44	0,70
Praxis Simples	2,00	3,00	2,95	0,20
Praxis Complejas	3,00	6,00	5,53	1,16
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,79	0,27
P. I. Izquierda	4,00	6,00	5,82	0,61
P. C. Dibujo	6,00	10,00	9,00	1,41
P. C. Posición	3,00	10,00	8,12	2,41
P. C. Tiempo	31,00	85,00	51,08	13,69
Imágenes S.	8,00	10,00	9,87	0,44
Cubos de Kohs	5,00	13,00	9,64	2,39

Tabla 22. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 8 tras la estratificación (sujetos entre 61 y 70 años con escolaridad de más de 12 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	3,00	5,00	4,97	0,26
OE	4,00	5,00	4,98	0,15
OP	4,00	5,00	4,95	0,22
Fluencia Semántica	12,00	27,00	20,68	4,43
R. Palabras	2,00	3,00	2,98	0,09
R. Frases	5,00	6,00	5,89	0,31
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,89	0,31
Denominación	29,00	30,00	29,84	0,37
Comprensión	8,00	9,00	8,94	0,23
Dígitos Directos	3,00	7,00	5,42	1,12
Dígitos Inversos	2,00	6,00	4,15	1,39
Aprendizaje 1	5,00	8,00	6,00	1,73
Aprendizaje 2	5,00	9,00	6,33	2,31
Aprendizaje 3	7,00	10,00	8,00	1,73
Aprendizaje 4	7,00	10,00	8,10	1,75
Memoria Diferida	4,000	10,000	6,00	1,46
Reconocimiento	8,00	10,00	9,60	0,51
Praxis Simples	2,00	3,00	2,85	0,20
Praxis Complejas	3,00	6,00	5,25	1,19
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,91	0,21
P. I. Izquierda	5,00	6,00	5,93	0,53
P. C. Dibujo	9,00	10,00	9,50	0,71
P. C. Posición	6,00	10,00	8,00	2,83
P. C. Tiempo	38,00	93,00	53,50	26,03
Imágenes S.	8,00	10,00	9,68	0,67
Cubos de Kohs	8,00	15,00	11,00	2,24

Tabla 23. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 9 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad entre 0 y 3 años). N=105.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	2,00	5,00	3,78	1,01
OE	3,00	5,00	4,79	0,59
OP	3,00	5,00	4,72	0,58
Fluencia Semántica	9,00	26,00	12,02	3,82
R. Palabras	2,00	3,00	2,96	0,18
R. Frases	1,00	6,00	5,64	0,78
R. Pseudopalabras	1,00	6,00	5,52	1,00
Denominación	19,00	30,00	26,74	3,43
Comprensión	4,00	9,00	8,03	0,96
Dígitos Directos	3,00	6,00	4,23	0,80
Dígitos Inversos	3,00	6,00	2,81	1,01
Aprendizaje 1	1,00	5,00	3,07	1,16
Aprendizaje 2	2,00	6,00	4,15	1,37
Aprendizaje 3	2,00	8,00	5,38	1,76
Aprendizaje 4	4,00	9,00	6,15	1,59
Memoria Diferida	,000	9,00	2,23	1,85
Reconocimiento	6,00	10,00	9,30	1,08
Praxis Simples	2,00	3,00	2,97	0,16
Praxis Complejas	0,00	6,00	3,71	1,18
P. I. Derecha	3,00	7,00	5,81	0,62
P. I. Izquierda	1,00	8,00	5,78	0,84
P. C. Dibujo	5,00	20,00	8,88	2,19
P. C. Posición	2,00	20,00	8,04	2,71
P. C. Tiempo	30,00	156,00	78,45	24,94
Imágenes S.	5,00	10,00	9,1566	1,63
Cubos de Kohs	0,00	8,00	4,8718	1,90

Tabla 24. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 10 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad entre 4 y 8 años). N=128.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	3,00	5,00	4,09	1,02
OE	3,00	5,00	4,89	0,41
OP	3,00	5,00	4,93	0,32
Fluencia Semántica	9,00	28,00	14,37	4,65
R. Palabras	2,00	3,00	2,97	0,21
R. Frases	2,00	6,00	5,76	0,55
R. Pseudopalabras	2,00	6,00	5,54	0,78
Denominación	16,00	30,00	28,71	2,18
Comprensión	6,00	9,00	8,55	0,68
Dígitos Directos	3,00	9,00	4,79	1,01
Dígitos Inversos	2,00	7,00	3,26	1,02
Aprendizaje 1	1,00	7,00	3,96	1,38
Aprendizaje 2	3,00	8,00	5,50	1,20
Aprendizaje 3	3,00	9,00	6,17	1,35
Aprendizaje 4	4,00	9,00	7,06	1,38
Memoria Diferida	2,00	8,000	3,98	1,78
Reconocimiento	8,00	10,00	9,74	0,57
Praxis Simples	2,00	3,00	2,99	0,16
Praxis Complejas	2,00	6,00	4,60	1,22
P. I. Derecha	4,00	6,00	5,94	0,42
P. I. Izquierda	3,00	6,00	5,89	0,61
P. C. Dibujo	4,00	10,00	9,25	1,30
P. C. Posición	4,00	10,00	8,91	1,93
P. C. Tiempo	29,00	180,00	72,44	27,71
Imágenes S.	7,00	10,00	9,60	0,69
Cubos de Kohs	0,00	12,00	5,73	3,07

Tabla 25. Datos descriptivos de todos los subtests de la Batería Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 11 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad entre 9 y 12 años). N=110.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	3,00	5,00	4,81	0,95
OE	4,00	5,00	4,96	0,35
OP	4,00	5,00	4,97	0,27
Fluencia Semántica	11,00	34,00	17,74	5,37
R. Palabras	2,00	3,00	2,99	0,10
R. Frases	5,00	6,00	5,90	0,292
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,83	0,37
Denominación	25,00	30,00	29,42	1,04
Comprensión	8,00	9,00	8,81	0,03
Dígitos Directos	3,00	8,00	5,44	1,26
Dígitos Inversos	2,00	5,00	3,51	0,98
Aprendizaje 1	2,00	7,00	4,22	1,66
Aprendizaje 2	4,00	9,00	6,22	1,51
Aprendizaje 3	4,00	9,00	6,66	2,00
Aprendizaje 4	3,00	10,00	7,11	2,29
Memoria Diferida	,000	10,000	4,88	1,73
Reconocimiento	9,00	10,00	9,77	0,42
Praxis Simples	2,00	3,00	2,92	0,23
Praxis Complejas	,00	6,00	4,90	1,17
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,96	0,31
P. I. Izquierda	5,00	6,00	5,95	0,36
P. C. Dibujo	8,00	10,00	9,33	1,03
P. C. Posición	1,00	10,00	7,33	2,44
P. C. Tiempo	35,00	72,00	58,57	10,04
Imágenes S.	8,00	10,00	9,92	0,38
Cubos de Kohs	3,00	13,00	9,74	2,64

Tabla 26. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 12 tras la estratificación (sujetos entre 71 y 80 años con escolaridad de más de 12 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	4,00	5,00	4,84	0,93
OE	4,00	5,00	4,97	0,36
OP	4,00	5,00	4,98	0,25
Fluencia Semántica	14,00	36,00	22,12	5,95
R. Palabras	2,00	3,00	3,99	0,01
R. Frases	4,00	6,00	5,83	0,56
R. Pseudopalabras	4,00	6,00	5,83	0,56
Denominación	25,00	30,00	29,45	1,03
Comprensión	8,00	9,00	8,91	0,28
Dígitos Directos	5,00	8,00	6,12	0,89
Dígitos Inversos	3,00	6,00	4,20	1,06
Aprendizaje 1	4,00	5,00	4,75	0,46
Aprendizaje 2	5,00	9,00	7,00	1,69
Aprendizaje 3	6,00	9,00	7,25	1,38
Aprendizaje 4	6,00	9,00	7,50	1,19
Memoria Diferida	3,00	8,00	5,25	1,75
Reconocimiento	9,00	10,00	9,99	0,01
Praxis Simples	2,00	3,00	2,97	0,10
Praxis Complejas	3,00	6,00	4,12	1,15
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,98	0,32
P. I. Izquierda	5,00	6,00	5,97	0,38
P. C. Dibujo	9,00	10,00	9,58	1,01
P. C. Posición	8,00	10,00	9,21	1,35
P. C. Tiempo	45,00	60,96	52,48	6,76
Imágenes S.	9,00	10,00	9,99	0,01
Cubos de Kohs	2,00	14,00	9,00	4,02

Tabla 27. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 13 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad entre 0 y 3 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	2,00	5,00	3,67	1,23
OE	3,00	5,00	4,61	0,59
OP	2,00	5,00	4,22	0,76
Fluencia Semántica	8,00	19,00	12,78	3,45
R. Palabras	2,00	3,00	2,92	0,26
R. Frases	3,00	6,00	5,53	0,83
R. Pseudopalabras	2,00	6,00	5,36	1,04
Denominación	17,00	30,00	24,42	4,36
Comprensión	7,00	9,00	8,25	0,75
Dígitos Directos	3,00	5,00	3,97	0,66
Dígitos Inversos	2,00	4,00	2,83	0,76
Aprendizaje 1	2,00	5,00	4,00	1,10
Aprendizaje 2	2,00	6,00	4,05	1,37
Aprendizaje 3	3,00	8,00	5,18	1,66
Aprendizaje 4	4,00	9,00	5,94	1,52
Memoria Diferida	2,000	5,000	4,23	2,01
Reconocimiento	8,00	10,00	8,98	0,25
Praxis Simples	2,00	3,00	2,94	0,23
Praxis Complejas	3,00	6,00	4,17	1,16
P. I. Derecha	4,00	6,00	5,70	0,79
P. I. Izquierda	4,00	6,00	5,82	0,70
P. C. Dibujo	5,00	10,00	7,88	2,42
P. C. Posición	5,00	10,00	6,97	2,66
P. C. Tiempo	20,00	180,00	93,37	36,42
Imágenes S.	4,00	10,00	8,48	1,68
Cubos de Kohs	0,00	6,00	2,76	2,12

Tabla 28. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 14 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad entre 4 y 8 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	2,00	5,00	3,71	1,21
OE	3,00	5,00	4,69	0,55
OP	2,00	5,00	4,32	0,73
Fluencia Semántica	9,00	23,00	12,81	4,04
R. Palabras	2,00	3,00	2,96	0,27
R. Frases	4,00	6,00	5,52	0,75
R. Pseudopalabras	1,00	6,00	5,07	1,20
Denominación	12,00	30,00	25,95	4,30
Comprensión	4,00	9,00	8,14	1,01
Dígitos Directos	2,00	8,00	4,23	1,30
Dígitos Inversos	,00	4,00	2,90	0,87
Aprendizaje 1	2,00	4,00	3,06	0,88
Aprendizaje 2	4,00	7,00	4,93	1,09
Aprendizaje 3	3,00	7,00	5,13	1,12
Aprendizaje 4	3,00	10,00	6,20	2,00
Memoria Diferida	,000	7,000	3,53	1,77
Reconocimiento	8,00	10,00	9,46	0,74
Praxis Simples	2,00	3,00	2,96	0,19
Praxis Complejas	3,00	6,00	3,22	1,19
P. I. Derecha	3,00	6,00	5,84	0,57
P. I. Izquierda	3,00	6,00	5,75	0,73
P. C. Dibujo	5,00	10,00	8,78	1,07
P. C. Posición	4,00	10,00	8,19	1,50
P. C. Tiempo	35,00	189,00	76,22	31,04
Imágenes S.	2,00	10,00	9,21	1,35
Cubos de Kohs	0,00	12,00	5,40	3,20

Tabla 29. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 15 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad entre 9 y 12 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	2,00	5,00	4,50	1,168
OE	4,00	5,00	4,92	0,56
OP	4,00	5,00	4,67	0,49
Fluencia Semántica	10,00	26,00	15,65	4,32
R. Palabras	2,00	3,00	2,96	0,15
R. Frases	4,00	6,00	5,66	0,65
R. Pseudopalabras	4,00	6,00	5,58	0,66
Denominación	22,00	30,00	28,41	2,35
Comprensión	8,00	9,00	8,75	0,45
Dígitos Directos	4,00	6,00	5,63	0,67
Dígitos Inversos	2,00	4,00	3,27	0,78
Aprendizaje 1	3,00	6,00	4,00	1,41
Aprendizaje 2	4,00	6,00	5,25	0,95
Aprendizaje 3	5,00	6,00	5,75	0,50
Aprendizaje 4	3,00	10,00	6,32	2,10
Memoria Diferida	3,000	5,000	3,750	1,45
Reconocimiento	8,00	10,00	9,50	1,00
Praxis Simples	2,00	3,00	2,98	0,10
Praxis Complejas	4,00	6,00	5,42	1,01
P. I. Derecha	4,00	6,00	5,89	0,56
P. I. Izquierda	4,00	6,00	5,81	0,76
P. C. Dibujo	8,00	10,00	9,42	0,78
P. C. Posición	9,00	10,00	9,85	1,65
P. C. Tiempo	25,00	88,00	61,00	24,30
Imágenes S.	8,00	10,00	9,83	0,57
Cubos de Kohs	2,00	10,00	6,12	3,39

Tabla 30. Datos descriptivos de todos los subtests de la Bateria Neuropsicológica Básica-versión D (BNB-D) del Grupo 16 tras la estratificación (sujetos de más de 80 años con escolaridad de más de 12 años). N=100.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
OT	4,00	5,00	4,84	0,89
OE	4,00	5,00	4,97	0,56
OP	4,00	5,00	4,87	0,54
Fluencia Semántica	11,00	27,00	17,41	4,43
R. Palabras	2,00	3,00	2,96	0,15
R. Frases	5,00	6,00	5,63	0,62
R. Pseudopalabras	5,00	6,00	5,68	0,61
Denominación	28,00	30,00	28,87	0,49
Comprensión	8,00	9,00	8,90	0,30
Dígitos Directos	3,00	7,00	4,93	1,03
Dígitos Inversos	2,00	6,00	3,56	0,89
Aprendizaje 1	2,00	5,00	4,30	1,31
Aprendizaje 2	5,00	6,00	5,30	0,80
Aprendizaje 3	5,00	9,00	5,90	0,61,
Aprendizaje 4	6,00	10,00	6,63	1,36
Memoria Diferida	3,000	5,000	4,75	1,79
Reconocimiento	8,00	10,00	9,53	0,97
Praxis Simples	2,00	3,00	2,98	0,18
Praxis Complejas	3,00	6,00	4,01	1,16
P. I. Derecha	5,00	6,00	5,99	0,01
P. I. Izquierda	3,00	6,00	5,84	0,68
P. C. Dibujo	9,00	10,00	9,51	0,79
P. C. Posición	8,00	10,00	9,12	1,10
P. C. Tiempo	38,00	98,00	78,00	21,02
Imágenes S.	8,00	10,00	9,90	0,39
Cubos de Kohs	3,00	12,00	6,42	3,54

Con estos datos normativos podemos configurar las puntuaciones de la BNB-D según los datos que queramos expresar. Así podemos dar puntuaciones tipificadas (notas z, T, escalares, ICog) para cada subtest según las tablas de la 15 a la 30. Podemos también

ofrecer puntuaciones tipificadas según Módulos funcionales utilizando las siguientes fórmulas:

Módulo de orientación: suma de las notas tipificadas (z, T, escalares, ICog) de Orientación en Tiempo, Orientación en Lugar y Orientación en Persona y obtener media de los tres submódulos.

Módulo de lenguaje: suma de las notas tipificadas (z, T, escalares, ICog) de: Fluencia Semántica, media de la puntuación tipificada de los subtest de Repetición (repetición de palabras, frases y pseudopalabras), Comprensión y Denominación y obtener media de los cuatro submódulos.

Módulo de memoria: suma de las notas tipificadas (z, T, escalares, ICog) de: Dígitos Directos, Dígitos Inversos, media de la puntuación tipificada de los subtest de Aprendizaje (aprendizaje 1, aprendizaje 2, aprendizaje 3 y aprendizaje 4), Recuerdo libre diferido y Recuerdo facilitado (según rango de página 75) y obtener media de los cinco submódulos.

Módulo de praxis: suma de las notas tipificadas (z, T, escalares, ICog) de: media de la Imitación de posturas simples y complejas, media de las Praxias Ideomotoras (derecha e izquierda), media de la puntuación tipificada de los subtest de Praxis Constructiva (copia de dibujo, posición y tiempo invertido de la copia), y obtener media de los tres submódulos.

Módulo de gnosia: las notas tipificadas (z, T, escalares, ICog) de: Imágenes Superpuestas (suma de conglomerado uno y dos de imágenes).

Módulo ejecutivo: suma de las notas tipificadas (z, T, escalares, ICog) de: Fluencia Semántica, Dígitos Inversos y prueba de Cubos de Kohs y obtener media de los tres submódulos.

Para obtener una puntuación tipificada del total de la escala se suman los valores tipificados de los seis submódulos antes descritos y se obtiene una media, que será la puntuación total de la BNB-D.

5. Datos descriptivos de la muestra con Deterioro Cognitivo

Para poder describir los perfiles cognitivos en las principales demencias o estadios iniciales de éstas, se han elegido aquellas entidades más frecuentes. Analizaremos los siguientes ocho grupos diagnósticos, atendiendo a sus criterios reconocidos internacionalmente.

1. Pacientes diagnosticados de MCI de tipo amnésico, según criterios de Petersen¹⁰² como forma inicial de deterioro cognitivo previo a criterios completos de demencia, de mayor probabilidad tipo Alzheimer¹⁰³. En este apartado es de relevancia citar el trabajo que se presenta como anexo respecto a este diagnóstico realizado por el autor de la presente tesis: Cejudo JC y Gil D¹⁰⁴. Se llamará al grupo: **a-MCI**.

2. Pacientes diagnosticados de otros tipos de MCI, según criterios de Petersen¹⁰² como forma inicial de deterioro cognitivo previo a cumplir criterios de demencia, de mayor probabilidad de las denominadas subcorticales¹⁰⁵. En este apartado es de relevancia citar el trabajo respecto a este diagnóstico realizado por Lidia Medina como primer autor y como tutor de éste el autor de la presente tesis¹⁰⁶. Se llamará al grupo **sc-MCI**.

3. Pacientes diagnosticados de Demencia de tipo Subcortical¹⁰⁵. Se llamará al grupo: **Demencia.Sc**. Este grupo se compone de dos diagnósticos específicos pero poseen un perfil cognitivo compartido:

- 3.1.** Pacientes diagnosticados de demencia Vascolar tipo subcortical (DVsc) con criterios NINCDS-AIREN¹⁰⁷, en estadios leve y leve-moderado
- 3.2.** Pacientes diagnosticados de demencia por Hidrocefalia Normotensiva (HNT) con criterios “Chronic Hydrocephalus”, de Bret¹⁰⁸, en estadios leve y leve-moderado.
- 4.** Pacientes diagnosticados de demencia tipo Alzheimer (DTA) con criterios NINCDS-ADRDA¹⁰³, en estadios leve y leve-moderado. Se llamará al grupo: **DTA**.
- 5.** Pacientes diagnosticados de demencia Fronto-Temporal de tipo no afásica (DFT-nA)^{110, 111}, en estadio leve-moderado. Se llamará al grupo: **DFT. No afásica**.
- 6.** Pacientes diagnosticados de demencia por Cuerpos de Lewy, con criterios diagnósticos de McKeith¹¹¹, en estadios leve y leve-moderado. Se llamará al grupo: **DCLewy**.
- 7.** Pacientes diagnosticados de depresión con criterios DSM-IV¹¹². Se llamará al grupo: **Depresión**.
- 8.** Pacientes diagnosticados de Afasia Progresiva Primaria (APP), como entidad clínica independientemente de su diagnóstico etiológico, con criterios de Mesulam^{113,114} en estadios leve y leve-moderado. Se llamará al grupo **APP**.

En la tabla 31 se muestran los datos de número de sujetos, media de edad y género de los pacientes para cada grupo diagnóstico descrito.

De la tabla 32 a la tabla 46 se muestran las medias y DE para cada subtest (agrupadas por módulos) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

A continuación en las figuras de la 3 a la 24, se muestran las medias para cada subtest de la BNB-D según diagnóstico de demencia. Estas referencias expresadas en

puntuaciones tipificadas (notas z) pueden ayudar al neuropsicólogo clínico a interpretar y comparar los resultados de un paciente concreto con las muestras de referencia.

En las figuras de la 25 a la 32 se muestran los intervalos de confianza al 95% (IC. 95%) de los subtest de la BNB-D según grupo diagnóstico.

Tabla 31. Número de pacientes en cada grupo diagnóstico con descriptivos de edad y género.

<i>Diagnóstico</i>	<i>N</i>	<i>Media (DE) Edad</i>	<i>% Hombres</i>
a-MCI	1080	76,28 (7,02)	39,07%
sc-MCI	450	76,48 (8,26)	54,00%
Demencia.Sc	630	77,76 (7,87)	47,14%
DTA	1615	77,53 (7,45)	40,24%
DFT. No afásica	330	70,25 (6,50)	70,00%
DCLewy	345	79,29 (5,79)	44,92%
Depresión	1100	70,50 (9,66)	32,54%
APP	250	69,27 (8,28)	49,33%
Total	5800	74,67 (7,60)	43,10%

Tabla 32. Descriptivos del módulo de orientación de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

	<i>Orientación</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Orientación tiempo	a-MCI	3,11	1,538
	sc-MCI	3,26	1,568
	Demencia.Sc	2,18	1,811
	DTA	0,97	1,205
	DFT. No afásica	4,50	0,577
	DCLewy	2,00	1,683
	Depresión	3,88	1,497
	APP	3,90	1,370
Orientación espacio	a-MCI	4,67	0,685
	sc-MCI	4,60	0,838
	Demencia.Sc	4,06	1,435
	DTA	3,36	1,535
	DFT. No afásica	4,00	2,000
	DCLewy	4,20	1,154
	Depresión	4,70	0,779
	APP	3,70	1,947
Orientación persona	a-MCI	4,54	0,697
	sc-MCI	4,53	0,779
	Demencia.Sc	3,53	1,231
	DTA	3,33	1,313
	DFT. No afásica	4,75	0,500
	DCLewy	3,63	1,302
	Depresión	4,68	0,753
	APP	4,70	0,483
Orientación Total	a-MCI	12,33	2,290
	sc-MCI	12,38	2,479
	Demencia.Sc	9,76	3,800
	DTA	7,68	3,211
	DFT. No afásica	13,25	2,217
	DCLewy	9,83	3,519
	Depresión	13,26	2,593
	APP	12,30	3,020

Tabla 33. Descriptivos del módulo de lenguaje (Fluencia semántica) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Fluencia Semántica</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	9,85	3,989
sc-MCI	8,53	3,347
Demencia.Sc	7,00	3,829
DTA	6,00	2,844
DFT. No afásica	9,70	7,071
DCLewy	6,93	2,925
Depresión	10,95	4,425
APP	6,60	3,438

Tabla 34. Descriptivos del módulo de lenguaje (Repetición palabras) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Repetición Palabras</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	2,97	0,152
sc-MCI	2,98	0,290
Demencia.Sc	2,88	0,332
DTA	2,98	0,342
DFT. No afásica	2,88	0,116
DCLewy	2,81	0,391
Depresión	3,17	2,219
APP	2,70	0,483

Tabla 35. Descriptivos del módulo de lenguaje (Repetición frases) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Repetición Frases</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	5,66	0,693
sc-MCI	5,61	0,614
Demencia.Sc	5,13	1,684
DTA	5,12	1,115
DFT. No afásica	5,00	0,816
DCLewy	4,87	1,348
Depresión	5,70	0,615
APP	4,50	1,354

Tabla 36. Descriptivos del módulo de lenguaje (Repetición pseudopalabras) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Repetición Pseudopalabras</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	5,51	0,901
sc-MCI	5,28	1,032
Demencia.Sc	5,80	0,414
DTA	5,08	1,202
DFT. No afásica	5,25	0,957
DCLewy	4,65	1,521
Depresión	5,80	2,244
APP	5,10	1,852
Total	5,36	1,395

Tabla 37. Descriptivos del módulo de lenguaje (Denominación) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Denominación</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	25,20	3,811
sc-MCI	25,29	4,125
Demencia.Sc	24,26	4,757
DTA	20,07	5,306
DFT. No afásica	22,75	3,862
DCLewy	23,34	4,512
Depresión	25,51	5,604
APP	18,90	6,045

Tabla 38. Descriptivos del módulo de lenguaje (Comprensión) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Comprensión</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	8,06	0,906
sc-MCI	8,10	0,866
Demencia.Sc	7,93	1,640
DTA	6,99	1,446
DFT. No afásica	8,75	0,500
DCLewy	7,68	1,505
Depresión	8,17	1,075
APP	7,70	1,418

Tabla 39. Descriptivos del módulo de memoria (Dígitos directos e inversos) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Memoria Inmediata y Trabajo</i>		<i>Media</i>	<i>DE</i>
Dígitos Directos	a-MCI	4,25	0,966
	sc-MCI	4,10	0,719
	Demencia.Sc	4,00	1,000
	DTA	3,84	0,747
	DFT. No afásica	4,00	1,414
	DCLewy	3,97	0,846
	Depresión	4,25	0,866
	APP	4,66	1,211
	Dígitos Inversos	a-MCI	2,78
sc-MCI		2,56	0,846
Demencia.Sc		2,08	1,083
DTA		1,89	1,090
DFT. No afásica		3,00	1,414
DCLewy		2,41	1,093
Depresión		2,72	1,062
APP		3,00	1,000

Tabla 40. Descriptivos del módulo de memoria (aprendizaje del 1 al 4) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Memoria de Aprendizaje</i>		<i>Media</i>	<i>DE</i>
Aprendizaje 1	a-MCI	2,33	1,298
	sc-MCI	2,38	1,227
	Demencia.Sc	1,76	1,251
	DTA	1,36	1,250
	DFT. No afásica	3,00	1,632
	DCLewy	1,93	1,281
	Depresión	3,41	2,981
	APP	1,33	1,658
	Aprendizaje 2	a-MCI	3,42
sc-MCI		3,68	1,289
Demencia.Sc		2,94	1,144
DTA		2,40	1,398
DFT. No afásica		4,25	2,061
DCLewy		2,93	1,087
Depresión		4,29	1,546
APP		3,11	1,054
Aprendizaje 3		a-MCI	4,08
	sc-MCI	4,11	1,501
	Demencia.Sc	3,23	1,437
	DTA	2,87	1,223
	DFT. No afásica	4,75	2,753
	DCLewy	3,12	1,053
	Depresión	5,12	1,741
	APP	3,55	2,185
	Aprendizaje 4	a-MCI	4,37
sc-MCI		4,43	1,484
Demencia.Sc		3,29	1,403
DTA		3,18	1,471
DFT. No afásica		5,00	2,943
DCLewy		3,22	1,403
Depresión		5,40	1,826
APP		4,11	2,027

Tabla 41. Descriptivos del módulo de memoria (recuerdo libre diferido) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Memoria libre diferida</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	0,82	1,500
sc-MCI	1,74	1,752
Demencia.Sc	1,00	1,172
DTA	0,15	0,667
DFT. No afásica	2,00	2,160
DCLewy	0,40	0,864
Depresión	3,01	2,369
APP	2,22	2,386

Tabla 42. Descriptivos del módulo de memoria (recuerdo facilitado) de la BNB-D según diagnóstico de demencia. Porcentaje de elementos reconocidos

	<i>Elementos Reconocidos</i>								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a-MCI	0,0%	3,7%	23,9%	28,1%	24,%	19,%	0,0%	0,0%	0,0%
sc-MCI	0,7%	0,7%	0,7%	3,0%	5,9%	6,7%	26,7%	28,1%	27,4%
Demencia.Sc	0,0%	0,0%	0,0%	29,4%	5,9%	17,6%	29,4%	11,8%	5,9%
DTA	2,9%	5,0%	16,5%	31,9%	27,0%	15,4%	0,0%	0,0%	0,0%
DFT. No APP	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	50,0%	25,0%	0,0%
DCLewy	4,1%	0,0%	22,4%	20,4%	4,1%	10,0%	18,4%	18,4%	2,0%
Depresión	0,0%	4,1%	2,5%	4,1%	5,0%	7,4%	16,5%	23,1%	37,2%
APP	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	22%	11,0%	22,2%	22,2%	22,6%

Tabla 43. Descriptivos del módulo de Praxis (imitación de posturas) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Praxis Imitación</i>		<i>Media</i>	<i>DE</i>
Praxis Simples	a-MCI	2,98	0,323
	sc-MCI	2,89	0,358
	Demencia.Sc	2,83	0,389
	DTA	2,83	0,396
	DFT. No afásica	3,00	0,001
	DCLewy	2,75	0,434
	Depresión	3,11	0,853
	APP	3,00	0,001
Praxis Complejas	a-MCI	3,49	1,861
	sc-MCI	3,07	1,775
	Demencia.Sc	3,00	1,758
	DTA	2,03	1,791
	DFT. No afásica	2,50	1,914
	DCLewy	2,12	1,786
	Depresión	4,08	1,780
	APP	3,22	2,048

Tabla 44. Descriptivos del módulo de Praxis (Ideomotora. Mano derecha e izquierda) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Praxis Ideomotora</i>		<i>Media</i>	<i>DE</i>
Ideomotora derecha	a-MCI	5,82	0,590
	sc-MCI	5,67	0,847
	Demencia.Sc	5,38	1,709
	DTA	5,01	1,488
	DFT. No afásica	5,00	2,000
	DCLewy	5,17	1,221
	Depresión	5,78	0,714
	APP	5,11	1,763
Ideomotora izquierda	a-MCI	5,71	0,838
	sc-MCI	5,54	0,986
	Demencia.Sc	4,61	2,180
	DTA	4,70	1,801
	DFT. No afásica	5,00	2,000
	DCLewy	4,93	1,579
	Depresión	5,63	1,200
	APP	5,33	1,414

Tabla 45. Descriptivos del módulo de Praxis (Constructiva: dibujo, posición y tiempo de ejecución) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Praxis Constructiva</i>		<i>Media</i>	<i>DE</i>
Dibujo	a-MCI	8,68	1,846
	sc-MCI	7,97	2,153
	Demencia.Sc	7,66	2,146
	DTA	6,53	3,021
	DFT. No afásica	8,25	1,707
	DCLewy	5,93	2,967
	Depresión	8,53	1,735
	APP	8,88	1,536
	Posición	a-MCI	8,03
sc-MCI		7,21	2,521
Demencia.Sc		5,91	2,466
DTA		5,04	3,280
DFT. No afásica		6,25	2,629
DCLewy		3,91	3,167
Depresión		7,72	2,516
APP		8,22	3,270
Total		a-MCI	16,56
	sc-MCI	15,18	4,404
	Demencia.Sc	13,58	4,144
	DTA	11,68	5,993
	DFT. No afásica	14,50	4,041
	DCLewy	9,85	5,947
	Depresión	16,36	3,848
	APP	17,11	4,728
	Tiempo	a-MCI	89,56
sc-MCI		112,04	60,799
Demencia.Sc		115,36	55,487
DTA		109,30	70,207
DFT. No afásica		113,25	36,436
DCLewy		123,39	53,086
Depresión		78,97	39,846
APP		102,57	77,757

Tabla 46. Descriptivos del módulo de Gnosis visual (Figuras superpuestas) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Figuras superpuestas</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	8,80	1,630
sc-MCI	8,56	1,657
Demencia.Sc	8,16	1,946
DTA	7,24	2,292
DFT. No afásica	8,95	2,362
DCLewy	8,13	2,104
Depresión	8,93	1,802
APP	9,00	1,825

Tabla 47. Descriptivos del módulo de Función Ejecutiva (Cubos de Kohs) de la BNB-D según diagnóstico de demencia.

<i>Cubos de Kohs</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
a-MCI	3,32	2,431
sc-MCI	2,36	2,232
Demencia.Sc	2,50	2,534
DTA	1,12	1,643
DFT. No afásica	0,00	0,000
DCLewy	1,00	1,414
Depresión	3,75	3,348
APP	9,00	1,825

7. Perfiles Cognitivos en la Demencia

A continuación se presentan los datos de los diferentes grupos diagnósticos según tipo de demencia expresados en medias de las puntuaciones z para cada subtest y por módulos funcionales de la BNB-D (de la figura 2 a la 23). De la figura 24 a la 32, se expresan los datos en puntuaciones z e Intervalo de Confianza (IC) de cada subtest de la BNB-D para cada grupo diagnóstico. Al pie de las figuras de la 24 a la 32 se comentan los datos descriptivos más relevantes teniendo en cuenta las medias de las puntuaciones z que observamos también en las figuras de la 2 a la 23, como guía.

Para el análisis de los “perfiles cognitivos” se realiza una primera aproximación mediante el análisis discriminante. El objetivo esencial de éste es utilizar los valores previamente conocidos de las variables independientes para predecir en qué categoría de la variable dependiente corresponde. Se conoce en ocasiones como análisis de la clasificación, ya que define una regla o esquema de clasificación que permita predecir la población a la que es más probable que tenga que pertenecer una nueva observación.

Una segunda aproximación más clínica de los datos obtenidos permite combinar los datos métricos con la practicidad clínica de éstos teniendo en cuenta la aproximación teórica de los módulos cognitivos, la métrica específica de cada subtest de la BNB-D y su varianza de respuestas. Para ello evaluamos el poder discriminante de los subtest de la BNB-D mediante:

- a. Prueba de igualdad de las medias de los grupos (Tabla 48).
- b. Aplicabilidad del análisis discriminante. M de Box= 4332,53 con $p=0,001$.
- c. Determinación de variables discriminantes (lineales de Fisher. Tabla 49)
- d. Tabla de concordancia de clasificación real/ predictiva (Tabla 50)

Figura 2. Subtest de Orientación en tiempo, espacio y persona (módulo de orientación) de la BNB-D, según grupo diagnóstico

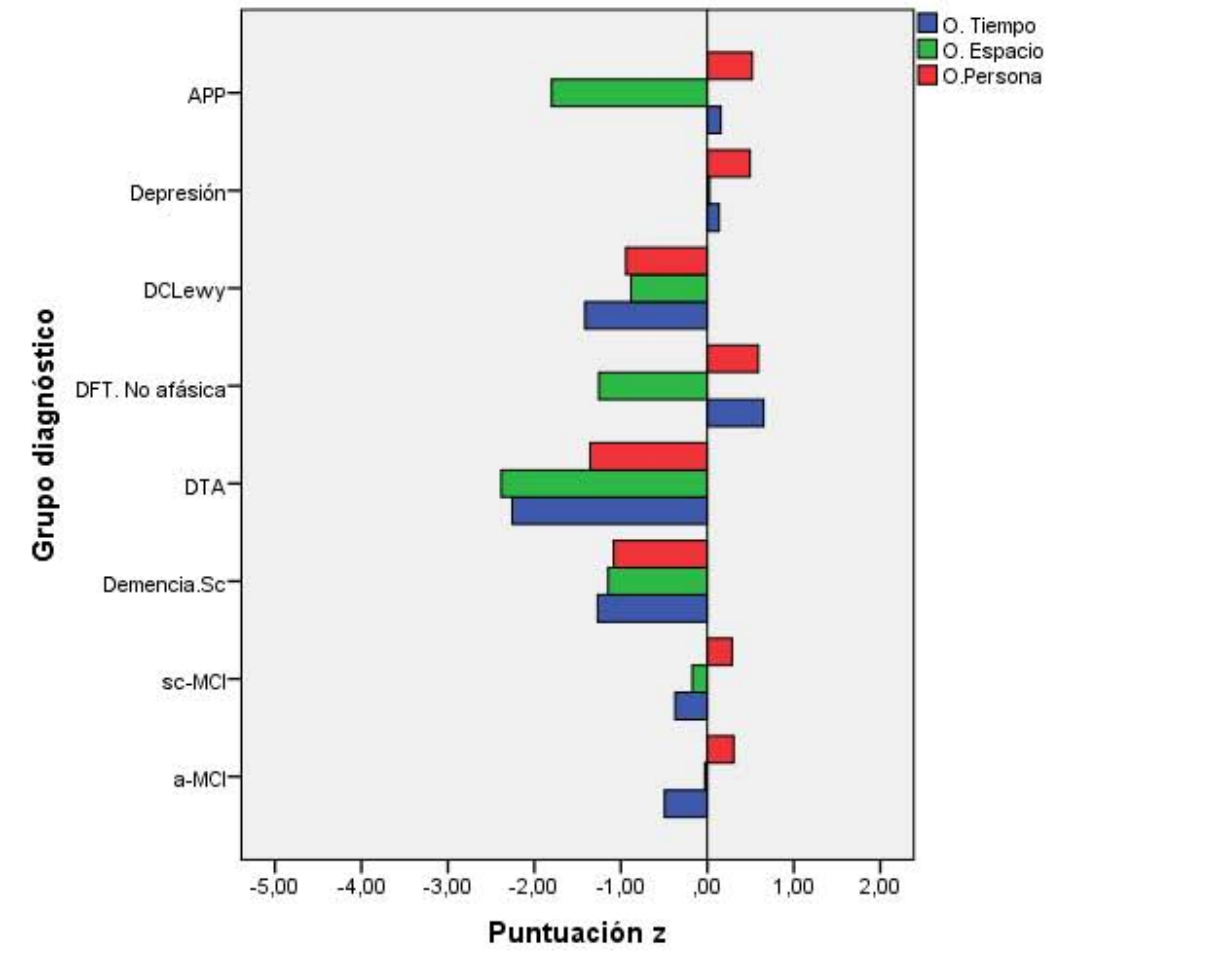


Figura 3. Subtests de Fluencia Semántica, Repetición de palabras, frases y pseudopalabras, Comprensión y Denominación (módulo de lenguaje) de la BNB-D, según grupo diagnóstico.

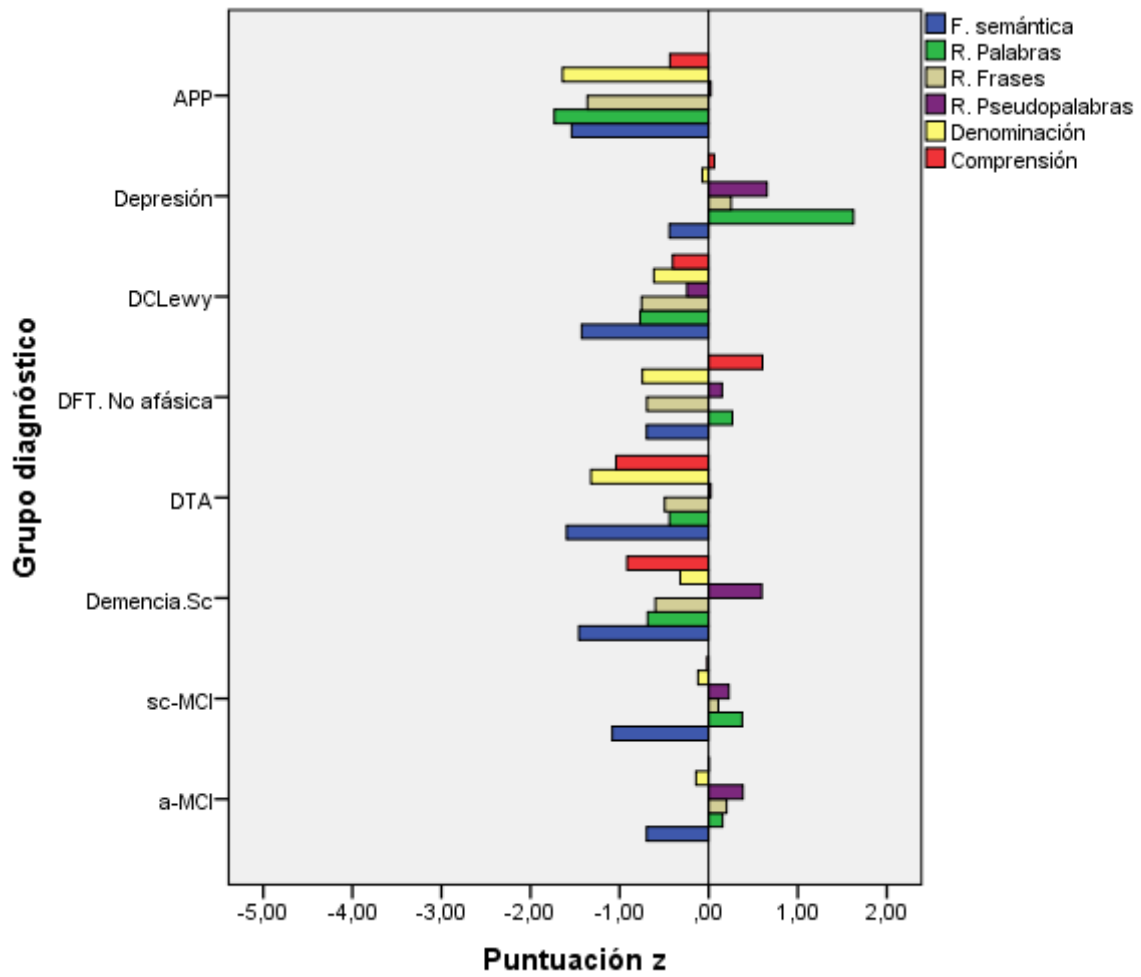


Figura 4. Subtest de Dígitos Directos, Inversos, Aprendizaje 1, 2, 3, 4 y Recuerdo diferido libre (módulo de memoria) de la BNB-D, según grupo diagnóstico.

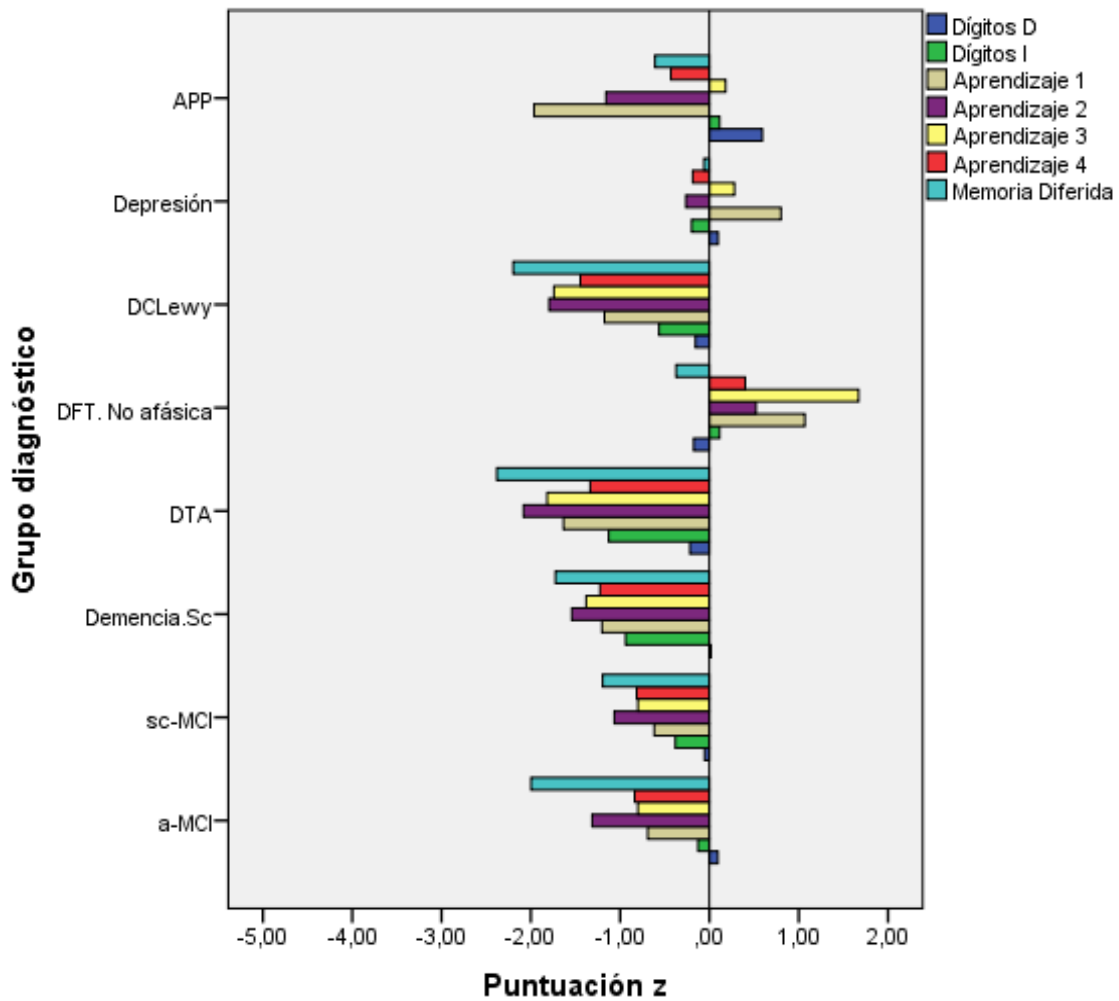


Figura 5. Subtest de praxis de imitación, ideomotora, constructiva dibujo, posición y tiempo invertido (módulo de praxis) de la BNB-D según grupo diagnóstico.

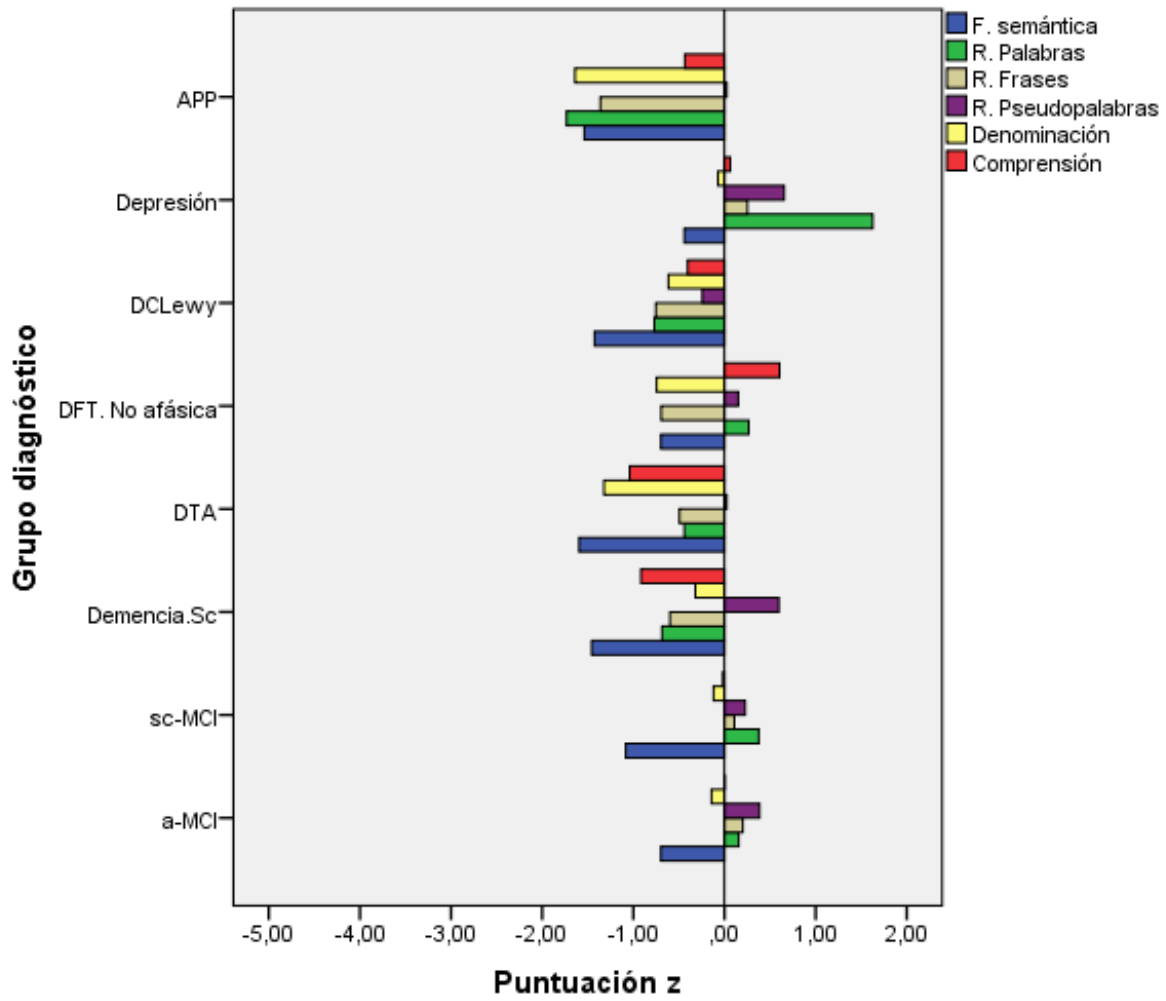


Figura 6. Subtest de Imágenes Superpuestas (módulo de gnosis) de la BNB-D, según grupo diagnóstico.

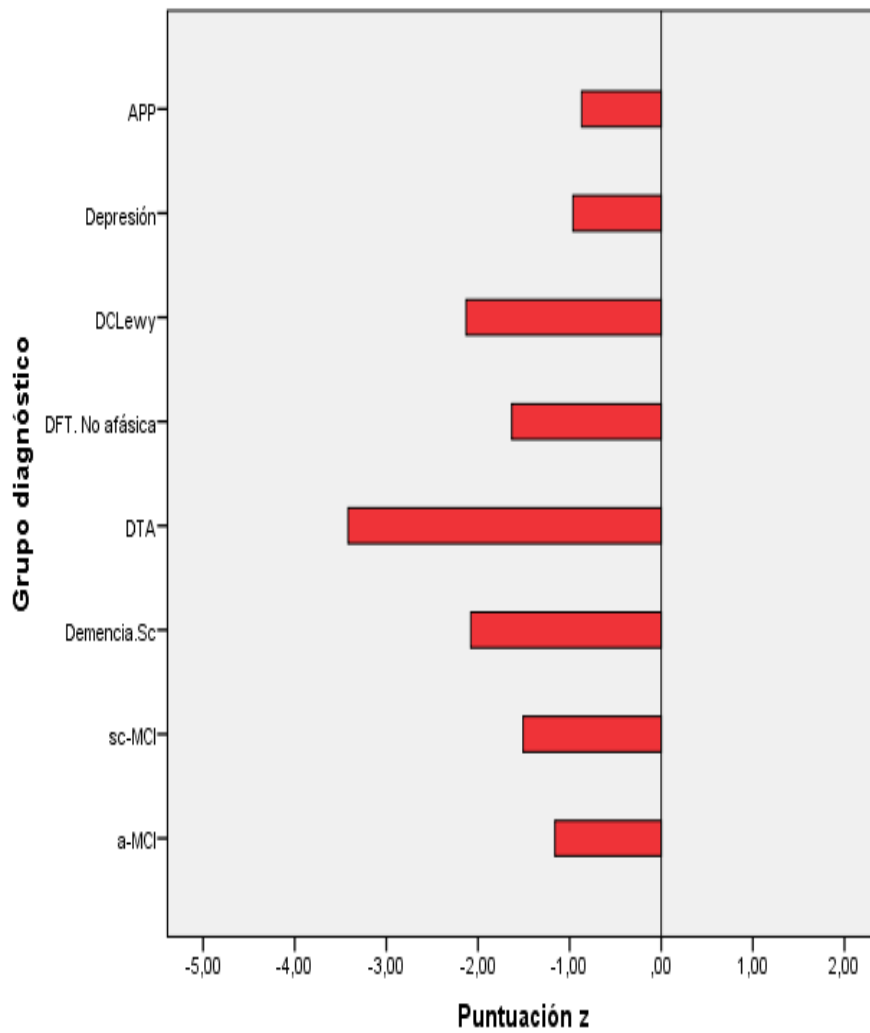


Figura 7. Subtest de Cubos de Kohs (módulo de función ejecutiva) de la BNB-D, según grupo diagnóstico.

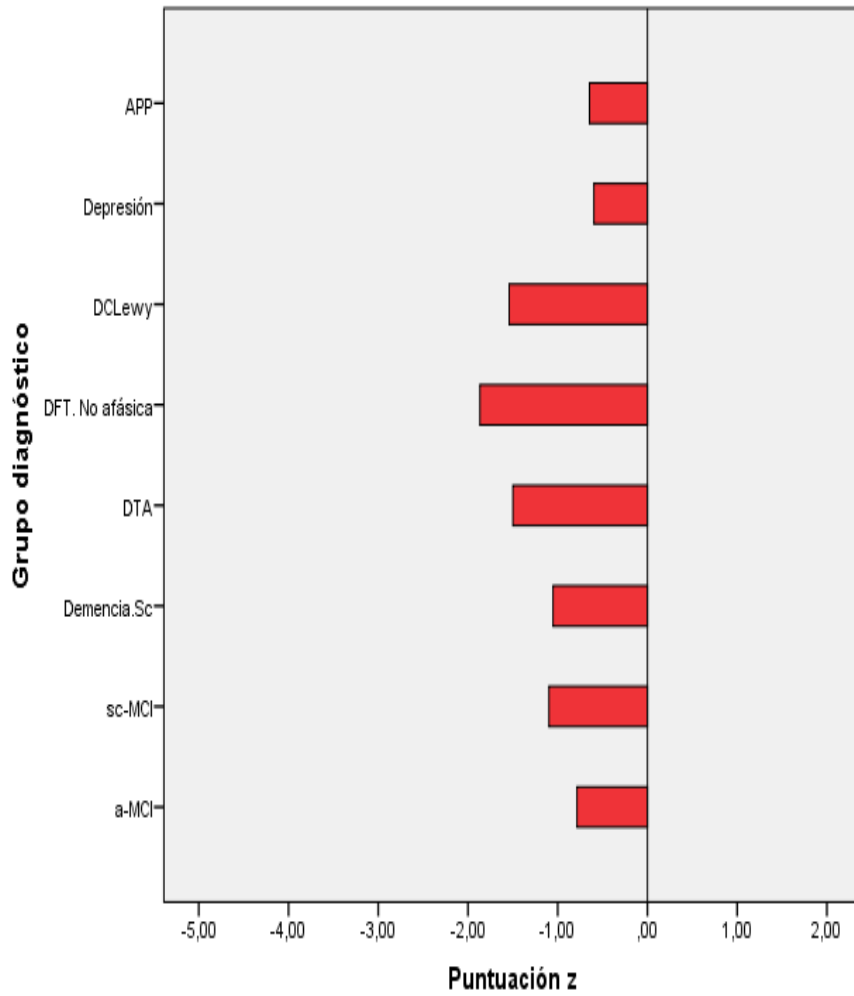
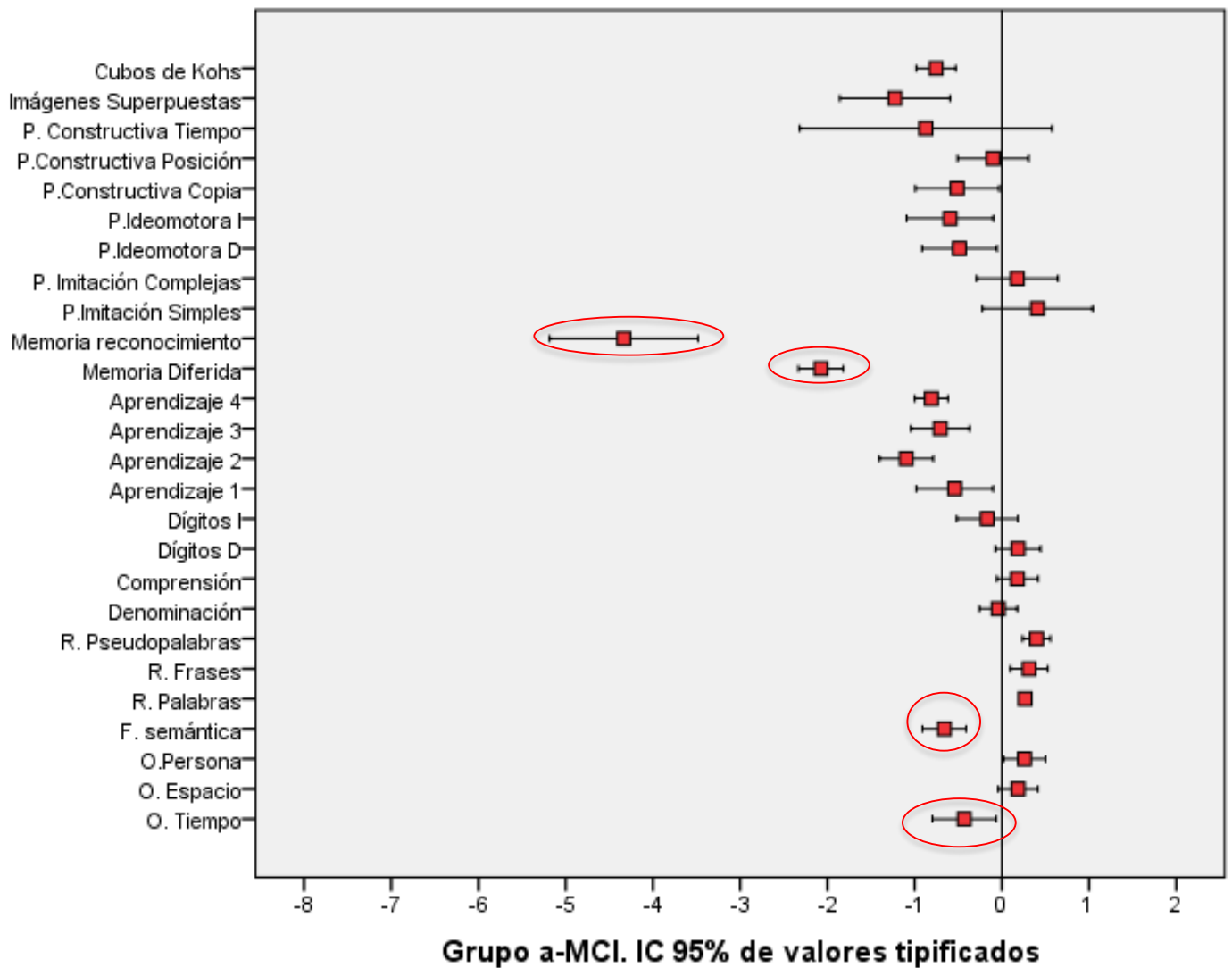
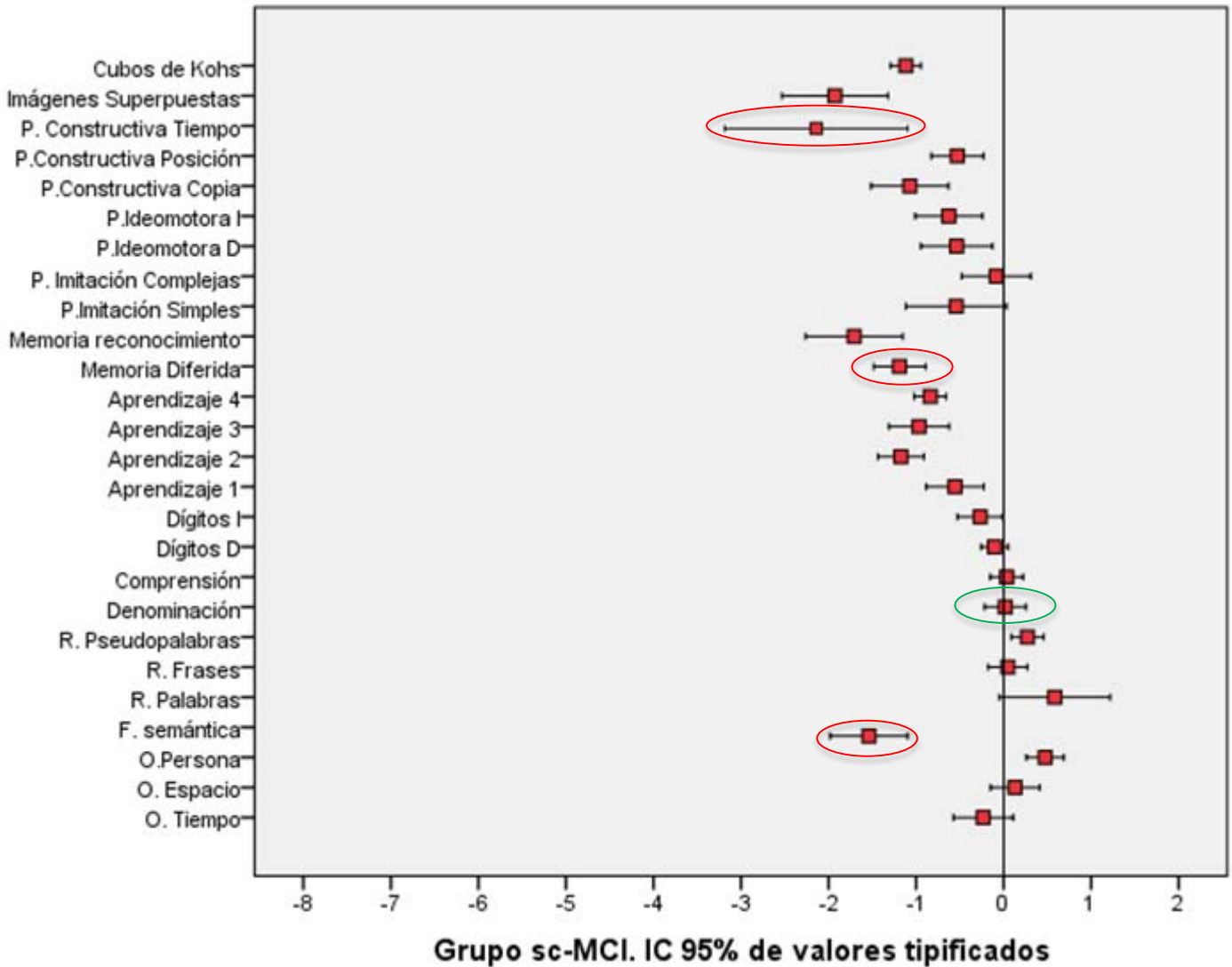


Figura 8. Perfil de la BNB-D según grupo diagnóstico a-MCI. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



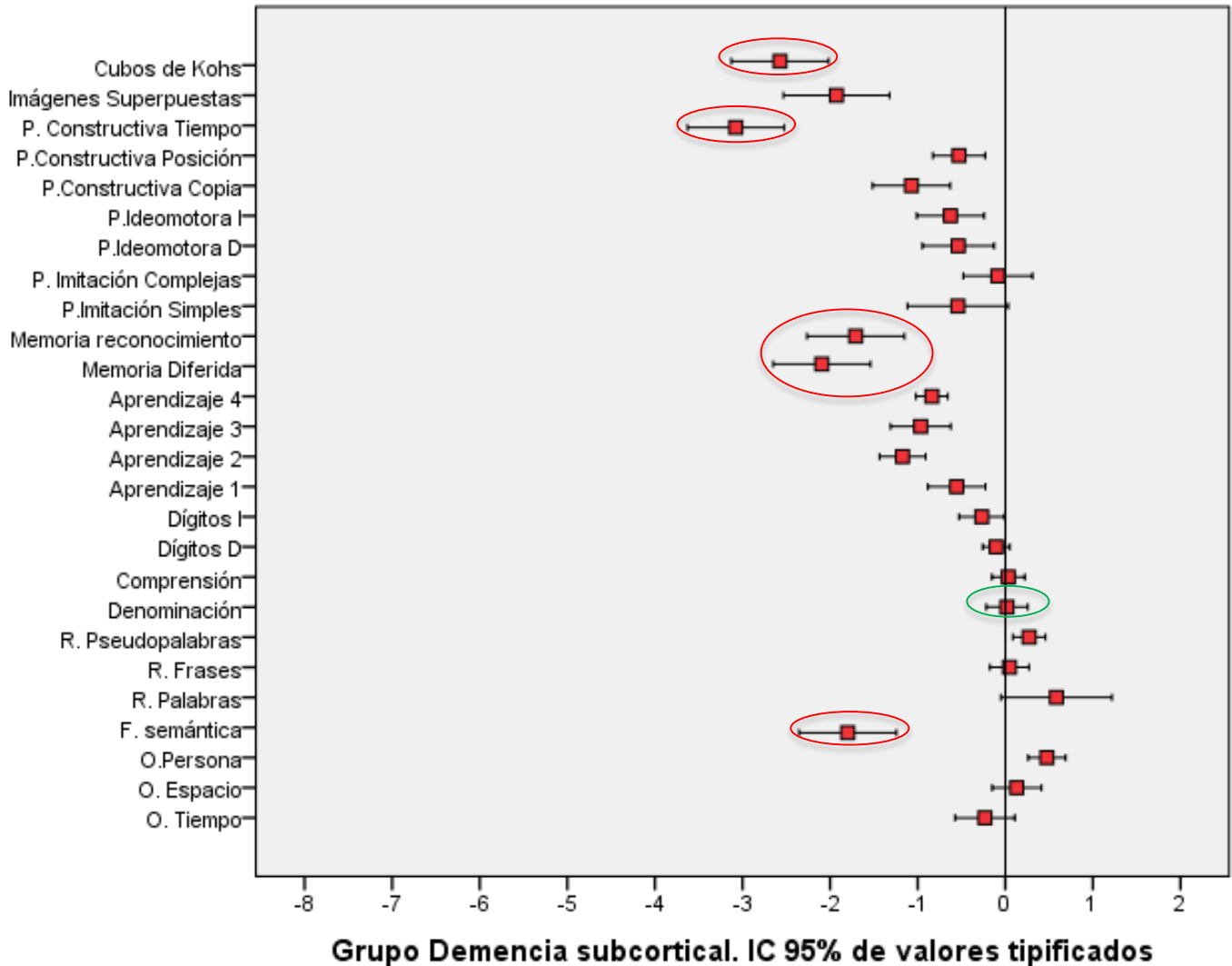
Destaca bajo rendimiento en la capacidad de aprendizaje y sobretodo en memoria libre diferida. Se afecta inicialmente la orientación en tiempo como efecto amnésico y se inicia el deterioro de la fluencia semántica.

Figura 9. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico sc-MCI. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



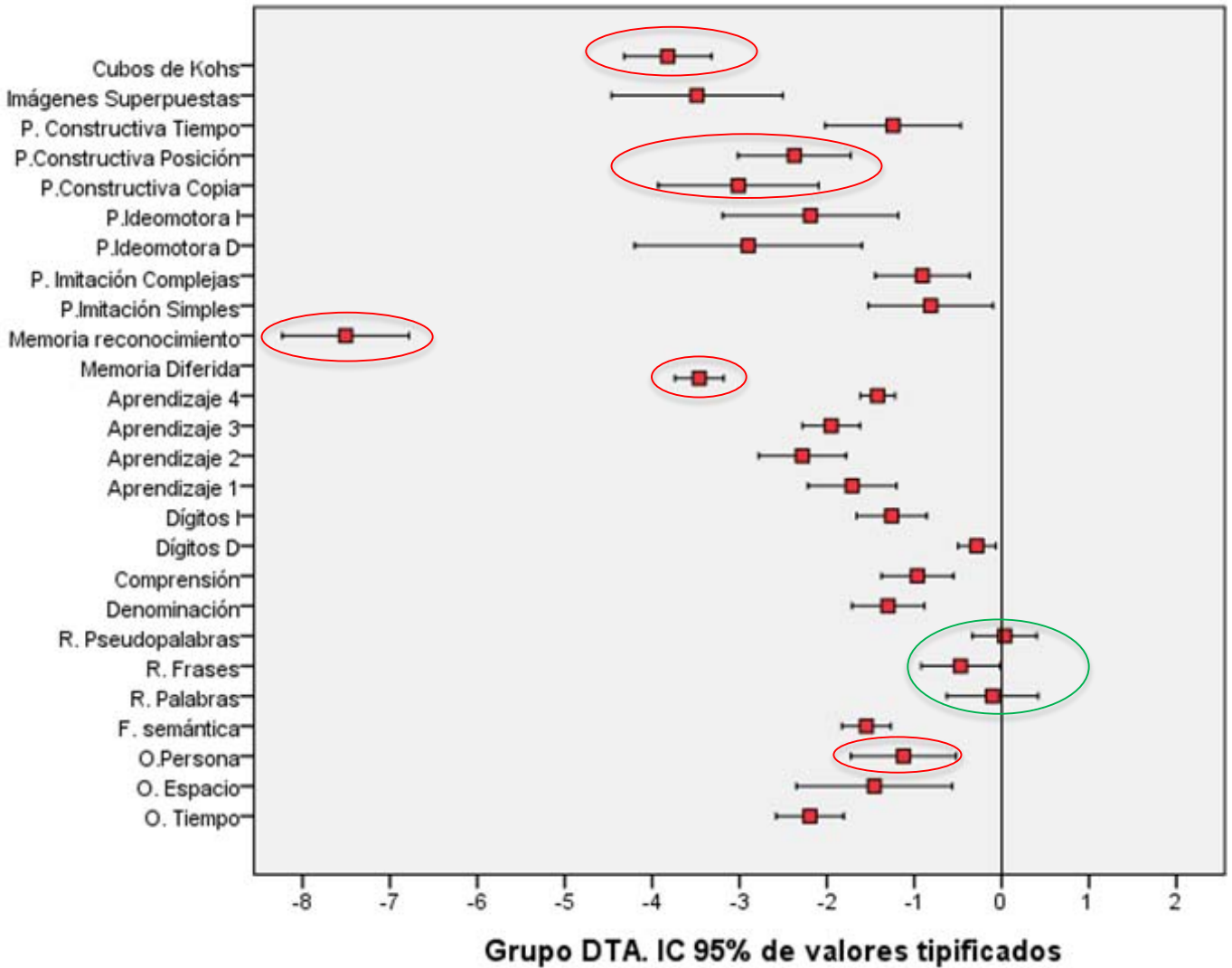
Destaca bajo rendimiento en la capacidad de aprendizaje, pero se mantiene parcialmente la memoria libre diferida. El deterioro de la fluencia semántica es patente en relación a la normalidad de la denominación y se necesita más tiempo para realizar la copia de la prueba de praxis constructiva.

Figura 10. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico Demencia Subcortical. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



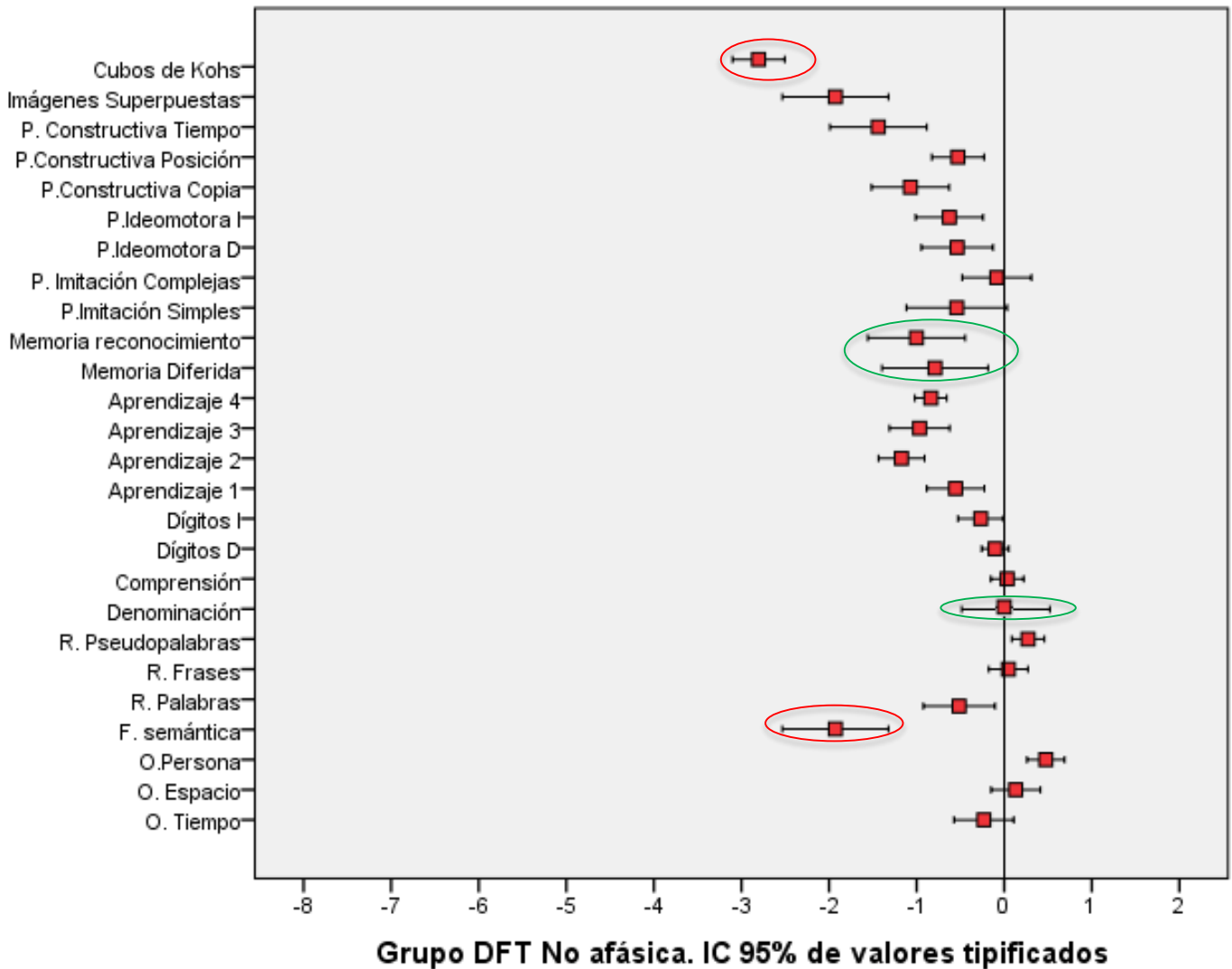
Destaca bajo rendimiento en la capacidad de aprendizaje y muy bajo en la memoria libre diferida. El deterioro de la fluencia semántica está patentemente aumentado en relación a la normalidad de la denominación, se necesita más tiempo para realizar la copia de la prueba de praxis constructiva y cae totalmente la capacidad ejecutiva.

Figura 11. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico DTA. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



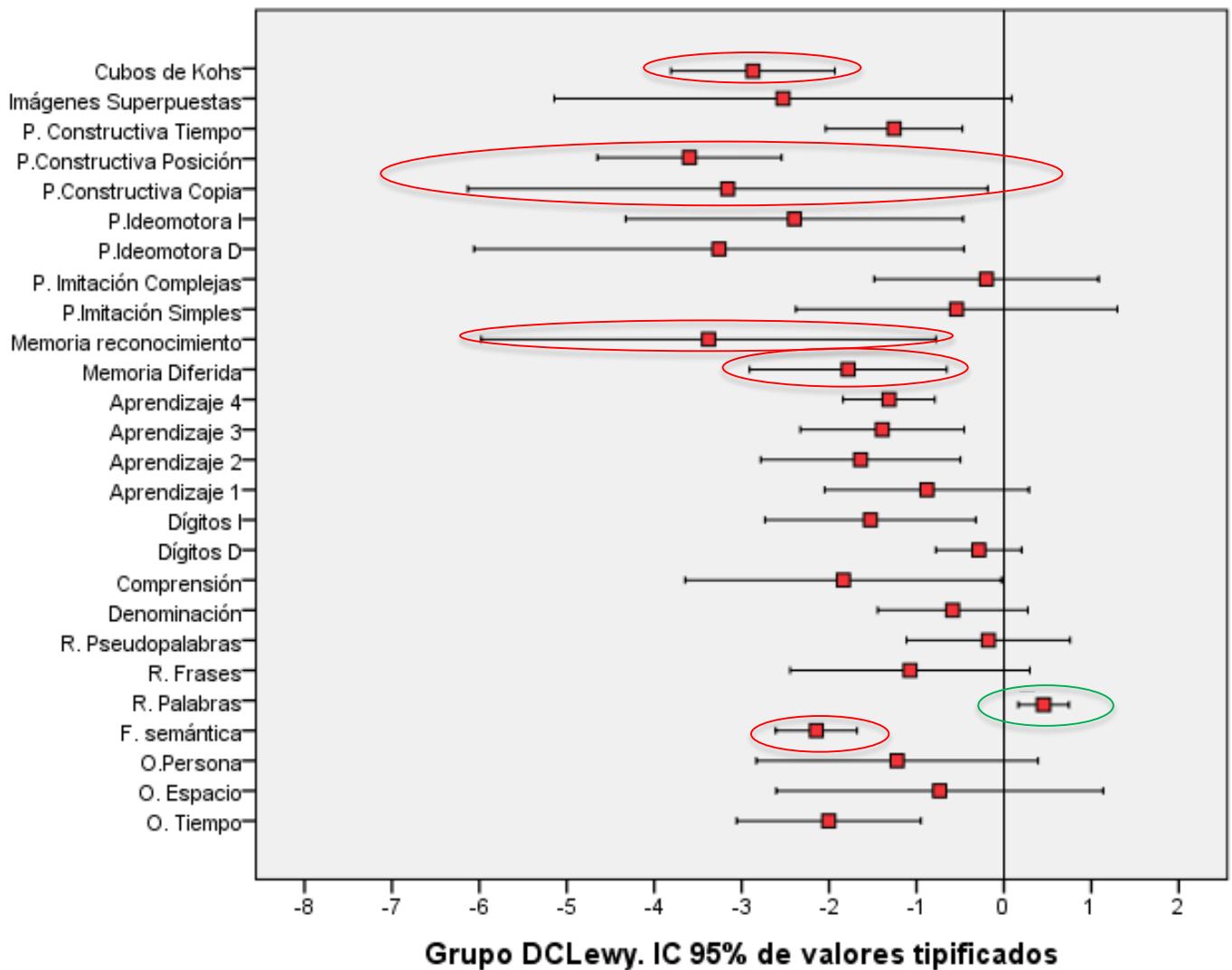
Destaca muy bajo rendimiento en la capacidad de aprendizaje y la memoria libre diferida es nula. El deterioro de la fluencia semántica es patente pero en relación a la denominación. Cae la capacidad práctica constructiva y la función ejecutiva es nula. Se puede apreciar la conservación de la capacidad de repetición, lo que confiere el patrón afásico transcortical característico de la DTA.

Figura 12. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico DFT-No afásica. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest



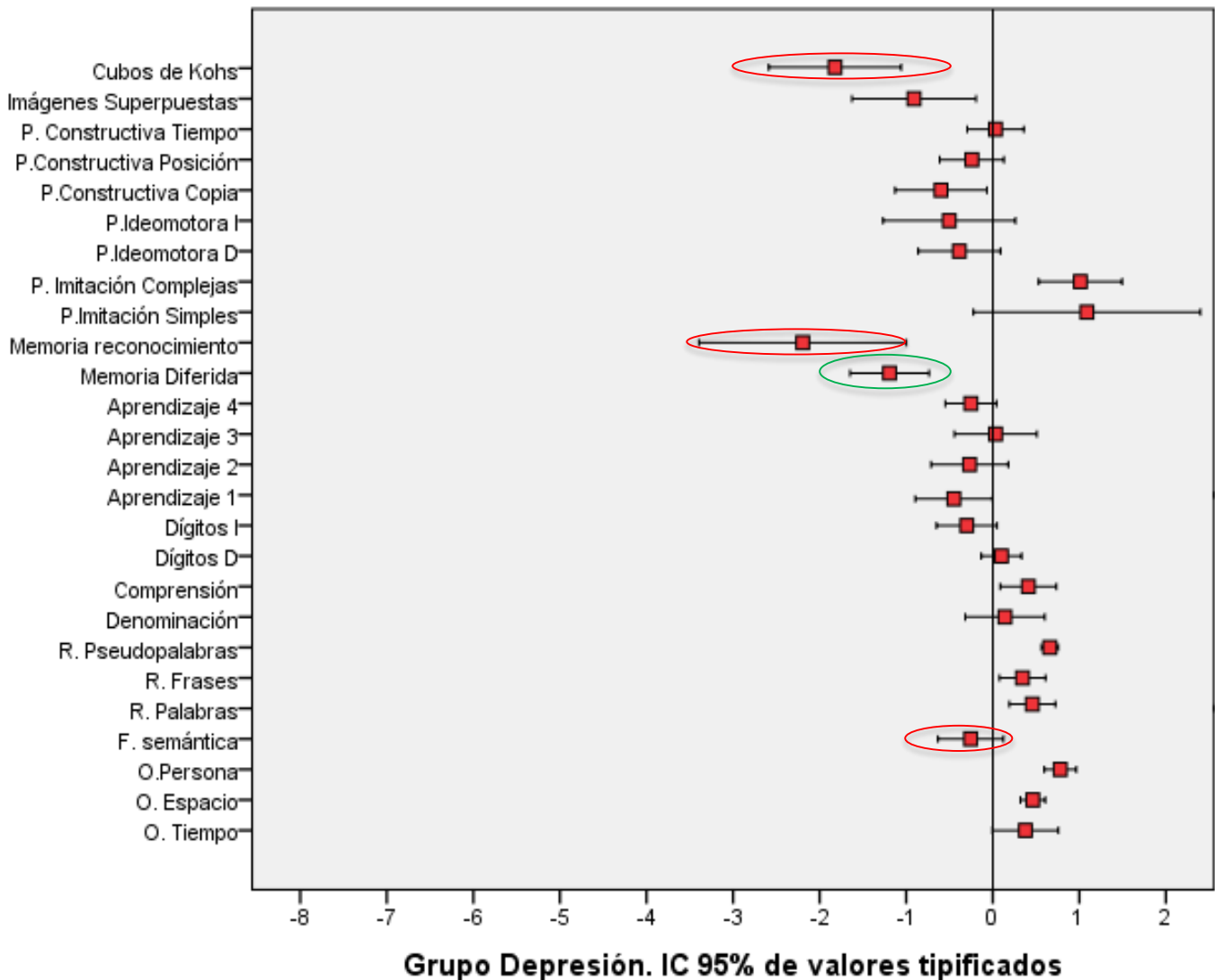
Destaca el aumento del tiempo necesario para ejecutar la praxis constructiva, el bajo rendimiento de la fluencia semántica con preservación de la denominación, la conservación relativa de la memoria libre diferida y la incapacidad en los cubos de Kohs.

Figura 13. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico Demencia Cuerpos de Lewy. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



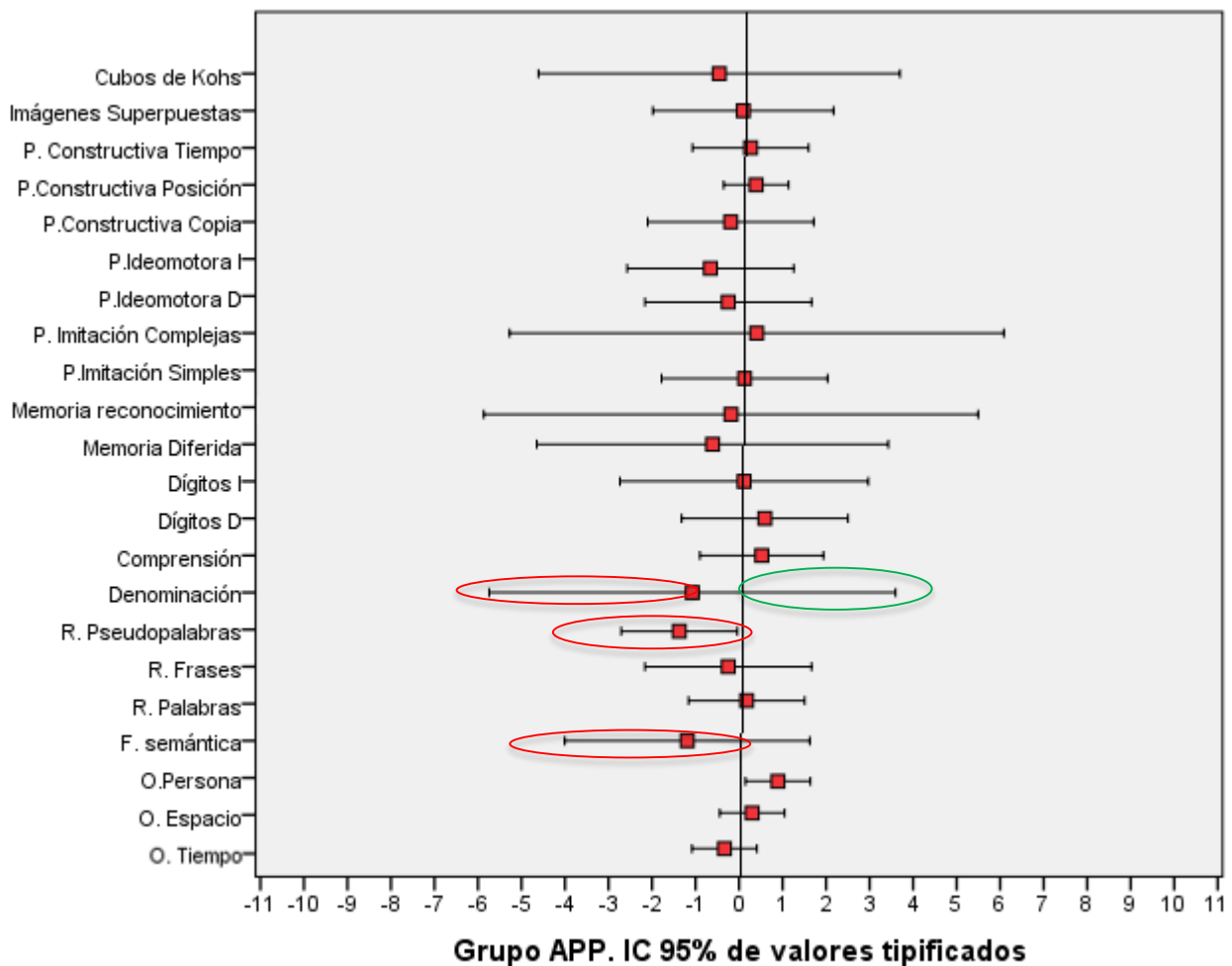
Perfil muy parecido, en general, al del grupo DTA pero más disperso; Destaca muy bajo rendimiento en la capacidad de aprendizaje y la memoria libre diferida. El deterioro de la fluencia semántica es patente, pero con la denominación más conservada. Cae la capacidad práctica constructiva, sobretodo la ubicación espacial y la función ejecutiva es nula. En general, como distintivo aparece mayor afectación de subtests de las capacidades visuo-espaciales y visuo-constructivas.

Figura 14. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico de Depresión. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



Destaca un patrón de normalidad, pero en rango bajo en fluencia semántica y muy bajo en cubos de Kohs. Destaca mayor varianza en la memoria libre diferida, lo que se traduce en casos de rendimiento muy alterado de este subtest y otros de normalidad. Muestra incongruencias de rendimiento como la conservación de la orientación en tiempo o la mayor afectación en la prueba de imágenes superpuestas, destacando como mayor incongruencia el peor rendimiento en memoria de reconocimiento respecto a libre diferida. Muy característico es la conservación de la ecopraxis.

Figura 15. Perfil de la BNB-D, según grupo diagnóstico de APP. Datos expresados con el intervalo de confianza al 95% de la puntuación tipificada (z) por subtest.



Claramente este tipo de pacientes manifiesta alteración del rendimiento en pruebas de material verbal, pero que varía mucho según el predominio afásico.

Destaca un patrón muy heterogéneo, donde tenemos sujetos de alto rendimiento en algunas pruebas y otros de rendimiento nulo. Esto se produce por los cuadros afásicos distintivos más anteriores (afasia tipo motora) y otros posteriores (afasia tipo sensorial). Observamos como los subtests de lenguaje son los más afectados, y sobretodo la capacidad de repetición de pseudopalabras.

Tabla 48. Prueba de igualdad de las medias de los grupos (Lambda de Wilks) del análisis discriminante de la BNB-D.

	<i>Lambda de Wilks</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
O. Tiempo	0,657	14,413	0,0001
O. Espacio	0,810	6,486	0,0001
O.Persona	0,704	11,620	0,0001
F. semántica	0,787	7,484	0,0001
R. Palabras	0,979	,581	0,7710
R. Frases	0,869	4,140	0,0001
R. Pseudopalabras	0,907	2,822	0,0081
Denominación	0,793	7,181	0,0001
Comprensión	0,736	9,889	0,0001
Dígitos D	0,926	2,207	0,0350
Dígitos I	0,863	4,393	0,0001
Aprendizaje 1	0,884	3,619	0,0010
Aprendizaje 2	0,791	7,307	0,0001
Aprendizaje 3	0,797	7,036	0,0001
Aprendizaje 4	0,787	7,476	0,0001
Índice Aprendizaje	0,736	9,910	0,0001
Memoria Diferida	0,661	14,167	0,0001
P.Imitación Simples	0,932	2,025	0,0540
P. Imitación Complejas	0,859	4,509	0,0001
P.Ideomotora D	0,767	8,378	0,0001
P.Ideomotora I	0,870	4,103	0,0001
P.Constructiva Copia	0,801	6,865	0,0001
P.Constructiva Posición	0,728	10,305	0,0001
P. Constructiva Tiempo	0,770	2,864	0,0091
Imágenes Superpuestas	0,871	4,096	0,0001
Cubos de Kohs	0,836	5,414	0,0001

Tabla 49. Coeficientes de función de clasificación. Funciones discriminantes lineales de Fisher.

Subtest BNB-D	Grupo diagnóstico							
	<i>a-MCI</i>	<i>sc-MCI</i>	<i>Dem.Sc</i>	<i>DTA</i>	<i>DFT. NA</i>	<i>DCLewy</i>	<i>Depresión</i>	<i>APP</i>
O. Tiempo	0,203	0,231	-0,510*	-0,500*	0,564	-0,265	0,161	1,069
O. Espacio	0,284	0,103	-0,467*	0,047	0,749	0,714	0,271	0,464
O.Persona	0,299	0,747	0,555	0,019	0,281	-0,517*	0,756	0,546
F. semántica	0,119	-0,538*	-0,604*	0,252	0,820	-1,447*	-0,240	-1,928*
R. Palabras	0,002	0,025	0,038	-0,030	-0,040	-0,011	0,061	-0,061
R. Frases	0,499	0,186	1,011	0,486	-0,413	-0,485	0,292	-1,136*
R. Pseudopalabras	1,004	0,789	1,826	0,791	-0,270	-0,022	1,021	-2,348*
Denominación	-0,065	0,347	0,291	-0,668*	-0,161	0,325	0,107	-1,611*
Comprensión	0,126	0,374	1,090	-0,499*	0,290	-1,521*	0,614	1,153
Dígitos D	1,264	0,686	0,845	1,292	-1,961*	1,526	0,586	2,563
Dígitos I	0,302	0,591	0,606	0,355	0,187	-0,496*	-0,097	0,247
Aprendizaje 1	-0,158	-0,111	-0,186	-0,140	0,077	-0,063	0,125	-0,311
Aprendizaje 2	-0,539*	-0,441	-0,129	-0,626*	-0,536*	-0,096	-0,367	-1,110*
Aprendizaje 3	-0,970*	0,452	0,654	-0,467*	1,697	0,899	0,525	1,944
Aprendizaje 4	-2,212*	-1,903*	-2,438*	-3,608*	0,984	-1,817*	-1,552*	-3,043*
Memoria Diferida	-2,060*	-0,857*	-0,940*	-2,070*	-1,489*	-1,404*	-0,436*	-0,443*
P.Imitación Simples	0,231	0,096	-0,025	0,172	0,561	0,283	0,247	0,097
P. Imitación Complejas	0,314	0,304	-0,533*	-0,521*	-0,601*	1,051	0,558	0,224
P.Ideomotora D	-0,049	0,062	0,912	-0,412	-1,956	-0,561	-0,110	0,272
P.Ideomotora I	0,005	-0,092	-0,918*	0,095	-0,281	0,235	-0,037	-0,025
P.Constructiva Copia	-0,197	-0,404	-0,873*	-0,175	-0,013	-0,463*	-0,493	-0,207
P.Constructiva Posición	0,371	0,433	1,096	-0,525*	0,129	-0,922*	0,287	0,140
P. Constructiva Tiempo	-0,074	-0,634*	-0,933*	-0,113	0,066	-0,146	0,037	0,166
Imágenes Superpuestas	-0,181	-0,238	-0,211	-0,120	-0,142	0,118	-0,162	0,232
Cubos de Kohs	-1,766*	-2,011*	-2,140*	-1,639*	-3,832*	-1,616*	-1,351*	-1,525*
(Constante)	-6,442	-5,426	-8,447	-9,221	-23,703	-9,992	-4,604	-9,753

O. Tiempo: orientación en tiempo. O. Espacio: orientación espacio. O. Persona: orientación persona. F. Semántica: fluencia semántica. R. Palabras: repetición de palabras. R. Frases: repetición de frases. R. Pseudopalabras: repetición de pseudopalabras. Dígitos D: dígitos directos. Dígitos I: dígitos indirectos. P. Imitación Simples: praxias de imitación simples. P. Imitación Complejas: praxias de imitación complejas. P. Ideomotora D: praxis ideomotora derecha. P. Ideomotora I: praxis ideomotora izquierda P. Costructiva Copia: praxis constructiva a la copia. P. Constructiva Posición: praxis constructiva posición. P. Constructiva Tiempo: tiempo de ejecución de la praxis constructiva.

* Coeficientes discriminantes más importantes en cada grupo diagnóstico.

Tabla 50. Porcentaje de pacientes clasificados según diagnóstico clínico y de predicción. Concordancia de clasificación.

Diagnóstico Clínico	Diagnóstico pronosticado							
	a-MCI	sc-MCI	Dem..Sc	DTA	DFT. NA	DCLewy	Depresión	APP
a-MCI	75,5%	5,7%	1,9%	7,5%	0,0%	3,8%	1,9%	3,8%
sc-MCI	12,7%	47,6%	14,3%	0,0%	0,0%	4,8%	15,9%	4,8%
Dem. Sc	1,4%	7,5%	85,5%	1,2%	0,0%	2,1%	0,7%	1,5%
DTA	19,4%	3,5%	2,8%	63,9%	0,0%	5,6%	2,1%	2,8%
DFT. NA	4,2%	12,5%	1,1%	4,1%	73,4%	1,1%	2,6%	0,0%
DCLewy	0,0%	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	71,4%	14,3%	0,0%
Depresión	5,6%	13,9%	5,6%	16,3%	2,4%	2,8%	50,7%	2,8%
APP	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	66,7%

*66,8% de casos agrupados originales clasificados correctamente.

V. DISCUSIÓN

La evaluación de las capacidades cognitivas por módulos funcionales es imprescindible para poder determinar el grado y el predominio funcional del deterioro cognitivo en las demencias, ya que éstas presentan desde un leve deterioro hasta una total desintegración de las funciones mentales superiores en combinaciones diferenciadas. Por tanto, para una evaluación cognitiva en demencias en el ámbito clínico diario debemos disponer de una herramienta de evaluación de fácil administración y bajo coste que además sea válida, fiable y disponga de una normalización con la población de nuestro ámbito de estudio. La fácil administración viene dada por la BNB-D porque es una prueba de “lápiz y papel”, aunque requiere de una persona formada y entrenada en la administración de test neuropsicológicos. El bajo coste viene dado porque es una prueba de libre acceso, con material propio y que es administrada en un tiempo razonable (unos 30-35 minutos).

La validez de la prueba se nos muestra en primera instancia mediante una alta correlación con pruebas de evaluación cognitiva, ya validadas, de diferentes cortes teóricos y métricos (MMSE, ADAS-Cog, R-BANS y Test Barcelona, versión abreviada). Respecto a la validez de constructo, la BNB-D no muestra un resultado excelente cuando se analiza el total de la batería, pero era esperable, ya que ésta parte de una concepción donde los módulos funcionales (áreas cognitivas) derivan de estructuras cerebrales y redes funcionales independientes entre ellas como elemento psicométrico. El análisis mediante el Alfa de Cronbach nos muestra la relación matemática entre ítems de una escala cuando éstos miden un mismo constructo, siendo los módulos funcionales de la BNB-D formados por diferentes constructos, teóricos y empíricos. Si realizamos el análisis de constructo para cada módulo funcional con más de un ítem como componente (orientación, lenguaje, memoria y praxis) observamos que el constructo por módulos ofrece una gran robustez.

Al Análisis de Componentes Principales (ACP) le ocurre lo mismo que al Alfa de Cronbach, expresa relaciones de ítems que se suelen observar juntos y que forman bloques funcionales, por este motivo los factores que nos da el ACP son diferentes a los esperados por nuestro modelo empírico. Además, el cálculo de éstos está contaminado por la propia métrica, ya que en sujetos control muchos de los subtest de la BNB-D obtienen puntuaciones máximas, sin ofrecer la variabilidad que necesitan las matrices de datos.

La fiabilidad de la BNB-D viene dada por su poca variación en las medidas repetidas, dándonos un buen índice de correlación test-retest. Además, su fiabilidad no depende del observador obteniendo un buen índice de concordancia entre evaluadores. Por tanto, podemos decir que estamos ante una batería neuropsicológica que cumple los requisitos de ser válida, fiable, breve y de coste bajo para el uso clínico diario en la población para la que ha sido diseñada.

Comparando la BNB-D con pruebas cognitivas de dominio único y de rápida administración (tipo test de copia de un dibujo, uso de dinero, de orientación, etc, etc), ésta sigue un esquema de exploración por módulos funcionales y no pretende llegar a la utopía de poder alcanzar excelentes supuestos niveles de sensibilidad y especificidad diagnóstica, como lo hacen las llamadas pruebas de “screening rápidas”, que por sí solas y bajo la apariencia de tests cognitivos, se les supone una gran sensibilidad diagnóstica e incluso llegan casi a convertirse en dogma, pero no dejan de ser una burla a los ojos de la neuropsicología.

Por otra parte, la BNB-D, como herramienta y método de exploración, sigue un esquema conceptual que la sitúa al nivel de baterías neuropsicológicas más amplias, pero focalizando en las funciones cognitivas alteradas más presentes en las demencias, lo

que permite disminuir mucho el tiempo de administración y así aumentar su practicidad en el uso clínico diario.

El instrumento diseñado en la presente tesis carecería de todo valor práctico si no permitiese poder comparar el rendimiento de un individuo con el de su población de referencia (edad, escolaridad, cultura, lengua, raza, etc, etc) Para ello, debemos disponer de datos obtenidos con la BNB-D en la población normal de referencia y así poder observar cuándo hay deterioro cognitivo y cuándo, simplemente, observamos un bajo rendimiento dentro de la normalidad.

Con este fin se ha dispuesto inicialmente la administración de la BNB-D en más de 400 sujetos, siendo una muestra situada, en cuanto al número de sujetos, al nivel de las normalizaciones de la mayoría de instrumentos de valoración cognitiva en nuestro medio. Llegados al punto de normalización de esta prueba y obteniendo datos similares a otros instrumentos respecto a la influencia de variables modificadoras de resultado del rendimiento cognitivo, como son la edad de los sujetos y su escolaridad (como variable operativa de instrucción cognitiva), nos encontramos con un problema importante y relativamente mal solucionado en las pruebas de tipo cognitivo. El problema radica, esencialmente, en la necesidad de disponer de una muestra muy amplia de sujetos para poder elaborar una normalización que sea pragmática en el uso diario clínico, es decir, que ante un individuo concreto evaluado cognitivamente, podamos situar su rendimiento psicométrico en la posición de la curva de normalidad lo más exactamente posible.

Como se ha dicho anteriormente, la influencia de estas variables es muy conocida en neuropsicología y, concretamente en la BNB-D y en el rango de edad estudiado, es especialmente importante: cada 10 años de incremento de edad desde los 50 años, se reduce la puntuación en el subtest de memoria de aprendizaje (que es el de mayor

influencia por las variables modificadoras) más allá de $\frac{1}{2}$ DE y cada 3-4 años de aumento de escolarización, se reduce esta misma $\frac{1}{2}$ DE en este mismo subtest. Por tanto, los grupos normativos se establecen de 10 en 10 años de edad desde los 50 años, resultando 4 subgrupos de edad. Respecto al grado de instrucción académica se establecen grupos de 4 en 4 años de escolaridad, resultando 4 subgrupos. Así, se establecen un total de 16 subgrupos atendiendo a su edad y escolaridad. Como excepción, tomamos el primer grupo de escolaridad y lo acotamos desde 0 a 3 años de escolarización para mostrar un grupo muy heterogéneo bajo este prisma de años de escolarización. Aquí están aquellos sujetos que han asistido a clases fuera de su edad pertinente, que asistieron a clase de forma discontinuada, que recibieron clases no formales, etc, etc y que los englobamos como los menos instruidos.

La mayoría de tests cognitivos poseen muestras de normalización amplias de entre 300 a 500 sujetos y “solucionan” la corrección de variables influyentes ya muy conocidas, mediante un análisis de regresión. Esto hace que el efecto medio calculado de variables como la edad o la escolaridad, no sea más que eso, un efecto medio, donde el valor de varianza explicado por el modelo de regresión no supera el 10-20% y donde el error de la ecuación de predicción es muy grande. Este efecto matemático se traduce en un problema en el uso clínico diario, ya que se realiza una resta o una suma a la puntuación directa obtenida en los test que hace que los sujetos situados en los límites de la normalidad (muy frecuentemente los valores extremos de edad y escolaridad) pasen de tener rendimientos cognitivos por debajo de la normalidad estadística, a estar dentro de la normalidad, y al contrario, sujetos dentro de la normalidad que pasan a estar fuera de ésta, produciendo grandes proporciones de falsos negativos y positivos a nivel diagnóstico.

En el caso de la presente batería, cuando observamos el número de sujetos que resultan de la división por subgrupos en la muestra inicial de 410 sujetos, podemos ver como hay subgrupos de $n= 5$, lo que hace insuficiente la muestra para la obtención de una normalización práctica. Por este motivo se aumentó el tamaño de la muestra, atendiendo especialmente a los subgrupos de menor representación y así conseguir una representación poblacional de mejor calidad. De esta mejora de muestra representativa se desprende un dato concreto: la mejoría muestral aumenta en un 5-7% sus valores de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Eso nos hace disponer de una herramienta de valoración cognitiva en las demencias más eficiente con la que obtener datos descriptivos de la prueba (total y por subtest) y calcular puntuaciones tipificadas de diferente transformación matemática (puntuaciones Z, Notas T, Puntuaciones Escalares, etc, etc) con mayor porcentaje de acierto diagnóstico.

Podríamos pensar que un 5-7% es poco para el esfuerzo que se ha asumido en el aumento del tamaño muestral para mejorar la normalización, pero hemos de tener claro que cuando sometemos a un instrumento a esta “presión” lo que observamos, en un determinado valor diagnóstico de una prueba (60,70, 80% según cada prueba), es que un pequeño incremento de su valor diagnóstico (1, 2 ,3 %, etc, etc) no es proporcional al esfuerzo invertido, como ocurre en otros aspectos de la ciencia. Este hecho es importante, porque si sabemos cómo ha sido realizada la normalización y tipificación de un instrumento, podremos valorar la bondad de éste de forma adecuada y considerar que la normalización que surge de la regresión lineal puede ser buena y desde luego mucho mejor que no poseer una normalización en el medio en el que trabajamos, pero no excelente. Saber qué calidad tenemos en la representación poblacional de un instrumento, proporciona al clínico más elementos de valoración, sin duda alguna.

Con la creación de esta prueba bajo un prisma teórico-práctico se ha desarrollado una batería neuropsicológica que proporciona al neuropsicólogo clínico una herramienta válida, fiable con control de variables modificadoras como son la edad y la escolarización, resultado de una extensa normalización que va a permitir un mejor juicio clínico. Además, proporciona un material propio no sujeto a costes añadidos y adaptado a las personas que ha de valorar.

La presente tesis ofrece un añadido importantísimo en la valoración cognitiva de las demencias, un estudio descriptivo y discriminante del comportamiento cognitivo para esta prueba en las principales demencias y síndromes clínicos asociados, como pueden ser los estadios tempranos de algunas, llamados “pre-demencia”. Esta descripción de los denominados “perfiles cognitivos” característicos de las principales demencias, por incidencia y prevalencia, aporta al clínico un valor añadido a la prueba y permite una aproximación sindrómica de alto pragmatismo en el uso clínico diario y también de gran valor en la investigación neuropsicológica y médica.

Con los datos del rendimiento cognitivo expresado en la BNB-D, podemos establecer patrones de respuestas esperables según la patología subyacente en la demencia, patrones característicos o llamados “perfiles cognitivos” típicos. Estos patrones nos vienen expuestos tras el análisis discriminante y los datos descriptivos normativos de la BNB-D.

De esta forma, se observa que el perfil característico para el primer diagnóstico clínico propuesto, el **deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (a-MCI)** muestra:

Como puntos principales:

- 1) Una disminución de la capacidad de aprendizaje verbal.
- 2) Una incapacidad para el recuerdo libre diferido.
- 3) Una incapacidad para recordar de forma diferida con facilitación.

1, 2 y 3 (configuran el perfil de memoria M4 propuesto en el trabajo antes referenciado del propio autor de esta tesis)¹⁰⁴ .

Como puntos secundarios:

- 1) Un relativo bajo rendimiento en la orientación en tiempo (por la carga de memoria episódica que tiene esta prueba).
- 2) Una disminución leve en la prueba de fluencia semántica.

Este patrón cognitivo característico coincide con las descripciones iniciales en los años 80 del deterioro cognitivo leve amnésico y con las clasificaciones posteriores propuestas por Petersen, así como numerosos estudios de otros autores¹¹⁶. Como elemento novedoso que intenta aportar otros elementos distintivos de este cuadro clínico es la relación entre la fluencia semántica y la capacidad de denominación. Esta nueva descripción puede permitir estudios futuros de este índice como elemento predictivo de progresión a enfermedad de Alzheimer, otras demencias o envejecimiento sin demencia^{106,116}. Este aspecto es de crucial importancia, ya que puede permitir combinar otras medidas biológicas y clínicas con los rasgos cognitivos, sobretodo si tenemos en

mente el diagnóstico precoz, o como nos señala el profesor Pablo Martínez-Lage, “a tiempo” de enfermedades que cursan con demencia.

El perfil característico para el segundo diagnóstico clínico propuesto, el **deterioro cognitivo leve de tipo subcortical (sc-MCI)** muestra:

Como puntos principales:

1) Un bajo rendimiento en la prueba de fluencia semántica con una denominación muy conservada. Con estos datos se ha propuesto un índice de relación entre ambas pruebas como predictor de la demencia subcortical: índice fluencia/ denominación¹⁰⁶, con valores superiores a 2,5 puntos.

2) Un déficit de aprendizaje verbal y recuerdo libre, pero con un recuerdo facilitado normal (configuran el perfil de memoria M3 propuesto en trabajo antes referenciado del propio autor de esta tesis)¹⁰⁴.

3) Un aumento importante del tiempo invertido en la ejecución de la praxis constructiva a la copia, lo que refleja el enlentecimiento generalizado de estos pacientes.

Como punto secundario:

1) Incipiente afectación en la praxis constructiva a la copia por errores disejecutivos.

Este patrón cognitivo característico coincide con las descripciones del deterioro cognitivo leve en clasificaciones posteriores a la original de MCI propuestas por Petersen, así como numerosos estudios de otros autores¹¹⁶. Estas clasificaciones posteriores advierten otras numerosas combinaciones de deterioro cognitivo que en cierta manera no hacen más que añadir más desastre al llamado “cajón de sastre” que es el propio

concepto de MCI¹¹⁷. Con la presente tesis se describe un perfil cognitivo característico que podríamos llamar el estadio precoz de enfermedades que cursan con demencia con una correlación neuroanatómica predominante, las estructuras subcorticales^{116,118,119,120,121}.

El perfil característico para el tercer diagnóstico clínico propuesto, la **demencia de tipo subcortical (Demencia Sc)** muestra:

Como puntos principales:

1) Un bajo rendimiento en la prueba de fluencia semántica con una denominación muy conservada (índices de fluencia/ denominación superiores a 3,5 puntos en este grupo diagnóstico)¹⁰⁶.

2) Un déficit de aprendizaje verbal y recuerdo libre, pero con un recuerdo facilitado normal (configuran el perfil de memoria M3 propuesto en trabajo antes referenciado del propio autor de esta tesis)¹⁰⁴.

3) Un mayor aumento del enlentecimiento en la prueba de praxis constructiva, respecto al diagnóstico previo de sc-MCI.

Como puntos secundarios:

1) Mayor desintegración de la capacidad práxica constructiva respecto al grupo sc-MCI.

2) Una nula capacidad en la prueba ejecutiva de cubos de Kohs.

3) Bajo rendimiento en la praxis ideomotora, pero de semiología motora y musculoesquelética.

Este patrón cognitivo, no es más que la evolución del patrón descrito anteriormente, donde el aumento de disfunciones cognitivas, tales como la memoria, atención, función ejecutiva, etc, etc y su traducción en alteración de las actividades diarias nos llevan al diagnóstico de demencia como tal¹⁰⁷. Resaltar aquí que ciertos elementos como el enlentecimiento psicomotor y mantenimiento del lenguaje (concretamente la capacidad de denominación visuo-verbal), se muestran como muy diferenciadores respecto a otros patrones cognitivos de demencia.

El perfil característico para el cuarto diagnóstico clínico propuesto, la **demencia de tipo Alzheimer (DTA)** muestra:

Como puntos principales:

- 1) Un patrón de memoria, con síndrome amnésico completo, denominado M4¹⁰⁴.
- 2) Un bajo rendimiento en la prueba de fluencia semántica con una denominación acorde a la disminución lingüística. (índices de fluencia/ denominación inferiores a 2,5 puntos)¹⁰⁶.
- 3) Una desintegración apráxica constructiva inicial. En estas primeras fases de la EA se pueden observar las primeras alteraciones en la praxis constructiva, pero no en todos los casos, ya que se han escogido etapas muy tempranas de la EA. Es importante destacar aquí que la aparición de la apraxia constructiva, tras el síndrome amnésico completo (M4) y alteraciones transcorticales del lenguaje, configura el patrón característico cronopatoclínico de esta enfermedad¹¹⁵.

Como puntos secundarios:

- 1) Nula o casi nula orientación en tiempo y preservación relativa en persona.
- 2) Inicio de la alteración de la comprensión verbal más compleja.

Este patrón cognitivo característico coincide con las descripciones originales de la enfermedad y los numerosísimos estudios realizados hasta hoy¹¹⁶. La alteración de la memoria episódica como principal manifestación de esta enfermedad, junto al transcorticalismo del lenguaje que lleva a toda la sucesión de síndromes corticales conforme la enfermedad avanza. No hemos de olvidar llegado este punto que también otras presentaciones atípicas de esta enfermedad se dan de forma menos frecuente, como cuadros afásicos iniciales, apràxicos, visuoespaciales, etc, etc. Este hecho confiere esa heterogeneidad inicial de la enfermedad de Alzheimer. Con la presente batería podemos detectar también estos “inicios focales” debido a su concepción modular cognitiva.

El perfil característico para el quinto diagnóstico clínico propuesto, la **demencia Fronto-Temporal no afásica (DFT-No afasia)** muestra:

Como puntos principales:

- 1) Un bajo rendimiento en la prueba de fluencia semántica con una denominación conservada.
- 2) Un patrón de memoria episódica M2 y M3¹⁰⁴.
- 3) Una nula capacidad en la prueba ejecutiva de cubos de Kohs que destaca respecto a lo preservado de la capacidad mnésica.

Como punto secundario:

- 1) Una praxis constructiva con semiología disejcutiva, aunque puede resultar una ejecución psicométricamente correcta.

Todo y obtener un perfil característico para este tipo de demencia Fronto-Temporal, puede ser problemático el diagnóstico de ésta desde su perfil cognitivo, ya que es muy difícil de distinguir de otras demencias, en particular de la enfermedad de Alzheimer. La degeneración lobar frontal y temporal nos da una semiología neuropsicológica cortical que comparten otras demencias. En el caso concreto de este perfil se intenta “aislar” los trastornos afásicos como tal para intentar dar un patrón de esta enfermedad cuando la afectación del lenguaje no es predominante, y donde la semiología conductual es la predominante a nivel clínico¹¹⁶, convirtiéndola en la más frecuente de las demencias frontotemporales¹²². Destacar aquí que el patrón de memoria episódica más preservado y la incapacidad de programación ejecutiva confieren un patrón más característico.

El perfil característico para el sexto diagnóstico clínico propuesto, la **demencia por Cuerpos de Lewy (DCLewy)** muestra:

Como puntos principales:

1) Un bajo rendimiento en todas las pruebas, tanto las llamadas “corticales”, como las llamadas “subcorticales”, pero con gran amplitud de resultados, quizás derivado de la gran heterogeneidad en este grupo diagnóstico, la más marcada de todos.

2) Una prueba de praxis constructiva afectada antes que la memoria, lo que concuerda con la literatura, al afirmar la mayor alteración de las funciones visuoespaciales y visuoconstructivas ^{111, 16}.

Como punto secundario

1) Un patrón de memoria episódica inicial, que sería como en la demencia subcortical de tipo M3¹⁰⁴. Destacar que en algunos casos el síndrome amnésico completo también se da en etapas iniciales, lo que hace confundir el perfil con el característico del grupo DTA.

Este patrón cognitivo característico coincide con las descripciones originales^{111,116} y no hemos de olvidar que numerosos estudios ponen de relevancia la superposición a nivel neuropatológico entre esta enfermedad y la enfermedad de Alzheimer¹²³. Todo y esta observación y la heterogeneidad de esta enfermedad, quizás el patrón observado en la batería presentada en esta tesis sea muy importante a la hora del diagnóstico diferencial con otras demencias.

El perfil característico para el séptimo diagnóstico clínico propuesto, **Depresión**, muestra un normal rendimiento en todas las pruebas, pero con amplitud de resultados, quizás derivado de la gran heterogeneidad en este grupo diagnóstico, como el expuesto en DCLevy, pero con puntuaciones tipificadas dentro de la normalidad como media. Como relevante aparece la tendencia a obtener puntuaciones bajas en la prueba de memoria diferida libre, queja principal en este tipo de pacientes, que vendría derivada más de trastornos atencionales que de la memoria en sí.

En este tipo de pacientes es importante observar patrones de aprendizaje en la prueba de memoria “no naturales”, como un aprendizaje de palabras no ascendente, o un recuerdo libre diferido de mayor rendimiento que el facilitado, entre otros. Este tipo de semiología es lo que llamamos “incongruencias” en las funciones cognitivas. Otra “incongruencia” característica sería la producción de mayor número de errores de reconocimiento en la prueba de denominación que en la de figuras superpuestas, de mayor dificultad gnósica.

Esto nos permite decir que en algunos diagnósticos, la psicometría nos desvela “perfiles” heterogéneos, “incongruentes”, que solo la interpretación del neuropsicólogo clínico puede ordenar.

Por otra parte no hemos de olvidar que los síntomas depresivos son muy prevalentes en la demencia¹²⁴, hecho que nos hace siempre preguntarnos si estamos ante una demencia con síntomas depresivos, o una depresión con deterioro cognitivo. La batería neuropsicológica que se presenta da más relevancia a las “incongruencias” presentadas del perfil que al rendimiento cognitivo per se.

El perfil característico para el octavo grupo diagnóstico clínico propuesto, **Afasia Progresiva Primaria (APP)**, muestra un normal rendimiento en todas las pruebas, excepto lenguaje, pero con gran amplitud de resultados, derivado de la gran heterogeneidad en este grupo diagnóstico. Como característico aparece la gran amplitud y por tanto susceptibilidad variante según el cuadro afásico. De esta forma, tras observar este perfil, el mejor planteamiento sería valorar el perfil cognitivo como perfil de afasia de tipo característica, es decir de tipo anterior, posterior, mixta o transcortical. Este enfoque de perfil de afasia nos llevará a un diagnóstico sindrómico más ajustado que si intentamos unificarlo en un síndrome afásico, ya conocido como de amplio espectro anatómico y neuropatológico¹¹⁶.

Esta nueva herramienta aporta a la exploración neuropsicológica en demencias una excelente calidad psicométrica, pero para nada pretende substituir toda la riqueza semiológica de la neuropsicología clínica. Por el contrario, los diferentes subtests han sido diseñados desde la concepción Lurianista para incitar respuestas en los pacientes afectos de demencia que puedan ser valoradas semiológicamente, evitando así esa “vulgarización” de la que el mismo Dr. Luria nos alertaba.

Así, el módulo de lenguaje permite valorar la semiología de la alteración de éste mediante la exhortación del lenguaje espontáneo y la denominación visuo-verbal, pudiéndose observar transformaciones lingüísticas como parafasias, neologismos, fenómenos de “telescoping”, etc, etc.

El módulo de praxis permite valorar cualitativamente éstas independientemente de la psicometría. Así por ejemplo, la prueba de praxis constructiva gráfica a la copia permite observar fenómenos apráxicos como la aproximación al modelo, rotaciones, inversiones, negligencias espaciales, etc, etc

El módulo de memoria permite observar fenómenos como las falsas memorias, perseveraciones, fluctuaciones, etc, etc.

La llamada función ejecutiva puede ser observada en todos los módulos, y no únicamente en la prueba de cubos, así podemos establecer patrones de conducta disejcutiva en el módulo de praxis mediante la observación de construcción de la figura y observar semiología perseverativa en la imitación de posturas. También podemos observar semiología disejcutiva en la prueba de lenguaje mediante el subtest de repetición de frases.

Citar aquí que esta nueva batería tiene como objetivo ser el primer paso en una exploración neuropsicológica en demencias, de ahí su nombre básica. Con esto se quiere dejar claro que una exploración más amplia puede complementar módulos cognitivos que requieran mayor estudio, como por ejemplo la capacidad de escritura y lectura en el módulo de lenguaje o la exploración de otros tipos de memoria, como la llamada memoria semántica, que también es punto crucial semiológico en las demencias y así complementar los módulos cognitivos.

Como limitaciones de la batería propuesta tenemos varias cuestiones, unas de orden metodológico y otras de orden teórico-práctico:

Entre las primeras, citar que es una prueba normalizada en un territorio concreto y que su generalización a otras regiones tiene que pasar por estudios que lo avalen. En este sentido la limitación más importante es la población que llamamos iletrada en nuestra muestra, que en realidad no presenta un analfabetismo absoluto (en muy pocos casos). Por lo contrario, este grupo de baja escolaridad es muy heterogéneo, dándose sujetos con instrucción mínima (lectura y escritura muy básica), sujetos que su instrucción se recibió ya de adultos, que asistían a clases de niños pero de forma irregular, instrucción

mínima en casa, etc, etc. Por tanto, la generalización a otras poblaciones se ha de realizar con cautela en estos grupos de estudio.

Entre las limitaciones de orden teórico-práctico incluimos la valoración de la llamada Función Ejecutiva. Se ha podido constatar que la prueba propuesta en su base teórica, que es la prueba de cubos de Kohs, una prueba de tipo constructivo pero con una marcada necesidad de programación de la tarea a realizar, presenta un efecto suelo en algunos grupos de normalidad, concretamente los grupos de menor instrucción formal y de mayor edad. Aunque se apuntaló la valoración de las funciones ejecutivas con otras pruebas auxiliares, incluidas en otro módulos funcionales, fluencia semántica y memoria de trabajo como principales, la realidad es que no se puede obtener con fiabilidad una psicometría de “Función Ejecutiva” y ha de ser el juicio clínico, que tras la observación de semiología comportamental característica “disejecutiva”, el que nos permite valorar ésta en la BNB-D. Como una solución, en este sentido, se apuntaría la creación de una nueva prueba en la BNB-D, más específica para valorar Función Ejecutiva adaptada a esta población de estudio. Realmente aunque se señala como una limitación clara, es importante comentar que esta cuestión hoy en día es controvertida en neuropsicología clínica por la limitación de muchas herramientas de valoración de este tipo propuestas y estudiadas en diferentes patologías y por el hecho que la llamada “Función Ejecutiva” no sería una función cognitiva en sí, sino el resultado satisfactorio, en términos de conducta adaptada, de otras funciones³.

V. CONCLUSIONES

Podemos afirmar que estamos ante una batería neuropsicológica que cumple los requisitos de ser válida, fiable, breve, de coste bajo para el uso clínico diario en la población para la que ha sido diseñada y de aproximación sindrómica a las demencias, que por tanto cumple el objetivo principal del trabajo, así como el secundario propuesto.

Las características de esta batería son:

1. Es una batería sensible y aporta resultados interpretables. Es sensible ya que permite detectar los diferentes cambios en las funciones cognitivas que se corresponden con redes corticales diferenciadas, en uno u otro hemisferio.
2. El patrón neuropsicológico de ejecución, conocido como perfil neuropsicológico, permite la comparación del rendimiento de un individuo con el de un grupo normativo o el rendimiento de dos grupos entre sí. Igualmente dentro de un mismo perfil neuropsicológico se podrán comparar los resultados obtenidos por áreas cognitivas.
3. Se caracteriza, además, por ser una batería cuantitativa y cualitativa. La utilización de tests estandarizados proporciona la objetividad necesaria, permite al examinador comparar las respuestas de un paciente con sujetos normales de la misma edad y nivel educativo o con puntuaciones del propio paciente obtenidas con anterioridad. También genera datos psicométricos que pueden fácilmente comunicarse a otros profesionales y usarse en el ámbito de la investigación.
4. Los resultados de la batería no solamente se utilizan con fines diagnósticos, sino que también son muy útiles para elaborar programas de rehabilitación y seleccionar estrategias de intervención (aunque limitado). Su principal objetivo, es analizar neuropsicológicamente los procesos superiores en adultos con riesgo de padecer una demencia o ya establecida, permitiendo explorar de forma sistemática una completa gama de funciones y habilidades a través de los 26 ítems distribuidos en seis subtests.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham MG, Goldstein M, Katz D, et al. Coalescence of psychiatry, neurology, and neuropsychology: from theory to practice. *Harv Rev Psychiatry*. 2006;14:127-40.
2. Benton, AL. *Exploring the History of Neuropsychology: Selected Papers*. Oxford: Oxford University Press. 2000.
3. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 5 ed. New York: Oxford University Press. 2012.
4. Barcia-Salorio D. Introducción histórica al modelo neuropsicológico. *Rev Neurol* 2004;39 (7): 668-681.
5. Broca PP. Perte de la Parole, Ramollissement Chronique et Destruction Partielle du Lobe Antérieur Gauche du Cerveau. *Bulletin de la Société Anthropologique*. 1861; 2, 235-238.
6. Prins R, Bastiaanse, R. The early history of aphasiology: From the Egyptian surgeons (c.1700 BC) to Broca (1861). *Aphasiology*. 2006;20:762-791.
7. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20:11-21.
8. Gordon M. Shepherd MD. *Creating Modern Neuroscience: The Revolutionary 1950's*. Capítulo 12. Learning and Memory: Donald Hebb, Brenda Milner, and H. M. Oxford Scholarship Online. 2010.
9. Primbram, KH. *Brain and Behavior, Volumes I-IV*. London. Penguin, Ltd. 1969.
10. Primbram, KH, Broadbent, D. *Biology of Memory*. New York: Academic Press. 1970.
11. Primbram, KH. *What Makes Man Human*. (39th James Arthur Lecture on the Evolution of the Human Brain). New York: American Museum of Natural History. 1971.
12. Primbram, KH, Luria, AR. *Psychophysiology of the Frontal Lobes*. New York: Academic Press. 1973.

13. Primbram, KH. Central Processing of Sensory Input. The Neurosciences: Third Study Program. Cambridge, MA: MIT Press. 1974.
14. Bohm, D. Quantum Theory as an indication of a new order in physics. Part B. Implicate and Explicate Order in physical law. Foundations of Physics. 1973;3, pp. 139-168.
15. Adey, W. Electromagnetic fields, the modulation of brain tissue functions; a possible paradigm shift in biology. In The International Encyclopedia of Neuroscience Vol. 2: Ed. G. Adelman. 1987.
16. Ellis, A.W. and Young, A.W. Human Cognitive Neuropsychology. Hove, East Sussex: Lawrence. 1988.
17. Fodor, J.A. The Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology. Cambridge, Mass. 1983.
18. Shallice, T. From Neuropsychology to Mental Structure. Cambridge: Cambridge University Press. 1988.
19. Warrington, E.K. & Shallice, T. The selective impairment of auditory verbal short-term memory. Brain. 1969;92, 885-96.
20. Coltheart, M. & Caramazza, A. Cognitive Neuropsychology Twenty Years On. Hove: Psychology Press. 2006.
21. Savoy, RL. History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. Acta Psychologica. 2001;107: 9-42.
22. Cherry, S. R., & Phelps, M. E. Imaging brain function with positron emission tomography. In A. W. Toga, & J. C. Mazziotta. Brain mapping: the methods (pp. 191±221). San Diego: Academic Press. 1996.

23. Chen, K., Perelman, L. T., Zhang, Q., Dasari, R. R., & Feld, M. S. Optical computed tomography in a turbid medium using early arriving photons. *Journal of Biomedical Optics* 2000:5,144-154.
24. Bigler, E. D. *Neuroimaging and neuropsychological assessment*. New York: Raven Press. 1994.
25. Goldberg, E. Higher cortical functions in humans: The gradient approach. En Goldberg E, ed. *Contemporary neuropsychology and the legacy of Luria*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum; 229-276. 1990.
26. Fuster, J. M. *Cortex and mind. Unifying cognition*. Nueva York: Oxford University Presss. 2003.
27. Mesulam, M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Nueva York: Oxford University Press. 2000.
28. Feinberg, T. E. & Farah, M. J. The development of modern behavioral neurology and neuropsychology. En: T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.). *Behavioral neurology & neuropsychology*, 2a edición (pp. 3-21). Nueva York: McGraw Hill. 2003.
29. Vemuri, V. R. *Artificial neural networks: concepts and control applications*. Los Alamitos, Ca: IEEE Computer Society Press. 1992.
30. Adams, K., & Rourke, B. Overview. *The Clinical Neuropsychologist*, 1(1), TCN, Vol. 1, No. 1. 1987.
31. Sweet, Jerry J., Benson, Laura M., Nelson, Nathaniel W., & Moberg, Paul J. The American academy of clinical neuropsychology, national academy of neuropsychology, and society for clinical neuropsychology (APA Division 40) 2015 TCN professional practice and 'salary survey': professional practices, beliefs, and incomes of U.S. neuropsychologists. *The Clinical Neuropsychologist*. 2015:29 (8), 1069–1162.

32. Hecaen, H.; Lanteri-Laura, G., Les fonctions du cerveau, Masson, Paris, 1a ed. 1983.
33. Mejer, J. Modern clinical neuropsychology in historical perspective: Addendum. *American Psychologist*. 1993: Vol 48(6), 695.
34. Glzman, J.M. Quantitative and Qualitative Integration of Lurian Procedures. *Neuropsychology Review*. 1999; 9(1):23-32.
35. Glzman, J.M. Russian Neuropsychology After Luria. *Neuropsychology Review*. 1999; 9(1):33-44.
36. Good, S.R. A. R. Luria: A humanistic legacy. *Journal of Humanistic Psychology*. 2000; 40(1 winter):17-32.
37. Nell, V. Luria in Uzbekistan: The Vicissitudes of Cross-Cultural Neuropsychology. *Neuropsychology Review*. 1999; 9 (1):45-52.
38. Ardilla A. Spanish Applications of Luria's Assessment Methods. *Neuropsychology Review*. 1999;9 (2):63-69.
39. Luria, A.R. Higher Cognitive Functions in Man (2nd ed.). New York: Plenum Press. 1980.
40. Christensen, A.-L. Caetano, C. Luria's Neuropsychological Evaluation in the Nordic Countries. *Neuropsychology Review*. 1999;9(2): 71-78.
41. Christensen, A.-L. A practical application of the Luria methodology. *Journal of Clinical Neuropsychology*. 1979;1;241247.185.
42. Homskaya, E.D. Alexander Romanovich Luria, A Scientific Biography. NewYork: Kluwer - Academic/Plenum. 2001.
43. Tupper, D.E. Introduction: Alexander Luria's Continuing Influence on Worldwide Neuropsychology. *Neuropsychology Review*. 1999;9(1): 1-7.

44. Golden, C.J., Hammeke, T.A. y Purisch, A.D. Diagnostic validity of a standardized neuropsychological battery derived from Luria's neuropsychological tests. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1978;46:1258-1265.
45. Coelho LA, Fernandes C, Ribeiro C. Perea-Bartolomé MV. El modelo de Alexander Romanovich Luria (revisado) y su aplicación a la evaluación neuropsicológica. *Revista Galego-Portuguesa de psicoloxía e educación*. 2006 N°s 11-12 (Vol. 13) Año 10°.
46. Berrios, GE. (2010) Sobre la medicina Basada en la Evidencia (MBE). *Psicoevidencias*. www.psicoevidencias.es/
47. Carrascoso FJ. (2011) Sobre la medicina basada en la evidencia: una réplica al Profesor Berrios. *Psicoevidencias*. www.psicoevidencias.es/
48. Wortmann M. Dementia: a global health priority – highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2012;4-40.
48. Patterson P, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1 Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008; 5: 548-556.
49. Pasquier F. Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *J Neurol*. 1999: 246:6-15.
50. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7:280-292.

51. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA*. 1994;271:985-91.
52. Alegret M, Espinosa A, Vinyes-Junqué G, et al. Normative data of a brief neuropsychological battery for Spanish individuals older than 49. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(2):209–219.
53. Ernst RL, Hay JW. The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *American Journal of Public Health* August. 1984;84 (8):1261-1264.
54. Elstona J, Taylora RS. Use of surrogate outcomes in cost-effectiveness models: A review of United Kingdom health technology assessment reports. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009;25: 6-13.
55. Peña-Casanova J, Monllau A, Fombuena N. La psicometría de las demencias a debate. *Neurología*. 2007; 22 (5):301-311.
56. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press. 2012.
57. Peña-Casanova J. *Test Barcelona Revisado. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas*. 2da ed. Barcelona. Ed Masson. 2005.
58. Luria AR. *The Working Brain: An Introduction To Neuropsychology*. Published by Basic Books. Penguin Books. 1973.
59. Toga AW, Mazziotta JC. *Brain Mapping. The Methods*. 2da ed. Academic Press. Elsevier Science. 2002.
60. Hodges JR. *Cognitive Assessment for Clinicians*. Oxford University Press. 1994.
61. Peña-Casanova J. *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-Test Barcelona*. Barcelona: Masson. 1990.

62. Becker JT, Huff FJ, Nebes RD, Holland A, Boller F. Neuropsychological Function in Alzheimer's Disease. Pattern of Impairment and Rates of Progression. *Arch Neurol.* 1998;45 (3):263-268.
63. López O, Becker JT et al. Research, evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology.* 2000;55 (12):1854-1862.
64. Edwards M, Balldin VH, Hall J, O'Bryant S. Combining Select Neuropsychological Assessment with Blood-Based Biomarkers to Detect Mild Alzheimer's Disease: A Molecular Neuropsychology Approach. *J Alzheimers Dis.* 2014. Jun.
65. Del Ser T, Peña-Casanova J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. JR Prous Editores. 1994.
66. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1356-64.
67. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop-Word Interference Test and the Tower of London–Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2009;24:413–429.
68. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Boston Naming Test and Token Test. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2009;24:343–354.
69. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2009;24:321–341.

70. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Úbeda S, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Visual Object and Space Perception Battery–Abbreviated, and Judgment of Line Orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24:355–370.
71. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Ubeda S, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey–Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2009;24:371–393.
72. Randolph C. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1998.
73. Wechsler, D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19: 87-95.
74. Wechsler, D. WMS–III Wechsler Memory Scale–Third Edition Administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1997b.
75. Cejudo-Bolívar JC, Torrealba-Fernández E, Guardia-Olmos J, Peña-Casanova J. Praxis constructiva a la copia: normas ampliadas del test Barcelona. *Neurología*. 1998;13:33-39.
76. Goodglass, H. Kaplan, E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea and Febiger. 1972.
77. Goodglass, H. Weintraub, S. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea Febiger. 1983.
78. Strub RL, Black FW; foreword by Norman Geschwind. The Mental Status Examination in Neurology. F. A Davis. Philadelphia. 1977.
79. Tulving E. Organization of memory: quo vadis? In Gazzaniga M, ed. *The cognitive neurosciences*. Cambridge: MIT Press; p: 839-47. 1975.

80. Van der Linden M, Bruyer R. Neuropsychologie de la mémoire humaine. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble, Edisem. 1991.
81. Llorente A, Cejudo JC. Las memorias y la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 2001; 32 (12):1163-72.
82. Barraquer LL. Afasias, Apraxias, Agnosias. Editorial: Toray. Barcelona. 1974.
83. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal Psychiatric Research. 1975;12:189-198.
84. Ramier, A.-M. & Hécaen, H. Rôle respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la "fluence verbale". Revue Neurologique. 1970;123;17–22.
85. Rey, A. L'examen clinique en Psychologia. Paris: Presses Universitaires de France. 1958.
86. Benton, A, Tranel, D. Visuo-perceptual, visuo-spatial and visuo-constructive disorders. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), Clinical neuropsychology. 1993; 165-213. New York: Oxford University Press. 1964.
87. Osterrieth, P.A. "Filetest de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. Archives de Psychologie. 1944;30: 286–356.
88. Poppelreuter W. Die psychischen Schädigungen durch Kopfschuss im Kriege 1914/17. Leipzig: Voss, 1917-1918.
89. Kohs, SC. Intelligence measurement: A psychological and statistical study based upon the block-design tests. MacMillan Co. 1993: pp. 64–77.
90. Luria, A. R. Osnovi neiropsijologii. Ediciones de la Universidad de Moscú. 1973.

91. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, et al. NORMACODEM Group; Clinical validity of «minimal state» for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39:1150–1157.
92. Peña-Casanova J, Aguilar M, Santacruz P et al. Adaptación y normalización españolas de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (NORMACODEM) (y II) [Adaptation and normalization of the Alzheimer's disease Assessment Scale for Spain (NORMACODEM) (II)]. *Neurología*. 1997;12:69–77.
93. Muntal S, Gramunt-Fombuena N, Badenes-Guia D, Casas-Hernanz L, Aguilar-Barbera M. Traducción y adaptación española de la batería neuropsicológica Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) forma A en una muestra piloto. *Neurología*. 2012;27(09): 531-546.
94. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. Versión abreviada del test Barcelona (I): Subtests y perfiles normales [Normalization of cognitive and functional assessment instruments for dementia (NORMACODEM) (I): Objectives, content and population]. *Neurología*. 1997;12:99–111.
95. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 1982; 140:566-572.
96. K. R. Zasadny and R. L. Wahl. "Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction". *Radiology*. 1993 ;189:847–850.
97. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *British Medical Journal*. 2003; 326:41-4.
98. Cronbach, L. J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 1951:16(3), 297–334.

99. Hervé, A. The Method of Least Squares. Encyclopedia of Measurement and Statistics, Thousand Oaks (CA): Sage. 2007.
100. Mitrushina M. N., Boone K. B., Razani J., D'Elia L. F. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. 2nd ed. New York: Oxford Press. 2005.
101. Bayes, Thomas. «An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances». Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1763;53:370-418.
102. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004; 256 (3):183-194.
103. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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. 1984;34:939-44.
104. Cejudo JC, Gil D. Redefining mild cognitive impairment (a-MCI) as an early form of Alzheimer's disease based on assessment of memory systems. J Alzheimers Dis. 2016;53(2):705-12.
105. Cummmings JL, Benson DF. Subcortical Dementia Review of an Emerging Concept. Arch Neurol. 1984;41 (8);874-879.
106. Medina L. Descripción del deterioro cognitivo leve en patologías que cursan con demencia no cortical. Dipòsit digital de documents UAB. 2016
107. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group. Neurology. 1993;43:250-60.

108. Bret P, Guyotat J, Chazal J. Is Normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:9–12.
109. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
110. Cairns N, Bigio J, Mackenzie E, Hatanpaa RA, White K, Schneider C, et al. Neuropathological diagnostic criteria and nosology of the frontotemporal lobar degenerations: Consensus criteria of the Consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2007;114, 5-22.
111. McKeith IG, Galasko D, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113-1124.
112. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV. Barcelona: Masson. 2003.
113. Mesulam MM. «Slowly progressive aphasia without generalized dementia». *Annals of Neurology*. 1982;11 (6):592.
114. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia. 2001; 49(4):425-32.
115. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82: 239–59.
116. Miller BL and Boeve BF. The behavioural neurology of dementia. Cambridge University press. 2009.
117. Nordlund, A., Rolstad, S., Hellström, P., Sjögren, M., Hansen, S., & Wallin, A. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous

- condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(11),1485-1490.
118. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26:1814–1824.
119. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society task force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27:349–356.
120. Sachdev, P. Vascular cognitive disorder. *International journal of geriatric psychiatry*. 1999;14(5), 402-403.
121. Price Tr, Manolio TA, Kronmal RA. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative research Group. *Stroke*. 1997;28:1158-1164.
122. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(5):719-25.
123. Merdes AR, Hansen La, Jeste DV. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2003;60(10):1586-90.
124. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery and Psychiatry*. 1998;65(5):717-21.

VII. ANEXOS

ANEXO 1. Batería Neuropsicológica Básica, versión D (BNB-D). Cuaderno de recogida de datos en lengua castellana (1-A) y lengua catalana (1-B)

**1-A. BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA BÁSICA- Versión D (BNB-D)
(Versión en lengua castellana)**

Nombre _____ NHC _____
 Escolaridad/profesión _____ Fecha nacimiento _____
 Dominancia manual _____ Fecha Exploración _____
 Otros _____

Vigil Somnoliento Confusional

1. Nivel de alerta

2. Nivel de atención Adecuado No adecuado

3. Orientación

Tiempo		Espacio		Persona	
Día/ semana	0 1	País	0 1	Nombre	0 1
Día/ mes	0 1	Provincia	0 1	Fecha Nac.	0 1
Mes	0 1	Ciudad	0 1	Ciudad	0 1
Año	0 1	Lugar	0 1	Calle	0 1
Estación	0 1	Planta	0 1	Años	0 1

OT

OE

OP

4. Lenguaje

4.1 Fluencia en lenguaje espontáneo: 0 1 2 3 4 5

4.2 Fluencia Semántica (anim/min)

--

FS

4.3 Repetición

Palabras			Frases			Pseudopalabras				
Casa	0	1	Los limones son ácidos	0	1	2	Sumi	0	1	2
Bicicleta	0	1	Adelante la hora del reloj	0	1	2	Togamo	0	1	2
Rinoceronte	0	1	El hombre dijo que el camaleón cambia de color	0	1	2	Biboterama	0	1	2

P

F

L

4.4 Denominación

Correctas Anomia Paraf. Sem Paraf Fonet. No. Reconoc

--	--	--	--	--

NT

4.5 Comprensión de órdenes

Cerrar ojos	<u>0</u> <u>1</u>
Levante la mano	<u>0</u> <u>1</u>
Mano izquierda-dedo pequeño-oreja derecha	<u>0</u> <u>1</u> <u>2</u> <u>3</u>
Dos golpes-dos dedos-hombros-ojos cerrados	<u>0</u> <u>1</u> <u>2</u> <u>3</u> <u>4</u>
<u>Total</u>	_____ /9

ORD

5. Memoria

5.1 M. Inmediata/trabajo

<i>Dígitos directos</i>		<i>Dígitos inversos</i>	
5-8-2	6-9-4	2-4	5-8
6-4-3-9	7-2-8-6	6-2-9	4-1-5
4-2-7-3-1	7-5-8-3-6	3-2-7-9	4-9-6-8
6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
Total Directos		Total Inversos	

D.D

D.I

5.2 Aprendizaje verbal

	R1	R2	R3	R4	20 MIN
Tambor					
Cortina					
Campana					
Café					
Padre					
Luna					
Jardín					
Nariz					
Casa					
Río					
Total					

R1

R2

R3

R4

Dif.

5.3 Reconocimiento

Tambor-Trompeta	SI	NO
Mesita-Cortina	SI	NO
Campana-Iglesia	SI	NO
Leche-Café	SI	NO
Madre-Padre	SI	NO
Luna-Sol	SI	NO
Jardín- Campo	SI	NO
Boca-Nariz	SI	NO
Casa-Piso	SI	NO
Mar-Río	SI	NO
Total reconocido		/10

Rec

6. Praxis

6.1 Imitación posturas

Manos abiertas	0	1	
Puños:	0	1	
V. invertida:	0	1	
Anillos:	0	1	2
Mariposa:	0	1	2
L. invertidas:	0	1	2

IS

IC

6.2 Ideomotora

ES derecha				ES Izquierda			
Silencio	0	1	2	Azote	0	1	2
Adiós	0	1	2	Silencio	0	1	2
Azote	0	1	2	Adiós	0	1	2

I.D

I.I

6.3 Praxis constructiva. F. Semi-Compleja

Dibujo	Posición
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
□ ▷ z □ + ○ ○ ○ ↗ × -	□ ▷ z □ + ○ ○ ○ ↗ × -

PCD

PCP

PCTe

PCT

7. Gnosis

Figuras superpuestas





<i>Figura 1</i>	<i>Figura 2</i>
Vaso	Cubo
Tetera	Hacha
Tenedor	Tijeras
Plato	Rastrillo
Botella	Pincel

F1

F2

8. F. Frontal

Cubos

Muestra	Tiempo	Tiempo (seg.)
1 	0-30: 3 30-60:2 >60: 1 0:0	
2 	0-30: 3 30-60:2 >60: 1 0:0	
3 	0-30: 3 30-60:2 >60: 1 0:0	
4 	<60: 6 60-120:4 >120: 2 0:0	

T.C

ANEXO 1. Bateria Neuropsicológica Básica, versión D (BNB-D). Cuaderno de recogida de datos en lengua castellana (1-A) y lengua catalana (1-B)

1-B. BATERIA NEUROPSICOLÓGICA BÀSICA- Versió D (BNB-D)

(Versión en lengua catalana)

Nom _____ NHC _____

Escolaritat/professió _____ Data naixement _____

Dominància manual _____ Data Exploració _____

Altres _____

Vigil Somnolent Confusional

1. Nivell d'alerta

2. Nivell d'atenció Apropiat No apropiat

3. Orientació

Temps		Espai		Persona	
Dia/ setmana	0 1	País	0 1	Nom	0 1
Dia/ mes	0 1	Província	0 1	Data naixement	0 1
Mes	0 1	Ciutat	0 1	Ciutat viu	0 1
Any	0 1	Lloc	0 1	Carrer	0 1
Estació	0 1	Planta	0 1	Edat	0 1

OT

OE

OP

4.5 Comprensió d'ordres

Tancar ulls	<u>0</u> <u>1</u>
Aixecar la mà	<u>0</u> <u>1</u>
Mà esquerra-dit petit-orella dreta	<u>0</u> <u>1</u> <u>2</u> <u>3</u>
Dos cops-dos dits-espatlla-ulls tancats	<u>0</u> <u>1</u> <u>2</u> <u>3</u> <u>4</u>
<u>Total</u>	_____ /9

ORD

5. Memòria

5.1 M. Immediata/treball

<i>Dígits directes</i>		<i>Dígits inversos</i>	
5-8-2	6-9-4	2-4	5-8
6-4-3-9	7-2-8-6	6-2-9	4-1-5
4-2-7-3-1	7-5-8-3-6	3-2-7-9	4-9-6-8
6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
Total Directes		Total Inversos	

D.D

D.I

5.2 Aprenentatge verbal

	R1	R2	R3	R4	20 MIN
Tambor					
Cortina					
Campana					
Cafè					
Pare					
Lluna					
Jardí					
Nas					
Casa					
Riu					
Total					

R1

R2

R3

R4

Dif.

5.3 Reconeixement

Tambor-Trompeta	SI	NO
Tauleta-Cortina	SI	NO
Campana-Església	SI	NO
Llet-Cafè	SI	NO
Mare-Pare	SI	NO
Lluna-Sol	SI	NO
Jardí-Camp	SI	NO
Boca-Nas	SI	NO
Casa-Pis	SI	NO
Mar-Riu	SI	NO
Total reconegut		/10

Rec

6. Praxis

6.1 Imitació postures

Mans obertes	0	1	
Punys:	0	1	
V. invertida:	0	1	
Anells:	0	1	2
Papallona:	0	1	2
L. invertides:	0	1	2

IS

IC





















6.2 Ideomotora

ES Dreta				ES Esquerra			
Silenci	0	1	2	Assot	0	1	2
Adéu	0	1	2	Silenci	0	1	2
Assot	0	1	2	Adéu	0	1	2

I.D

I.I

6.3 Praxis constructiva. F. Semi-Complexe

Dibuix										Posició									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
																			

PCD

PCP

PCTe

PCT

7. Gnosis

Figures superposades





<i>Figura 1</i>	<i>Figura 2</i>
Got	Galleda
Tetera	Destral
Forquilla	Tisores
Plat	Rasclat
Ampolla	Pinzell

F1

F2

8. F. Frontal

Cubs

Mostra	Temps				Temps (seg.)
1 	0-30: 3	30-60: 2	>60: 1	0:0	
2 	0-30: 3	30-60: 2	>60: 1	0:0	
3 	0-30: 3	30-60: 2	>60: 1	0:0	
4 	<60: 6	60-120: 4	>120: 2	0:0	

T.C

ANEXO 2. Material de administración necesario en la BNB-D.

Anexo 2.1 Imágenes de denominación de la BNB-D.

Imagen 1

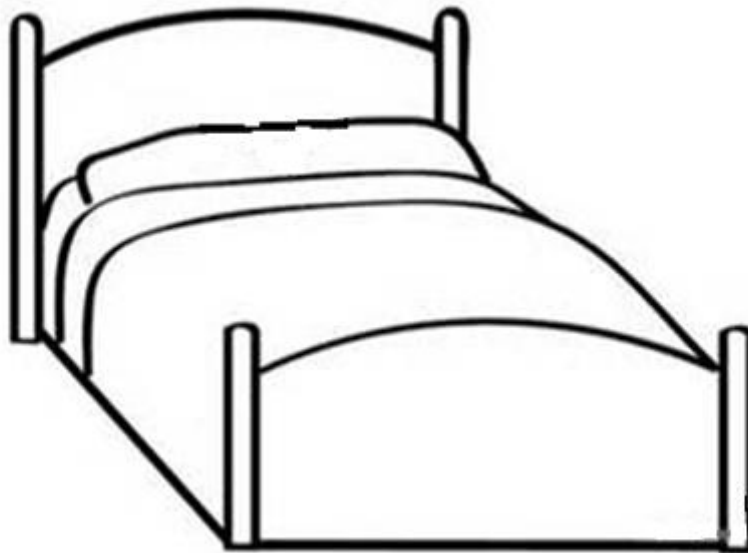


Imagen 2

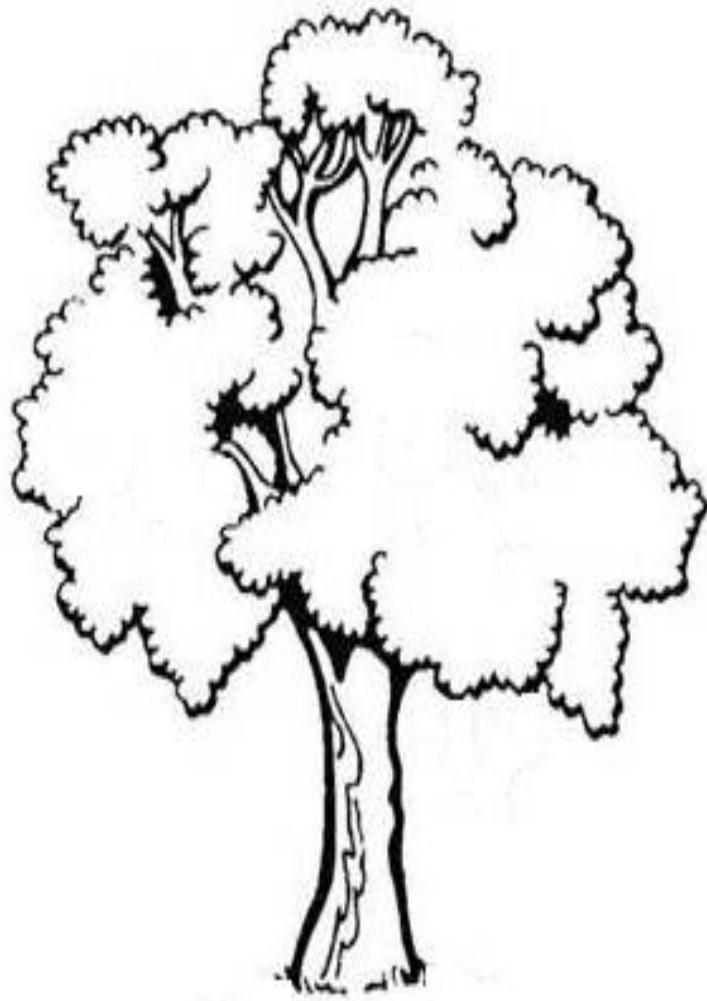


Imagen 3

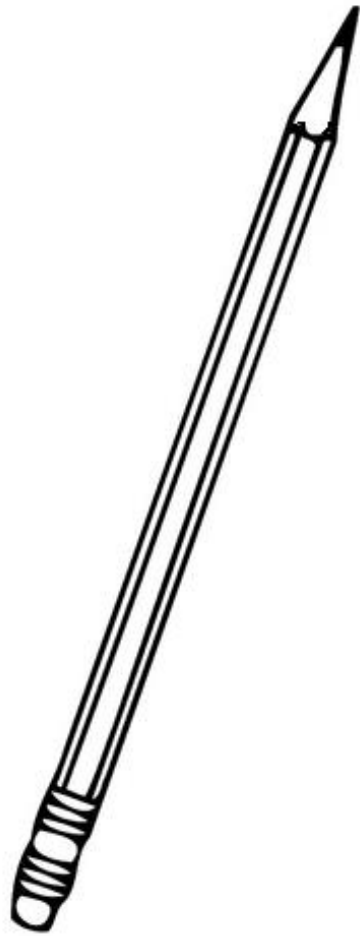


Imagen 4



Imagen 5



Imagen 6

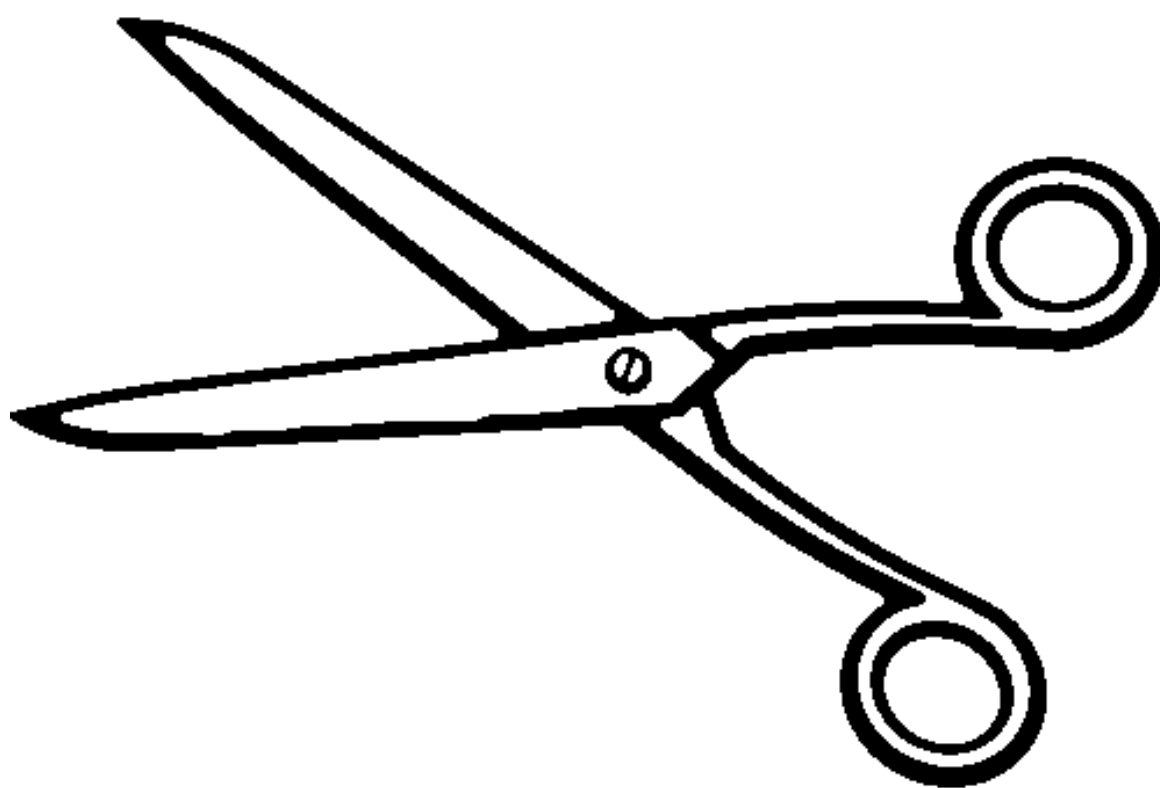


Imagen 7

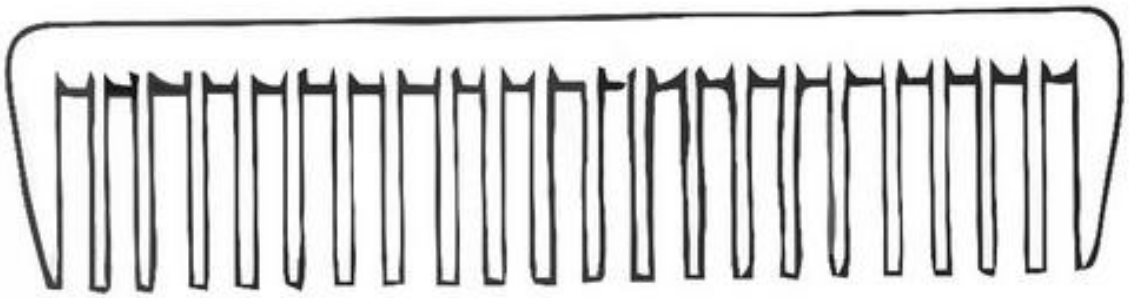


Imagen 8

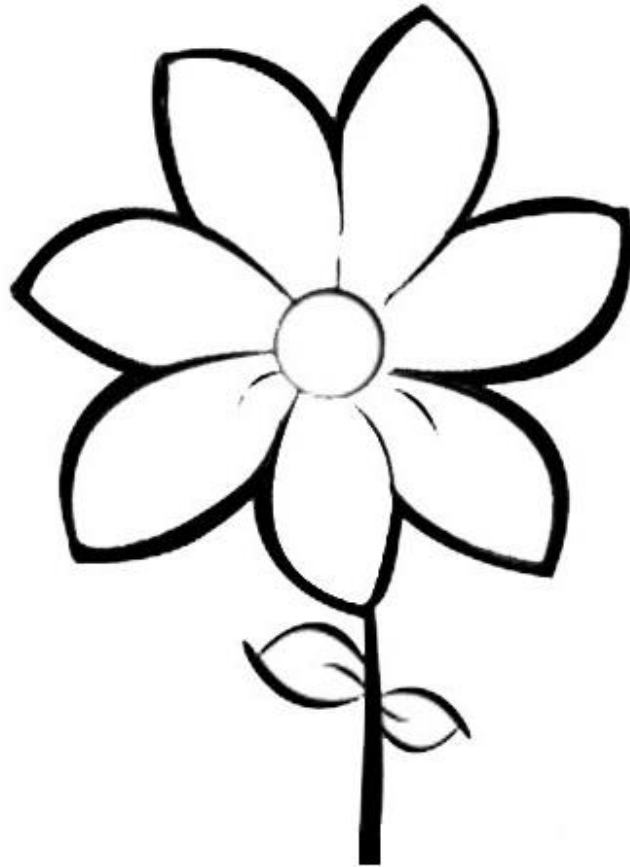


Imagen 9

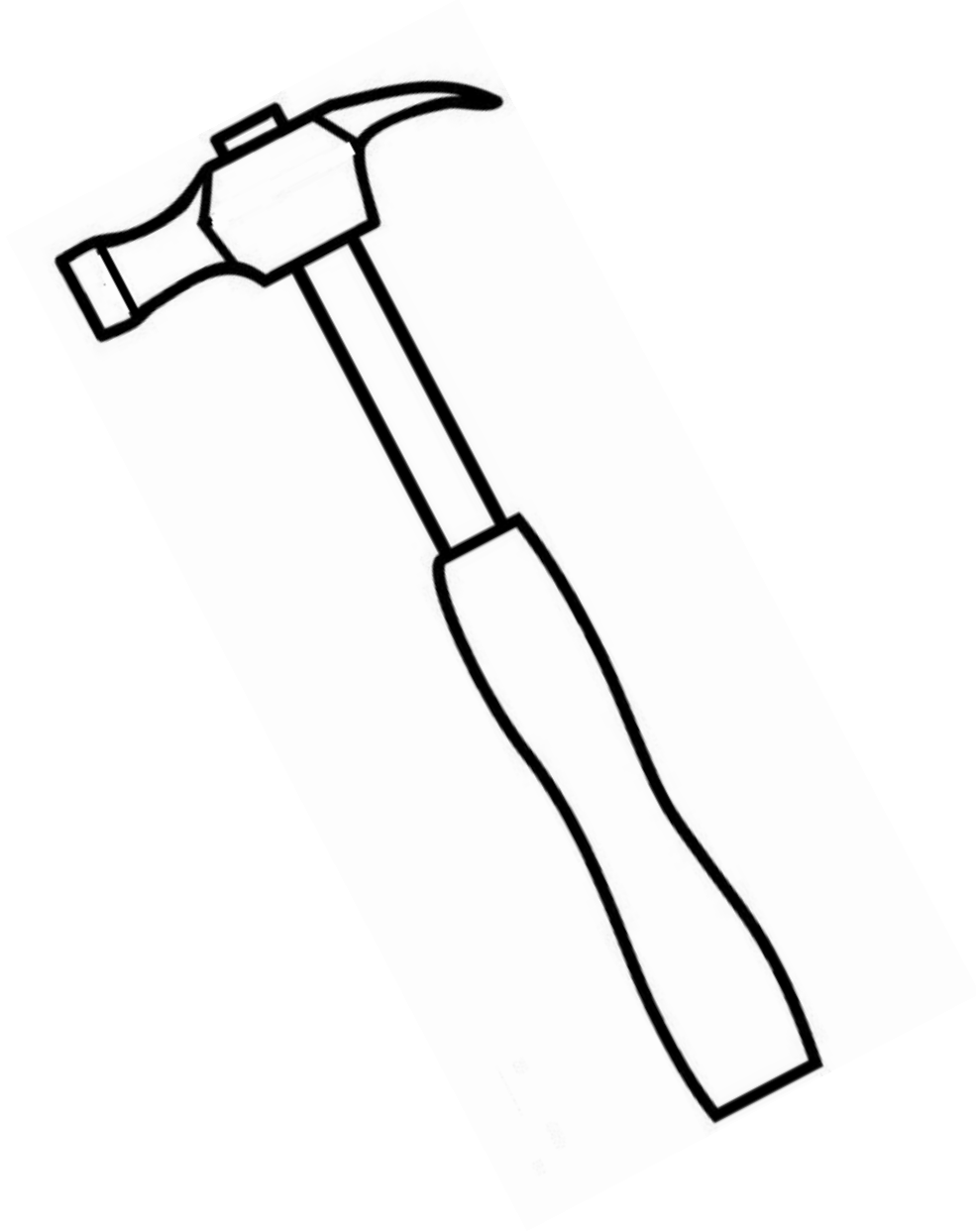


Imagen 10

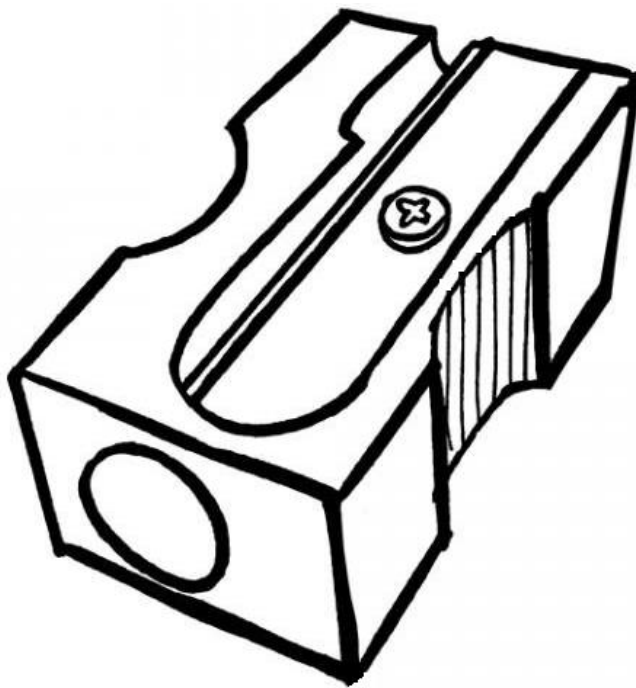


Imagen 11

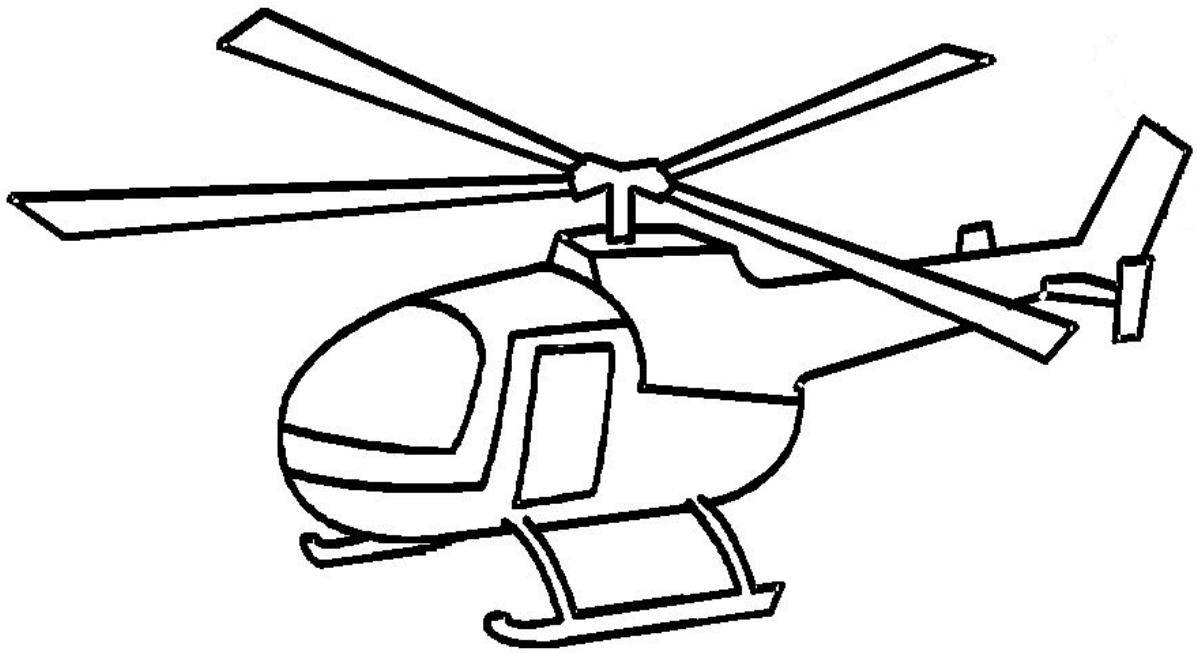


Imagen 12

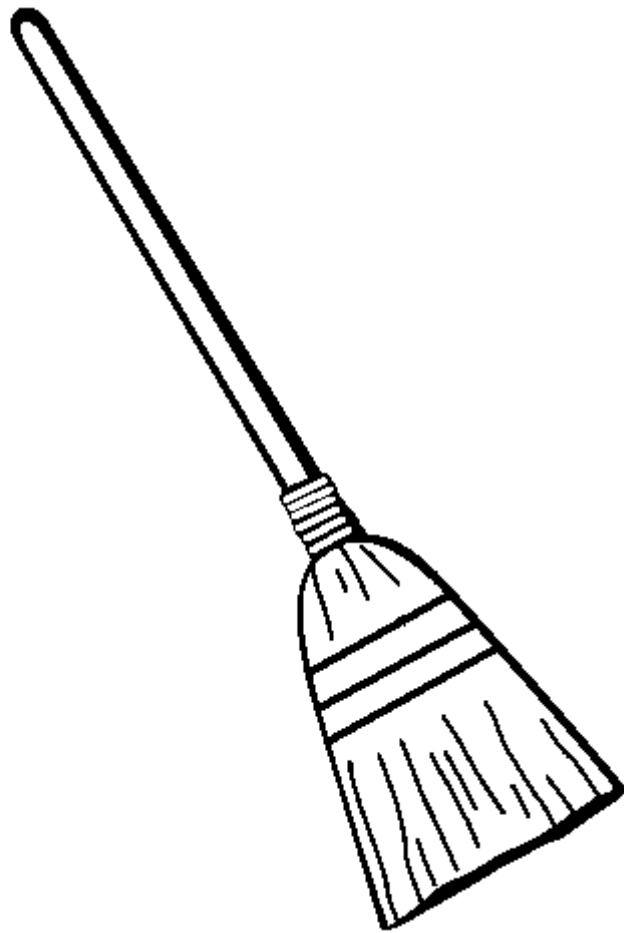


Imagen 13

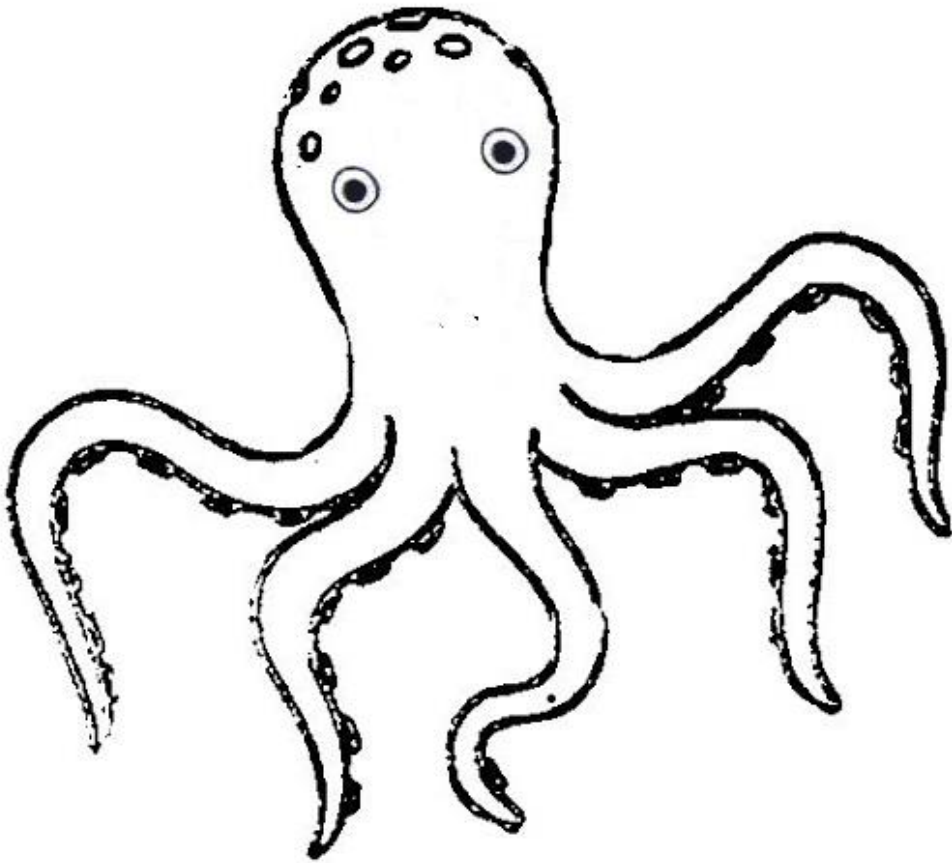


Imagen 14

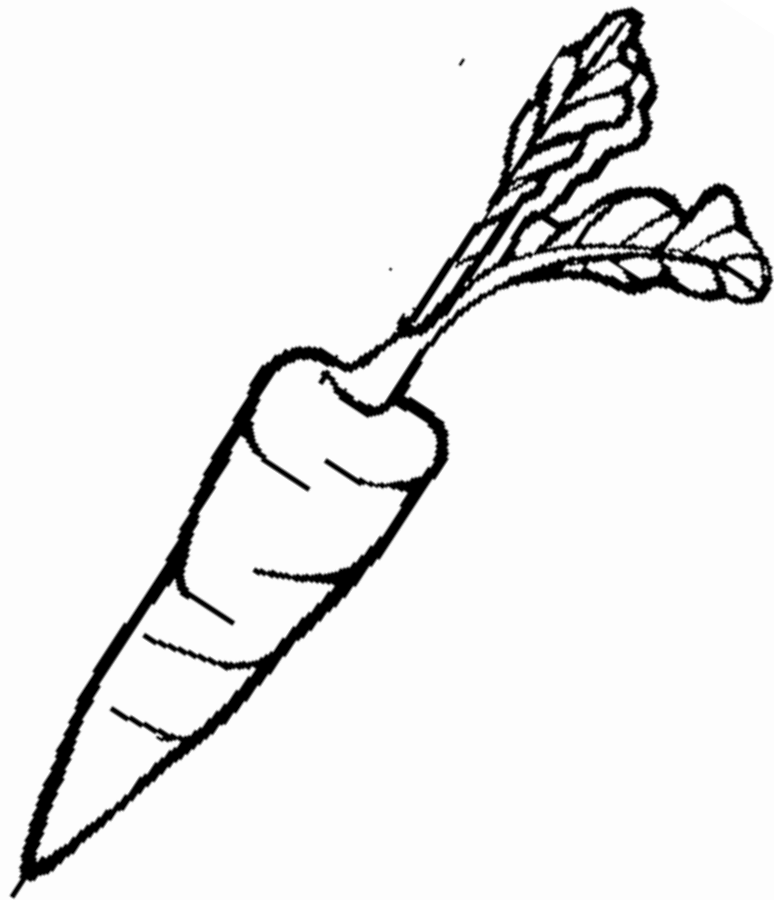


Imagen 15

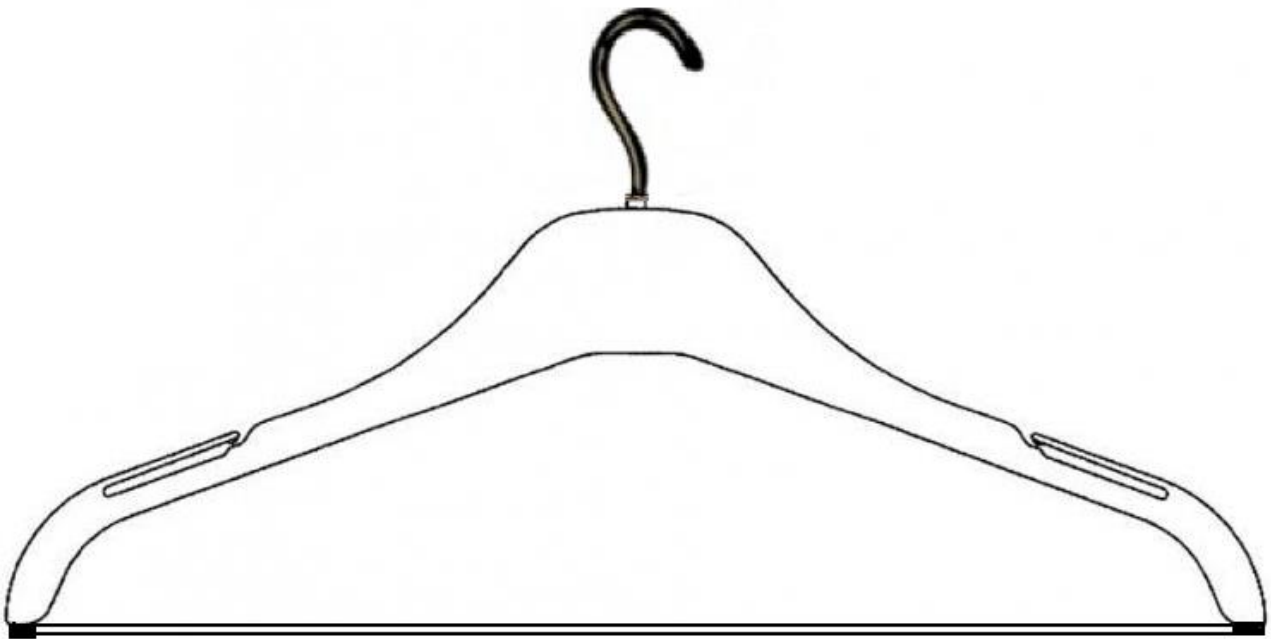


Imagen 16



Imagen 17

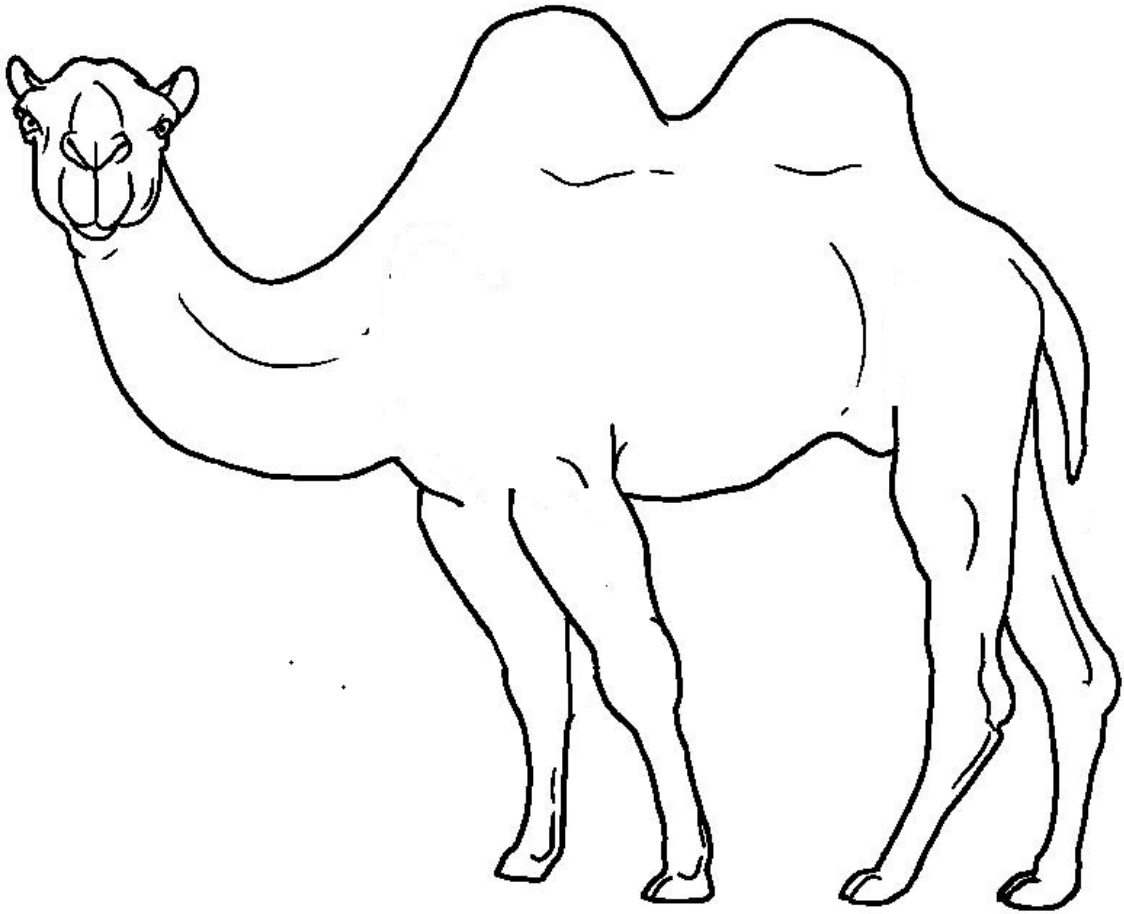


Imagen 18

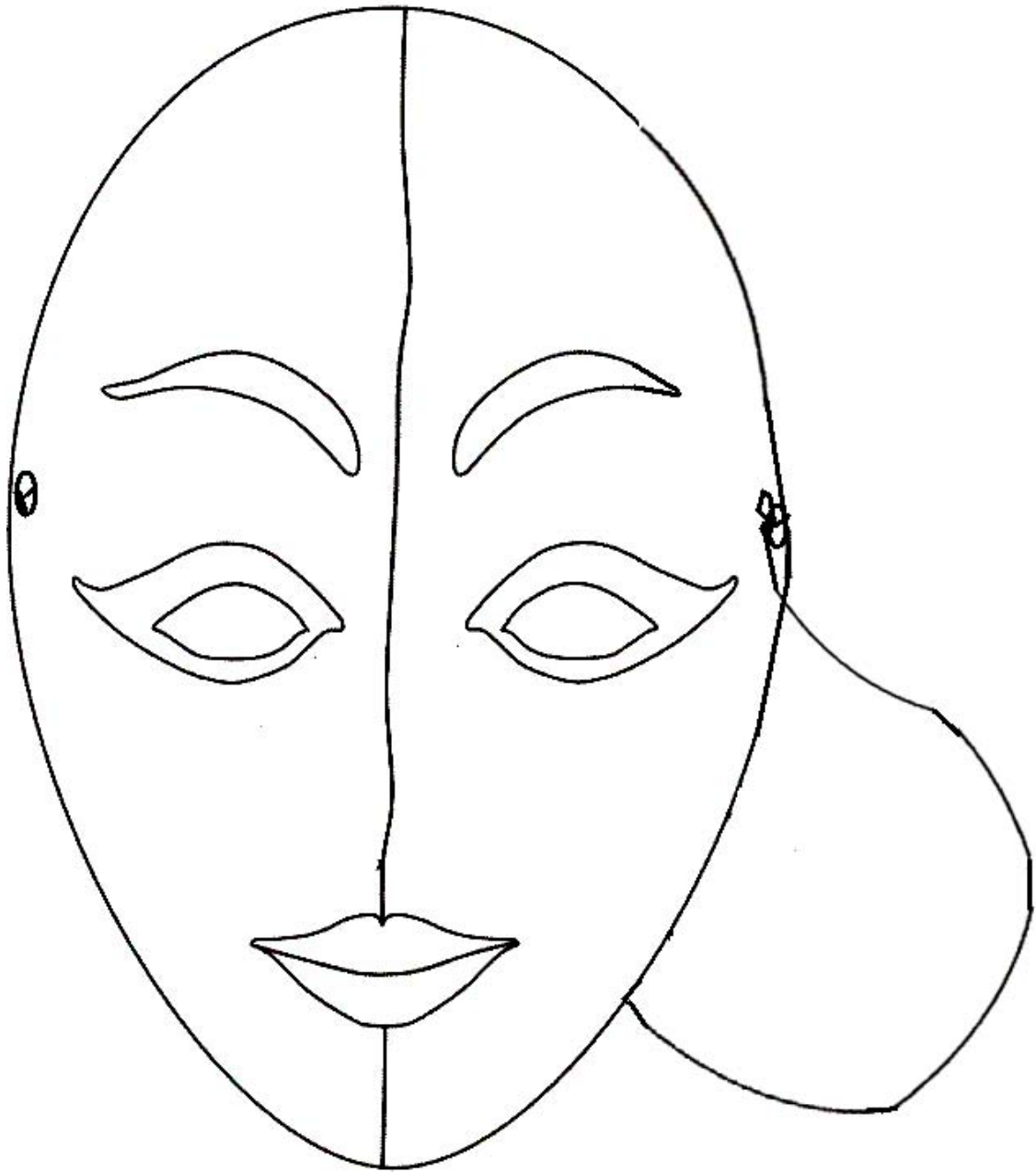


Imagen 19

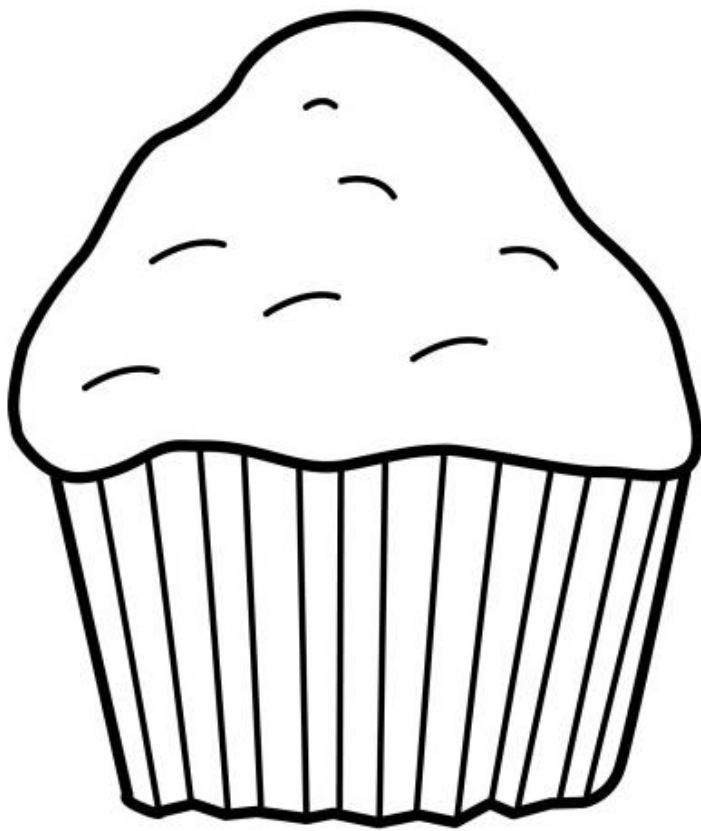


Imagen 20

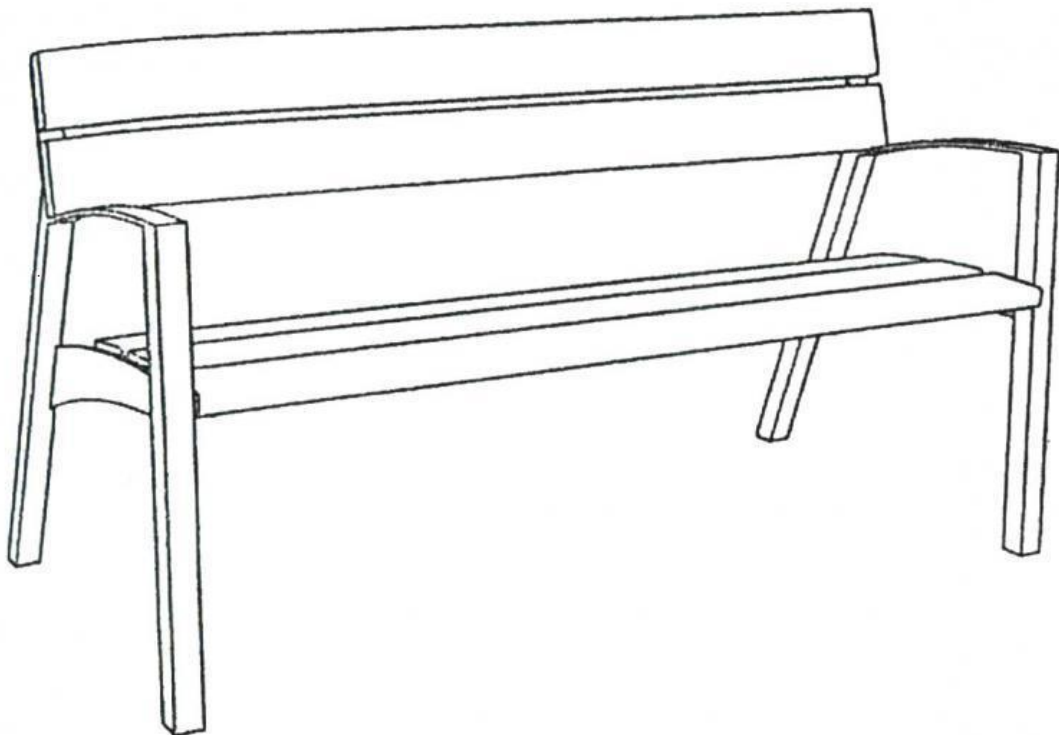


Imagen 21



Imagen 22

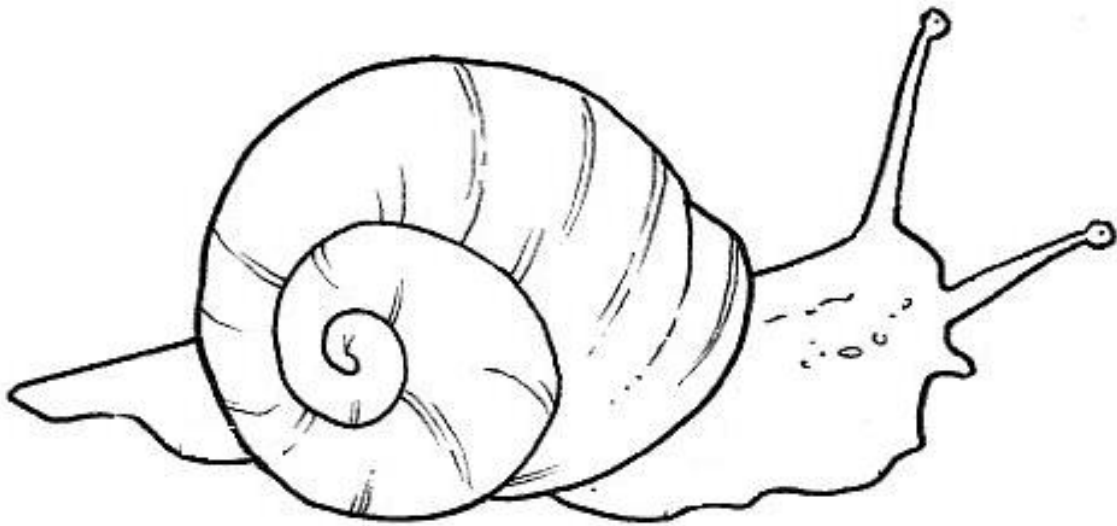


Imagen 23

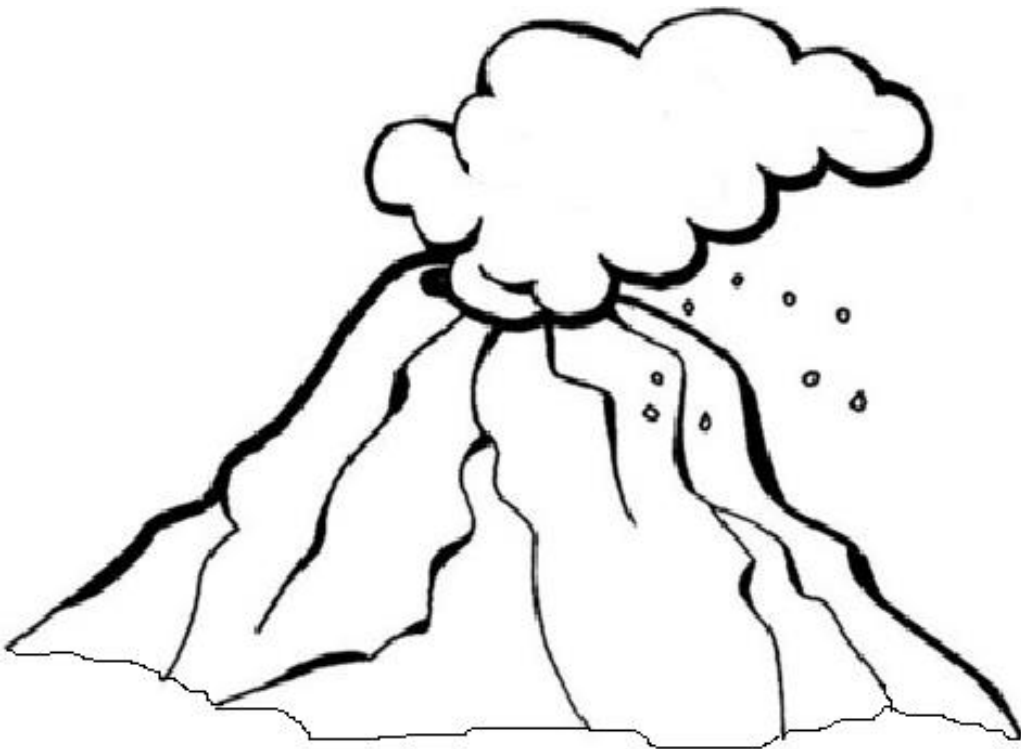


Imagen 24

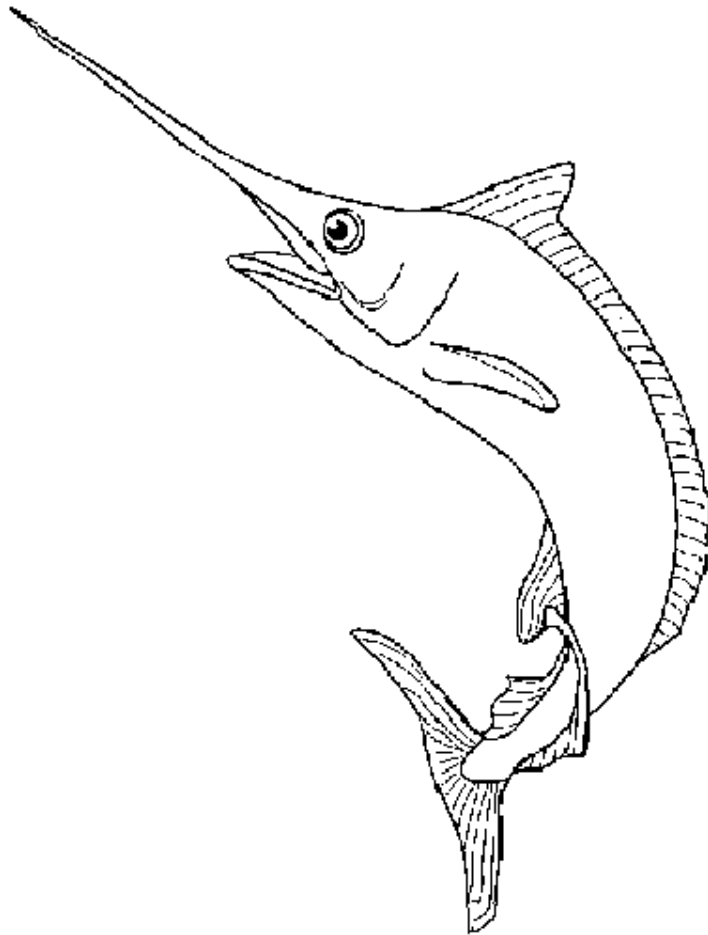


Imagen 25

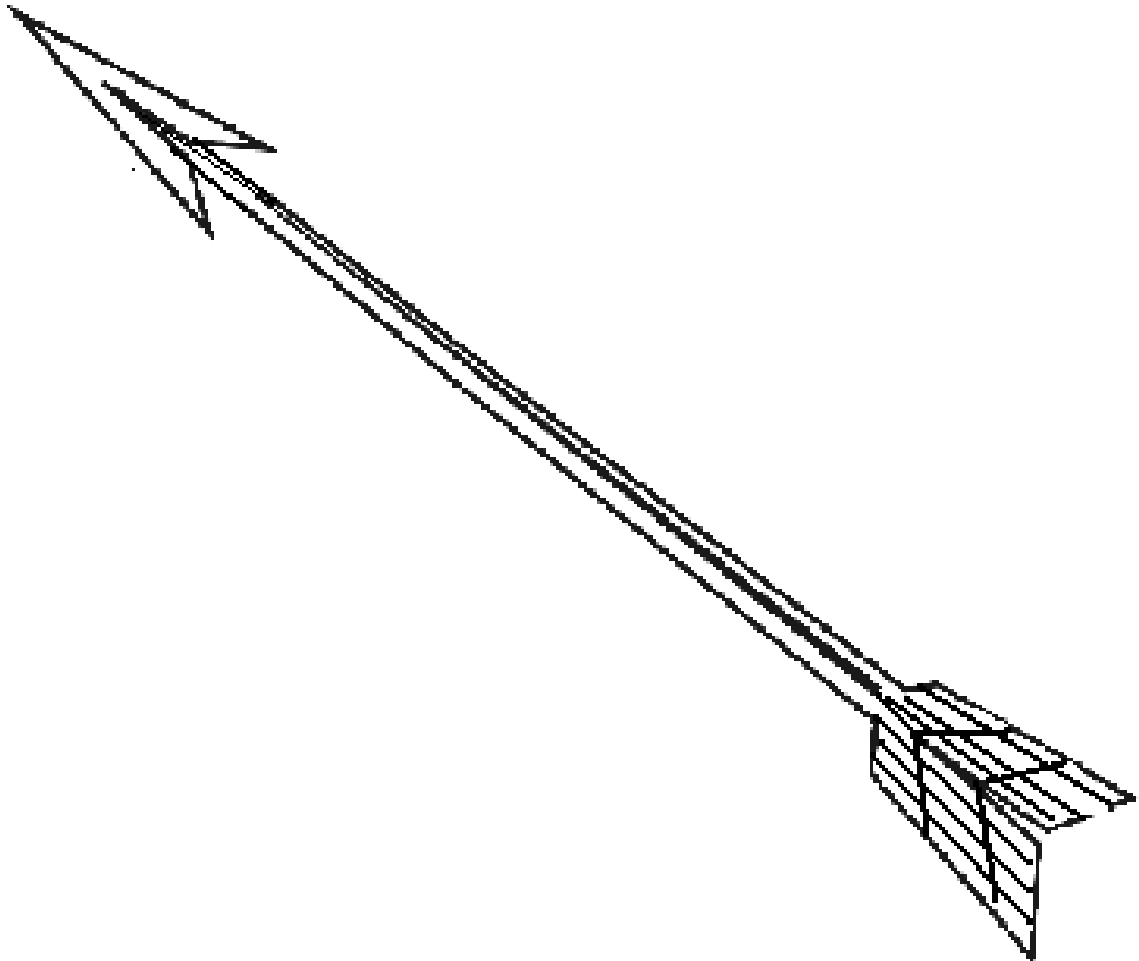


Imagen 26

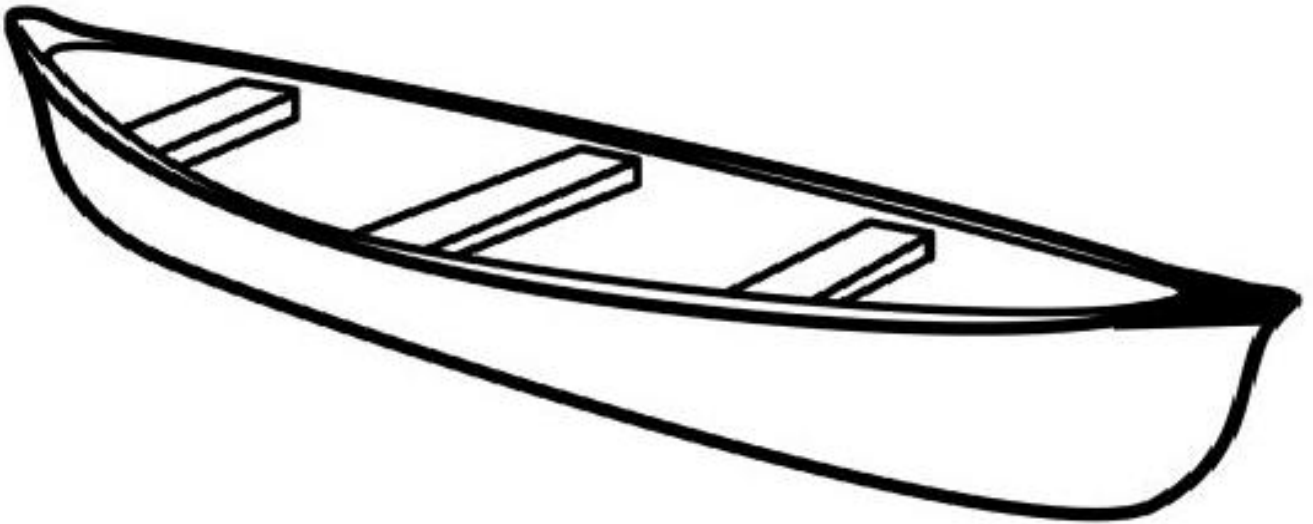


Imagen 27

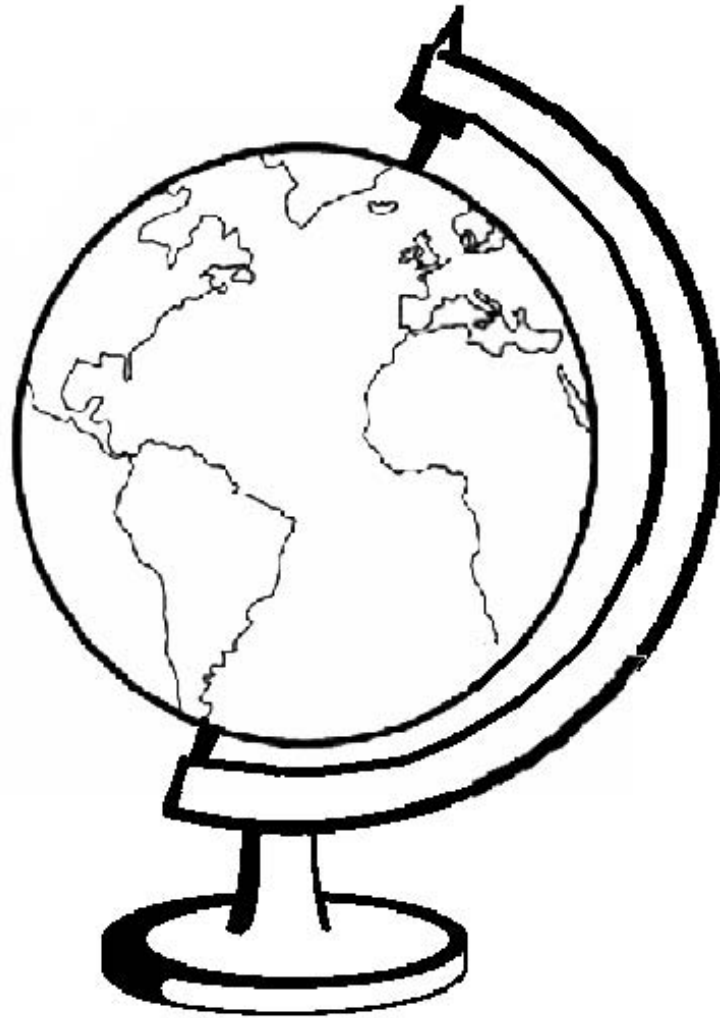


Imagen 28

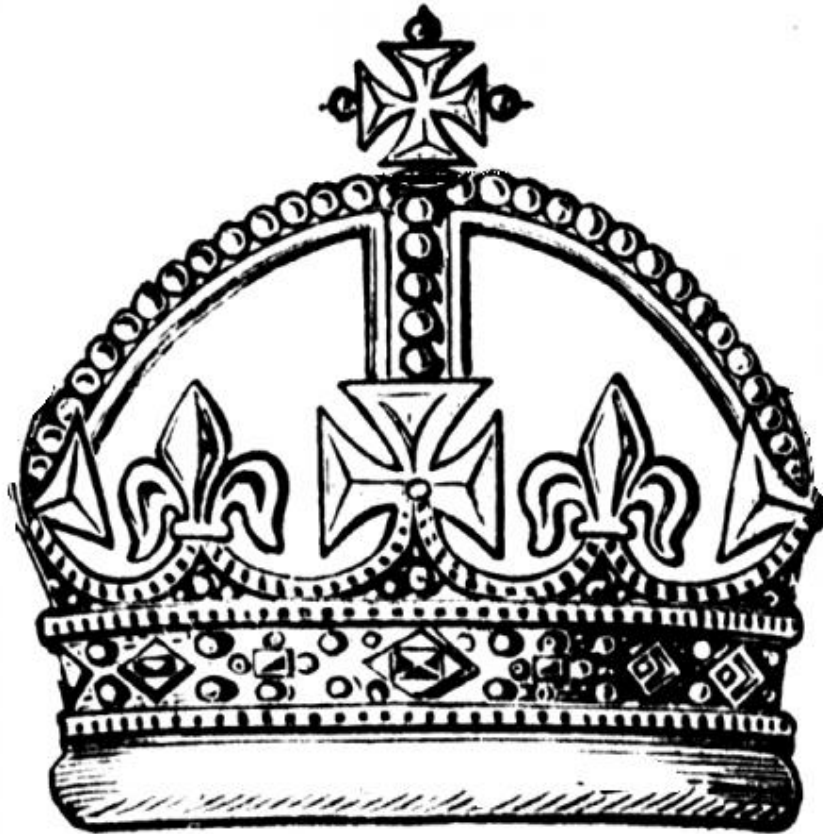


Imagen 29

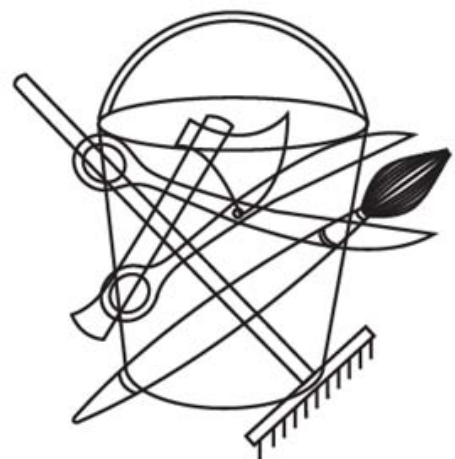


Imagen 30



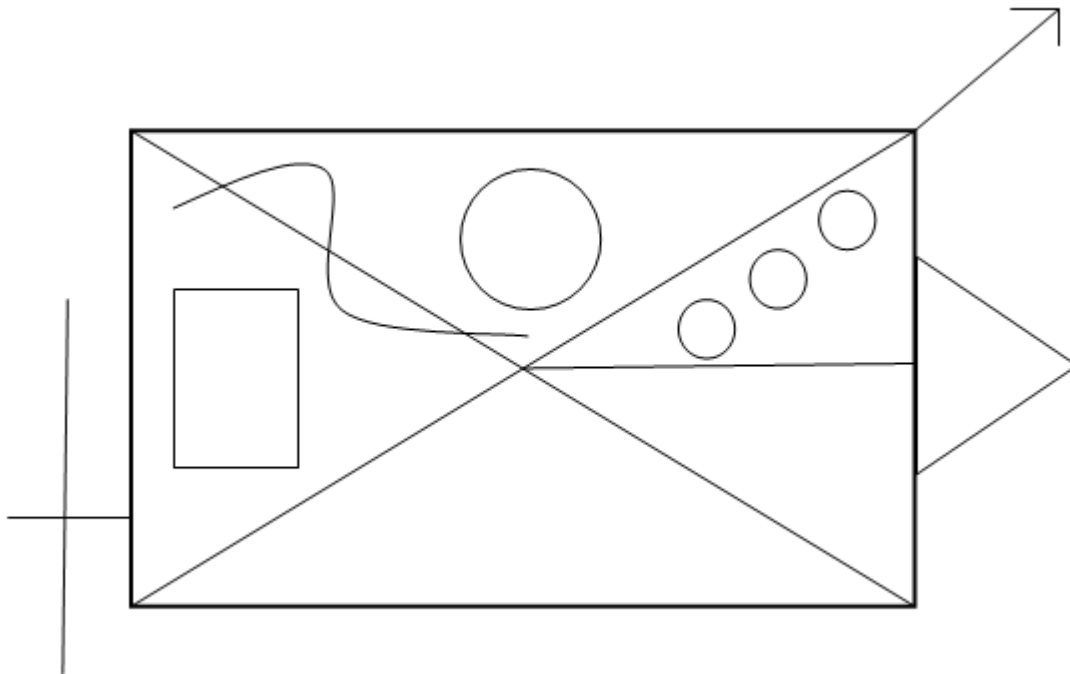
ANEXO 2. Material de administración necesario en la BNB-D.

Anexo 2.2 Imágenes de Figuras Superpuestas de la BNB-D.



ANEXO 2. Material de administración necesario en la BNB-D.

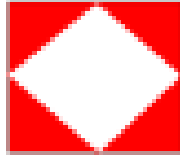
Anexo 2.3 Imagen de Praxis Constructiva a la copia de la BNB-D.



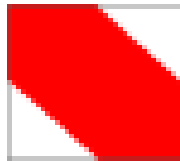
ANEXO 2. Material de administración necesario en la BNB-D.

Anexo 2.4 Imágenes de cubos de Kohs de la BNB-D.

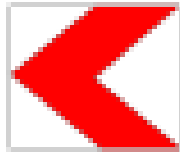
Muestra de figura 1.



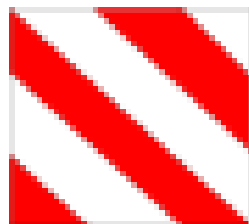
Muestra de figura 2.



Muestra de figura 3.



Muestra de figura 4.



ANEXO 3. Guía de clasificación subjetiva de la calidad de lenguaje.

Nivel 0.

Ausencia de habla y/o de comprensión.

Nivel 1.

Expresiones incompletas; gran necesidad de inferencia por parte del evaluador. El peso de la conversación recae sobre el neuropsicólogo.

Nivel 2.

El paciente puede mantener una conversación sencilla con ayuda del neuropsicólogo.

Nivel 3.

El paciente puede hablar de situaciones cotidianas de la vida diaria con ayuda, pero no es capaz de mantener una conversación sobre temas más complejos y no cotidianos.

Nivel 4.

Hay pérdida obvia de fluidez en el habla o de facilidad de comprensión, sin limitación significativa de las ideas expresadas.

Nivel 5.

Sin dificultades lingüísticas observables por el neuropsicólogo.

ANEXO 4. Ejemplo de plantilla de presentación de datos tipificados.

Anexo 4.1 Cálculo de datos.

	<i>P. Directa</i>	<i>P. tipificada</i>
OT	X	Y
OE	X	Y
OP	X	Y
Fluencia Semántica	X	Y
R. Palabras	X	Y
R. Frases	X	Y
R. Pseudopalabras	X	Y
Denominación	X	Y
Comprensión	X	Y
Dígitos Directos	X	Y
Dígitos Inversos	X	Y
Aprendizaje 1	X	Y
Aprendizaje 2	X	Y
Aprendizaje 3	X	Y
Aprendizaje 4	X	Y
Memoria Diferida	X	Y
Reconocimiento	X	Y
Praxis Simples	X	Y
Praxis Complejas	X	Y
P. I. Derecha	X	Y
P. I. Izquierda	X	Y
P. C. Dibujo	X	Y
P. C. Posición	X	Y
P. C. Tiempo	X	Y
Imágenes S.	X	Y
Cubos de Kohs	X	Y

Para calcular notas Z:

$Z = \text{valor de puntuación directa obtenida por el sujeto} - (\text{menos}) \text{ valor de la media según la tabla de la 15 a la 30 según edad y escolaridad del sujeto} / (\text{partido}) \text{ desviación típica dada en la tabla de la 15 a la 30 según edad y escolaridad del sujeto. Una vez calculadas}$

las notas Z podemos utilizar plantilla de conversión a notas T, ICog, escalares y percentiles (plantilla gráfica en anexo 4.2) o utilizar fórmulas para obtener puntuaciones típicas derivadas exactas.

El cálculo de la memoria de reconocimiento se ha de realizar según esquema expuesto en la página 75.

Módulo Orientación: Y de: orientación en tiempo + Y orientación en lugar + Y orientación en persona / 3.

Módulo de lenguaje: Y de: fluencia semántica + Y media de la puntuación tipificada de los subtest de repetición (repetición de palabras, frases y pseudopalabras) + Y de comprensión + Y denominación/ 4.

Módulo de memoria: Y de: dígitos directos + Y de dígitos inversos + Y media de la puntuación tipificada de los subtest de aprendizaje (Y aprendizaje 1+ Y aprendizaje 2 + Y aprendizaje 3 + Y aprendizaje 4/ 4) + Y recuerdo libre + Y recuerdo diferido/ 5.

Módulo de praxis: Y de: Y media de la imitación de posturas (Y simples + Y complejas/ 2) + Y media de las praxias ideomotoras (Y derecha + Y izquierda/ 2) + Y media de la puntuación tipificada de los subtest de praxis constructiva (Y copia de dibujo + Y posición + Y tiempo invertido de la copia)/ 3.

Módulo de gnosis: Y de: imágenes superpuestas.

Módulo de función ejecutiva: Y de: fluencia semántica, dígitos inversos y prueba de cubos de Kohs/ 3.

Anexo 4.2 Ejemplo de plantilla gráfica de conversión.

					ORI	LEN				MEM				PRX			GNV	FEJ		
					ORI	FS	REP	DEN	COM	DD	DI	APR	MD	MR	PIM	PID	PC	GNV	FS	DI
E	T	P	Z	ICog																
20	72,5	0.98	2.33	158,25																
19	70	0.97	2	150																
18	67,5	0.95	1.75	143,75																
17	65	0.93	1.50	137,50																
16	62,5	0.89	1,25	131,25																
15	60	0.84	1	125,00																
14	57,5	0.77	0,75	118,75																
13	55	0.69	0,50	112,50																
12	52,5	0,59	0,25	106,25																
11	50	0.50	0	100																
10	47,5	0.40	-0,25	93,75																
9	45	0.30	-0.50	87,50																
8	42,5	0.22	-0.75	81,25																
7	40	0.15	-1	75,00																
6	37,5	0.10	-1.25	68,75																
5	35	0.06	-1.50	62,50																
4	32,5	0.04	-1.75	56,25																
3	30	0.02	-2	50																
2	27,5	0.01	-2.25	43,75																
1	26,7	0.009	-2.33	41,75																

Columnas: E. Nota Escalar. T: puntuación T. P: percentil. Z: nota Z. ICog: Índice Cognitivo

Filas: ORI: Módulo orientación. LEN: Módulo lenguaje. MEM: Módulo memoria. PRX: Módulo de praxis. GNV: Módulo de gnosia. FEJ: Módulo función ejecutiva. FS: fluencia semántica. REP: repetición. DEN: denominación COM: comprensión. DD: dígitos directos. DI: dígitos inversos. APR: media de aprendizaje (1, 2, 3 y 4) MD: memoria diferida. MR: memoria de reconocimiento. PIM: praxias de imitación. PID: praxias ideomotoras (media derecha e izquierda). PC: praxis constructiva. GNV: Gnosis visual. CUB: cubos de Kohs.

ANEXO 5. Otros estudios realizados con la BNB-D como instrumento de valoración cognitiva.

La presente batería (BNB-D) ha permitido otros estudios, ya efectivos en el campo de las demencias y otros venideros. A continuación se detallan los estudios realizados:

1) Cejudo JC, Gil D (2016) Redefining mild cognitive impairment (a-MCI) as an early form of Alzheimer's disease based on assessment of memory systems. *Journal of Alzheimer's Dis.* 2016;53(2):705-12.

2) Marta Almeria Vivó como autora. Tutores: Cejudo JC, Gil D. Praxis Constructiva a la demència. Trabajo de final de Máster en Neuropsicología de la UAB, Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Defensa de trabajo final de máster en julio 2014. Depósito UAB.

3) Cristina Monescillo como autora. Tutor: Cejudo JC. Estudio comparativo cuantitativo y cualitativo de la praxis constructiva en niños en etapa pre-escolar y pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer. Trabajo final de Máster de Neuropsicología. ISEP. Universitat de Vic. Defensa de trabajo final de máster en Junio de 2013. Depósito ISEP. UV.

4) Lidia Medina Cañadas, como autora. Tutores: Gil D, Cejudo JC. Descripción del deterioro cognitivo leve en patologías que cursan con demencia no cortical. Trabajo final de Máster en Neuropsicología de la UAB, Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal. Defensa de trabajo final de máster en julio 2016. Depósito UAB.

5) Marta Almeria Vivó, como autora. Tutores: Deus J, Cejudo JC, Gil D. Estudio del deterioro cognitivo leve (MCI) con PET 18-FDG. Trabajo de final de Máster en Psicología General Sanitaria. Defensa de trabajo final de máster en julio 2016. Depósito UB

5.1 Publicación del autor relacionada con la presente tesis.

Journal of Alzheimer's Disease 53 (2016) 705–712
DOI 10.3233/JAD-160117
IOS Press

705

Redefining Amnesic Mild Cognitive Impairment as an Early Form of Alzheimer's Disease Based on Assessment of Memory Systems

Juan Carlos Cejudo Bolívar* and Domènec Gil Saladie
Cognitive Impairment and Dementia Unit, Hospital Sagrat Cor. Hermanas Hospitalarias, Martorell, Barcelona, Spain

Accepted 13 April 2016

Abstract.

Background: It has been suggested that mild cognitive impairment (MCI) can be used to identify patients at risk of developing clinical stages of Alzheimer's disease (AD).

Objective: The aim of this study was to describe the characteristics of amnesic syndrome of dementia of the Alzheimer's type (DAT) as a continuous degenerative process from normality to amnesic syndrome and provide a classification of the degrees of amnesia.

Methods: Of 3,800 new incidental cases at the Memory Clinic, 747 were classified as non-demented patients. A 96-month follow-up study was conducted. We described and compared longitudinal outcomes from normality to amnesic syndrome based on immediate memory, verbal learning, free recall, and recognition using the memory scale from the Basic Neuropsychological Battery, version D (BNB-D) and created a new classification of memory impairment.

Results: Based on differences observed in this longitudinal study, we classified patients in four memory stages: M1, Normal episodic memory; M2, mild impairment in learning and/or free recall; M3, clear impairment in learning and/or free recall; and M4, complete amnesic syndrome. With this new amnesia classification, we studied the chronological progression of all patients diagnosed without dementia from baseline to DAT conversion using the Kaplan-Meier estimator of survival probability (Log Rank/Mantel Cox comparison. $\chi^2 = 171.84, p = 0.001$).

Conclusion: This new classification of memory impairment can help increase the prediction certainty of conversion from amnesic MCI to AD and improve research on AD biomarkers and their relationship with memory as the principal manifestation of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarkers in AD, memory in dementia, mild cognitive impairment, neuropsychology, prodromal Alzheimer's disease

ory impairment is essential for a diagnosis of MCI and Dementia of Alzheimer's Type (DAT), the selection of memory tests has been a subject of debate. Both list learning and story memory tasks are sensitive to the effects of MCI and DAT [12, 13], and findings are mixed as to whether impairment of different memory measures affects conversion to dementia rates [12, 14]. Neuropsychological tests are not standardized for diagnosing MCI and the MCI studies done by different research groups have consequently produced divergent results [15]. Various pathological entities under the MCI label share clinical features, but have different causes. This etiological heterogeneity limits the value of MCI [10] as an indicator. In general, objective evidence of memory impairment is established when test results are 1.5 standard deviations or more below an age- and education-adjusted normative mean [5], although, to date, there is no standardized memory test or battery designed to identify MCI or the different stages of memory loss in DAT. Diagnostic criteria should be developed for the clinical stages of MCI to DAT as a continuum process of Alzheimer's disease [10, 11, 16]. Subgroups have been proposed of individuals who demonstrate very subtle decline but do not meet standardized criteria for MCI [16]. Converging evidence from genetic at-risk cohorts and clinically normal older individuals suggests that the pathophysiological process of AD begins years if not decades before the diagnosis of clinical dementia [17]. This long "preclinical" phase of AD could provide a critical opportunity for therapeutic intervention. However, we need to further clarify the link between the pathological cascade of AD and the emergence of clinical symptoms [11]. Another urgent task involves reviewing the neuropsychological factors that best predict the risk of progression from asymptomatic to MCI and DAT [11].

According to the modular theory of organization and functioning of human memory [18, 19], different memory systems are impaired during the evolution of AD (working, episodic and semantic memory, and priming). The initial memory impairment during AD is focused on episodic memory [20–22]. In early stages of AD, medial temporal lobe (MTL) structures are selectively impaired, including the hippocampal region, which forms part of a large and hierarchical neuronal network [17, 23–25] but is, perhaps, still temporally sufficient to subserve the remaining episodic memory performance. However, as the burden of the lesions progresses, this network can become progressively inadequate, so it is

hypothesized cortical association areas are recruited and MTL structures raise this activation [25–29] to increase memory performance and constitute a temporal compensatory mechanism [30–32]. When the hippocampal and parahippocampal regions and called cortex compensatory systems are destroyed by AD, the complete amnesic syndrome ensues.

Pathologically, neurofibrillary tangles first appear in the rhinal cortex, can then be found in the hippocampus, and finally spread to the neocortex [33, 34].

Research in cognitive psychology and the neuropsychology of memory has produced evidence that human memory is not a unitary aspect of human cognition, but is organized in independent systems. Tulving [18] and Van der Linden [19] identified at least five major memory systems. Multiple-system models of human memory and memory processes, encoding, storage and retrieval have been proposed in AD and memory assessment [18, 35, 36].

Memory is formally assessed at dementia units by tasks that evaluate: (1) the encoding process (phonemic or semantic); (2) time to recall (immediate or delayed); (3) type of content (verbal or nonverbal); (4) type of material (organized or unorganized); and (5) conditions of recall (free or assisted) [19]. The most common memory tests use verbal material, such as the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), the California Verbal Learning Test (CVLT), the Free and Cued Selective Reminding Test, as well as other cognitive batteries such as the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) [36].

The mild symptomatic phase of DAT that precedes the fully developed clinical syndrome of dementia has no official clinical standing [8], and diagnostic criteria have been proposed for "prodromal/preclinical AD" [10, 11]. Some cognitive batteries have been recommended, such as the modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (mADCS-PACC), a modified version of the ADCS-PAC [37].

Amnesic impairment has not been studied in terms of the different phases of memory loss in relation to the destruction of neural networks, which is why MCI is merely defined as below-normal memory performance (specifically in terms of episodic memory) without specifying the phase of the process of recalling facts and events. If we had a description of the process of impairment of learning capacity and memory in AD, we could identify the stages prior to the onset of dementia and the degree of functional impairment, as well as correlation with any biological and neuroimaging markers [11].

The objective of this study was to describe the stages of memory impairment prior to the onset of the amnesic syndrome (full-blown amnesic syndrome) displayed in DAT and to provide a classification of the gradual changes in episodic memory (from normality to amnesic syndrome) to facilitate early diagnosis of DAT as well as biomarker research on the relationship between neuropsychological markers and conversion to DAT.

METHOD

Subjects

A longitudinal study from September 2005 to March 2015 was conducted as a cohort study and a natural experiment [38]. Individuals were referred to the Memory Clinic by their primary care physicians or medical specialists because the patients themselves, their family, or their physician felt that they might have a memory problem. During this period, 3,800 new cases were referred. We selected 747 individuals for this study (330 men, 417 women), who were initially classified as not having dementia [9, 39]: cognitive normal functioning without a subjective memory problem ($n = 20$; NC group); subjective memory impairment but cognitively normal memory test results [40] ($n = 80$; SCI group); mild cognitive impairment, amnesic type (aMCI_{sd} and aMCI_{md}; $n = 347$; aMCI group); non-amnesic multiple domain impairment (naMCI_{mf}; $n = 150$; naMCI group) [41]; and depression ($n = 150$; D group) [9]. Of these, we selected the non-objective memory problem groups in order to study the amnesic syndrome in AD from normality: NC, D (without memory impairment), and SCI. This new group was called the non-amnesic group ($n = 150$; NECG group). Of these 150 patients, 45 converted to DAT diagnostic criteria during the follow-up period [39]: 2 were initially classified as NC, 29 were classified as SCI, and 14 were classified as D (with normal memory function). This group of 45 patients was used as the normal episodic memory capacity group that converted to DAT (NECG-AD). Participants' cognition was assessed every 12 months (± 2 months) with a focus on episodic memory.

All of the data included in this report were obtained in compliance with state regulations and the study followed the Declaration of Helsinki guidelines. All participants provided their written informed consent after the procedures of the study had been fully explained.

Neuropsychological assessment

Cognitive performance was assessed annually with the Basic Neuropsychological Battery, version D (BNB-D) [42], which is specially designed to be used in cognitive assessment for dementia with a large normative population and provides excellent age- and education-adjusted results. This cognitive battery includes tests sensitive to orientation, language, verbal learning and episodic memory, visuosperception, praxis, and executive functions. For this study, we focused on memory. We assessed: (1) immediate memory, using the digit span task; (2) verbal learning capacity (encoding), using 10-word lists in 4 trials (Rey word list type); (3) episodic memory free recall (storage capacity), using delayed free recall (20 minutes) of 10-word lists; and (4) recognition (facilitated retrieval), using recognition of 10-word lists: same semantic/frequency word gambling paradigm at a probability of 50%.

Methods and statistical analysis

In the first-level analysis, we described and compared longitudinal outcomes in the NECG-AD group from normality to amnesic syndrome based on immediate memory capacity (IM), verbal learning in each trial (4 trials: R1, R2, R3, and R4), the verbal learning index as the sum of R1 to R4 (LI), episodic free recall (EPFR), and recognition episodic memory (RCOG) using the GLM/ANOVA paired sample model and Student's *t* test year-to-year comparison for paired samples in each year of the follow-up period. In the second level, we retrospectively analyzed data using differential scores between the baseline assessment and the follow-up assessments done each year on verbal learning capacity, free recall, and recognition. In all assessments of these 45 patients (NECG-AD), position and dispersion measures (mean and standard deviation), and standardizing scores (*z* score) were used to classify the patients according to normalized data on each memory outcome and thus describe the characteristic amnesic syndrome of DAT as a continuous degenerative process from normality and provide a classification of amnesic degree. We established a new four-stage classification (M1, M2, M3, and M4) based on the longitudinal study of the NECG-AD group (see Table 5 for criteria). In the third level, we conducted a survival analysis in all baseline non-demented patient groups (NC, SCI, aMCI, naMCI, and D groups; $n = 747$) using the new amnesia stage classification with the chronological

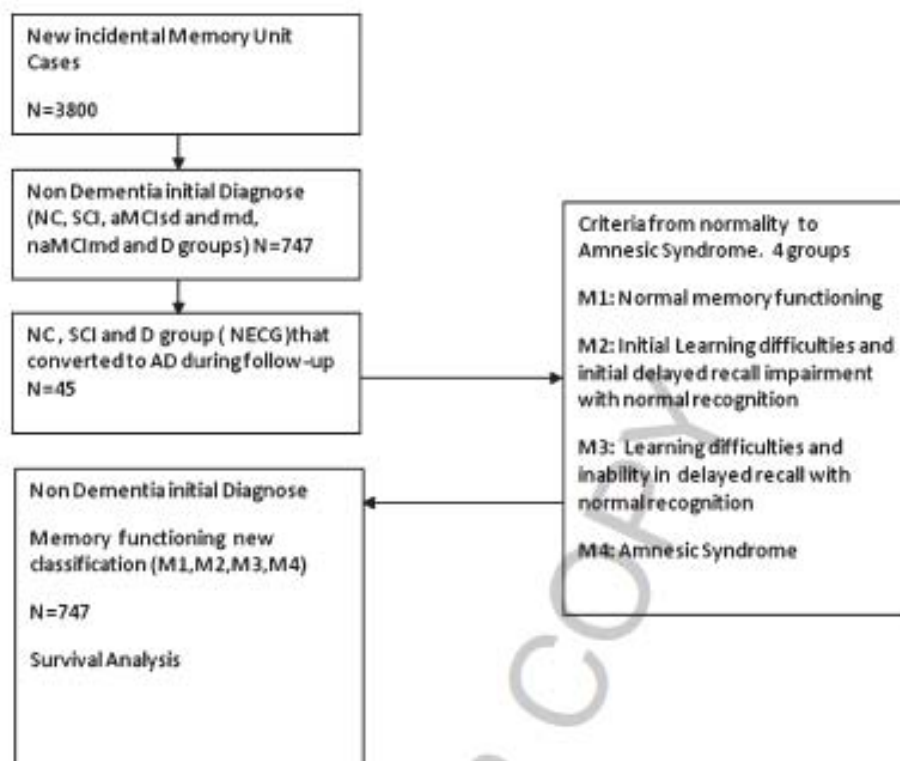


Fig. 1. Subject flowcharts with baseline diagnosis and cohort specifications. Non-Dementia Initial Diagnosis.

progression from baseline to DAT conversion using the Kaplan-Meier estimator of survival probability and a Cox proportional hazard model based on age, education level, dominant hand, and new classification memory criteria. All the initial subjects in the NECG group were used ($n=747$) without removing the 45 in the NECG-AD group, since they represented the group in initial stages M1 and M2 that converted from normality to DAT.

RESULTS

Figure 1 shows the subjects' flowcharts with baseline diagnosis and cohort specifications. GLM/ANOVA for paired samples (baseline and eight annual longitudinal cut-offs) for IM ($F=35.21$, $p=0.042$); R1 ($F=56.37$, $p=0.001$); R2 ($F=58.73$, $p=0.001$); R3 ($F=67.89$, $p=0.001$); R4 ($F=76.68$, $p=0.001$); LI ($F=85.22$, $p=0.001$); EPFR ($F=122.86$, $p=0.001$); and RCOG ($F=44.67$, $p=0.001$). Comparisons using the paired samples Student's t test (comparing baseline and year-to-year outcomes) are shown in Table 1. Based on the statistically significant differences observed in the longitudinal study (see Table 1) and the z score representing this difference in the normalization scores shown in Table 2

and Table 3, we classified the patients in four amnesic stages: M1, normal episodic memory capacity with normal performance in LI, EPFR and RCOG (z score of up to -0.5); M2, mild impairment in LI (between -0.5 and $-1z$; age- and education-adjusted normative data) or mild impairment in EPFR (between -0.5 and $-1z$; age- and education-adjusted normative data), and normal RCOG (recognition of more than 7 of 10 words presented); M3, deficit in LI (between $-1.01z$ and $-1.96z$; age- and education-adjusted normative data) or deficit in EPFR (between $-1.01z$ and $-1.96z$; age- and education-adjusted normative data), and normal RCOG (recognition of more than 7 of 10 words presented); M4 (complete amnesic syndrome): deficit in LI ($<-1.96z$; age- and education-adjusted normative data) or deficit in EPFR ($<-1.96z$; age- and education-adjusted normative data), and deficit in RCOG (recognition of fewer than 7 of 10 words presented). We used this new amnesic classification to classify all 747 patients with a non-dementia diagnosis at baseline (see Table 4) and studied the chronological progression from baseline to DAT conversion using the Kaplan-Meier estimator of survival probability (Log Rank/Mantel Cox comparison for new classification of four memory groups. $\chi^2=171.84$, $p=0.001$ and Log Rank/Mantel

Table 1
Comparisons using the paired samples Student's *t* test (comparing baseline and year-to-year outcomes)

M (SD)	IM	R1	R2	R3	R4	LI	EPFR	RCOG
Baseline	5.11	4.22 (1.59)	6.05 (1.51)	7.20 (1.55)	7.74 (1.77)	25.21 (5.64)	6.08 (2.71)	9.71 (0.49)
Year 1	5.14	4.12 (1.53)	5.75 (1.54)	6.81 (1.51)	6.95 (1.74)	23.56 (5.61)	5.21 (2.64)	9.60 (0.44)
Year 2	5.01	4.11 (1.61)	5.52 (1.56)	6.78 (1.59)	6.88 (1.67)*	23.36 (5.54)	5.11 (2.61)	9.40 (0.45)
Year 3	5.08	4.01 (1.68)	5.60 (1.61)	6.25 (1.53)*	6.21 (1.62)**	22.07 (5.55)*	4.96 (2.13)*	9.16 (0.51)
Year 4	5.12	3.89 (1.64)	5.21 (1.58)*	5.86 (1.57)*	5.83 (1.61)***	20.79 (5.59)**	3.62 (1.57)**	8.89 (0.59)
Year 5	4.95	3.58 (1.52)	4.31 (1.53)*	5.01 (1.49)**	5.06 (1.58)***	17.96 (5.10)**	2.38 (0.73)**	7.88 (0.78)*
Year 6	4.92	3.11 (1.53)*	3.98 (1.57)**	4.52 (1.47)***	4.49 (1.57)***	16.10 (5.02)***	1.68 (0.73)***	7.80 (0.93)*
Year 7	4.71	2.38 (1.43)**	3.28 (1.38)**	4.02 (1.42)***	4.23 (1.55)***	13.91 (4.82)***	0.70 (0.11)***	5.83 (1.78)***
Year 8	4.36*	1.25 (1.42)***	2.3 (1.36)***	2.79 (1.38)***	3.09 (1.54)***	9.43 (4.78)***	0.10 (0.02)***	5.77 (1.77)***

IM, Immediate Memory; R1, first learning trial; R2, second learning trial; R3, third learning trial; R4, fourth learning trial; LI, Learning Index; EPFR, Episodic Free Recall; RCOG, Recognition Memory; M, Mean; SD, Standard Deviation. * $p=0.05$ to $p=0.01$ Paired samples Student's *t* test. ** $p=0.01$ to $p=0.001$ Paired samples Student's *t* test. *** $p<0.001$ Paired samples Student's *t* test.

Table 2

95% Confidence Interval of normalized z score on the memory test (LI subtest) from year 3 to the end of the 96-month follow-up assessment period on the NECG-AD group

Baseline to:	Mean Diff.	95% CI of z Score	Memory Stage
Year 3	3.14	-0.42 -- -0.88	M2
Year 4	4.42	-0.52 -- -1.08	
Year 5	7.25	-1.00 -- -1.58	M3
Year 6	9.11	-1.33 -- -1.81	
Year 7	11.30	-1.82 -- -2.30	M4
Year 8	15.78	-2.51 -- -3.09	

Mean Diff.: mean difference compared to baseline. 95% CI of z score: confidence interval of z scores; age- and education-adjusted normative data. Memory stage: new classification criteria for memory performance.

Table 3

95% Confidence Interval of normalized z scores on the memory test (EPFR subtest) from year 3 to end of 96-month follow-up assessment on the NECG-AD group

Baseline to:	Mean Diff.	95% CI of z Score	Memory Stage
Year 3	1.12	0.12 -- -0.72	M2
Year 4	2.46	-0.61 -- -1.21	
Year 5	3.70	-1.07 -- -1.67	M3
Year 6	4.40	-1.33 -- -1.93	
Year 7	5.38	-1.69 -- -2.20	M4
Year 8	5.98	-2.21 -- -2.96	

Mean Diff.: mean difference compared to baseline. 95% CI of z score: confidence interval of z scores; age- and education-adjusted normative data. Memory stage: new classification criteria for memory performance.

Cox comparison for M3 and M4 groups. $\chi^2 = 72.48$, $p = 0.001$, as shown in Fig. 2.

The Cox proportional hazard model using age, education level, dominant hand and the new memory classification criteria was only predictive for the new classification criteria and age, dependent memory stage. For M4, only memory stage was predictive ($\chi^2 = 155.34$, $p = 0.001$), Hazard Ratio

Table 4

Percentage (%) of new memory group classification according to clinical diagnosis

Group	M1	M2	M3	M4
aMCI	0%	1%	47.5%	51.5%
naMCI	10%	22%	54.5%	13.5%
Depression	29%	24.2%	37.1%	9.7%
NC	90%	10%	0%	0%
SCI	80%	20%	0%	0%

New memory group classification (M1, M2, M3, M4). Clinical diagnosis: aMCI, amnesic mild cognitive impairment; naMCI, non-amnesic mild cognitive impairment; NC, no memory impairment; SCI, subjective memory impairment.

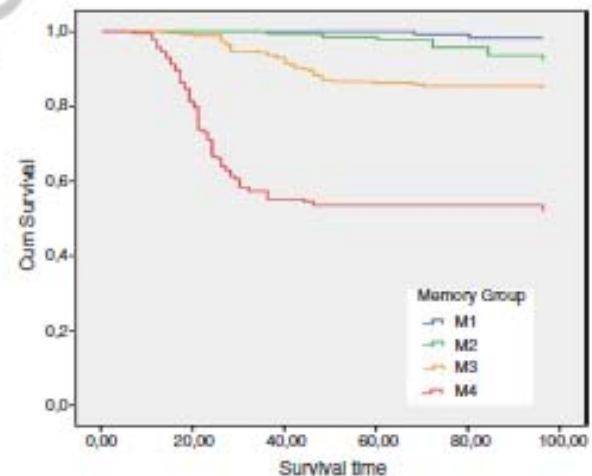


Fig. 2. Survival analysis based on new memory impairment classification from non-dementia initial diagnosis group (expressed in months to convert to DAT).

(HR)=6.59. For M3, the model includes age and the new memory classification criteria; HR for age=1.029 ($\chi^2 = 14.128$, $p = 0.001$), HR for M3=0.61 ($\chi^2 = 6.96$, $p = 0.007$). For M2, the model includes age and the new memory classification cri-

Table 5
New memory group classification criteria

LI or/and	EPFR and	RCOG	Memory Stage
>-0.5z	>-0.5z	>7 words*	M1
R-0.5- -1z	R-0.5- -1z	>7 words*	M2
R-1.01- -1.96z	R-1.01- -1.96z	>7 words*	M3
<1.96z	<1.96z	≤7 words**	M4

LI, Learning Index; EPFR, Episodic Free Recall; RCOG, Recognition Memory; R, range of z scores. Age- and education-adjusted normative data. Memory stage: new classification criteria for memory performance. *If a different memory test is used, establish recognition memory as not impaired, as per normative data of the test used. **If a different memory test is used, establish recognition memory as impaired, as per normative data of the test used.

teria, HR for age = 1.026 ($\chi^2 = 21.26$, $p = 0.001$), HR for M2 = 0.30 ($\chi^2 = 16.29$, $p = 0.007$). For M1, the model includes only the new memory classification criteria, HR for M1 = 0.065 ($\chi^2 = 26.33$, $p = 0.001$).

DISCUSSION

Because AD is a phenomenologically heterogeneous disease, two points should be considered when describing its progression. The first is that the initial clinical symptoms in early-onset forms of the disease are sometimes focal neocortical disorders such as progressive aphasia, progressive apraxia, and complex visual symptoms. These focal neocortical symptoms can be observed in the absence of significant memory disorders, even in moderate stages of DAT, which suggests that the medial temporal lobe is initially unaffected by AD pathology. In cases where the first symptoms of the disease do not involve memory, classification requires a different approach. The second point is that early-onset impairment most commonly affects episodic memory and ends in amnesic syndrome, though by definition a DAT diagnosis calls for more than memory loss. This second point signals the need to increase research into the stages of impairment of episodic memory and the relationship with other cognitive capacities compromised in DAT.

It is now widely known that the development of AD is a long, complex process and that the chances of identifying non-demented subjects at risk of conversion to dementia using neuropsychological tests is particularly high when these subjects reach the aMCI state. There is a clear need for diagnostic criteria for the clinical stages from normality to DAT as a continuum process, not merely when patients show a clear memory deficit. This study confirms that impairment of episodic memory occurs progressively

and the capacity for new learning is affected early on due to the initial deterioration of MTL structures. This impairment prompts patients to complain about their own memory loss and is noticed by those around them (family members, primary care physician, etc.), although these patients' performance on memory tests is still within normal limits, perhaps thanks to extra-MTL structures involved in episodic memory that have been related to hyperactivation of MTL structures [23–27]. Subjects in the M1 stage show normal performance in memory assessment, but up to -0.5 standard deviation in memory test performance. After stage M1, the first objective clinical manifestation of the degenerative process is the loss of learning performance, called stage M2 (normal performance in memory assessment, but below -0.5 standard deviation). As degeneration progresses with AD, it is suggested these extra-MTL systems are partially affected and the MTL structures themselves become impaired, which makes it impossible for patients to learn and spontaneously remember facts and events, though memories can be retrieved if aid is provided through recognition (which may be more closely related to the ability to feel an event mediated by medial parietal structures as "familiar" [25]). In this stage, M3, the patient is often diagnosed with amnesic MCI. Finally, the last stage, M4, involves the massive destruction of episodic memory networks, which leads to complete amnesic syndrome, when patients no longer have the capacity to acquire new learning and their activities of daily living are compromised. Many patients diagnosed with aMCI remain in this stage for long periods (1–5 years) until their diagnosis is converted to Alzheimer's disease due to other lobe dysfunctions, such as the onset of speech disorders, apraxia and agnosia, or increased executive dysfunction with the resulting functional disorder and the possible onset and/or worsening of neuropsychiatric symptoms.

Survival analysis clearly shows that subjects classified in stages M1 and M2 are fewer in number and take longer to evolve towards diagnosis of DAT (perhaps the really "pre-clinical" stage of AD), whereas those in stage M4 are more frequent and are diagnosed with DAT more quickly (in a mean of one to two years). The frequency and time-related results for stage M3 lie between stages 1 and 2 and the final stage (M4), but members of this group are often diagnosed with other kinds of dementia (especially subcortical impairment) that also require study, along with other cognitive functions, which means that further study could lead to divisions in this stage. The M3 and M4

stages are a key point as early forms of Alzheimer's disease; M3 is the most clinically early stage, but not exclusive of AD, and M4 is close to a DAT diagnosis but most specifically for AD.

This study makes data available on progressive memory impairment expressed quantitatively as standardized scores, which can provide an objective perspective when assessing memory impairment in AD at the clinical level. These data enable clinicians to determine whether or not memory impairment is significant or relevant in longitudinal studies of patients with DAT and to assess the therapeutic efficacy of possible pharmacological and non-pharmacological interventions.

We encountered some difficulty classifying subjects diagnosed with depression, because in many cases there was no agreement in their performance between learning capacity and delayed free recall. We therefore decided to use delayed recall as a classification criterion, because these patients usually have an attention deficit that often leads to an impaired learning capacity, but considerable retention. The difference observed in this patient group led us to believe that other neuronal systems not strictly linked to functional episodic memory networks could be involved. Although this is not the topic of this paper, it is relevant as a clinical observation.

This new classification of memory impairment can be useful when studying the biological processes involved in AD, given the increasingly more advanced search for physiological and/or neuroimaging biomarkers. It can help establish a closer correlation between these biomarkers and the amnesic dysfunction experienced, which could increase diagnostic sensitivity and specificity. To date, the groups that have been studied with biomarkers have been made up of control groups, subjects with AD, and an intermediate group of subjects diagnosed with MCI with different levels of impairment caused by the disease and even subjects without AD, with no specification of their level of amnesic impairment, which means that the dispersion of the data in the different biomarkers increases considerably in the same group and compromises their predictive value for diagnosis. This new clinical classification of the stages of impairment of episodic memory could allow for studies of other cognitive skills such as language and praxis, as well as memory functions (semantic memory, procedural memory, etc.) in relation to episodic memory. This would make it possible to build cognitive profiles that provide a more accurate indication of the diagnosis and evolution of AD.

DISCLOSURE STATEMENT

Authors' disclosures available online (<http://j-alz.com/manuscript-disclosures/16-0117r2>).

REFERENCES

- [1] Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Berg L (1996) Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* **46**, 707-719.
- [2] Price JL, Morris JC (1999) Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **45**, 358-368.
- [3] Flicker C, Ferris SH, Reisberg B (1994) Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia 1991. *Neurology* **41**, 1006-1009.
- [4] Smith GE, Petersen RC, Parisi JE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG, Waring S (1996) Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychol Cogn* **3**, 141-147.
- [5] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* **56**, 303-308.
- [6] Kral VA (1962) Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Can Med Assoc J* **86**, 257-260.
- [7] Crook TJ, Bartus R, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S (1986) Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change, report of a national institute of mental health work group. *Dev Neuropsychol* **2**, 261-276.
- [8] Levy R (1994) Aging-associated cognitive decline. Working party of the international psychogeriatric association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* **6**, 63-68.
- [9] American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- [10] Dubois B, Albert ML (2004) Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* **3**, 246-248.
- [11] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Ivatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 280-292.
- [12] Modrego PJ (2006) Predictors of conversion to dementia of probable Alzheimer type in patients with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* **3**, 161-170.
- [13] Rabin LA, Pare N, Saykin AJ, Brown MJ, Wishart HA, Flashman LA, Santulli RB (2009) Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cog B Aging Neuropsychol Cogn* **16**, 357-376.
- [14] Rountree SD, Waring SC, Chan WC, Lupo PJ, Darby EJ, Doody RS (2007) Importance of subtle amnesic and non-amnesic deficits in mild cognitive impairment: Prognosis

- and conversion to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* **24**, 476-482.
- [15] Tremont G, Miele A, Smith MM, Westervelt HJ (2010) Comparison of verbal memory impairment rates in mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* **32**, 630-636.
- [16] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (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. *Alzheimers Dement* **7**, 270-279.
- [17] Morris JC (2005) Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **19**, 163-165.
- [18] Tulving E (1995) Organization of memory: Quo vadis? In *The Cognitive Neurosciences*, Gazzaniga M, ed. MIT Press, Cambridge, pp. 839-847.
- [19] Van der Linden M, Bruyer R (1991) *Neuropsychologie de la mémoire humaine*. Presses Universitaires de Grenoble, Edisem, Grenoble.
- [20] Lussier I, Malenfant D, Peretz I, Beleville S (1991) Caractérisation des troubles de la mémoire dans la démence de type Alzheimer. In *Démences et syndromes démentiels: Approche neuropsychologique*, Dans Habib M, Joannette Y, Puel M, eds. Masson, Paris.
- [21] Gainotti G, Marra C, Villa G, Parlato V, Chiarotti F (1998) Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **12**, 152-162.
- [22] Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP (2012) The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**, a006171.
- [23] Buckner RL, Wheeler ME (2001) The cognitive neuroscience of remembering. *Nat Rev Neurosci* **2**, 624-634.
- [24] Farovik A, Dupont LM, Arce M, Eichenbaum H (2008) Medial prefrontal cortex supports recollection, but not familiarity, in the rat. *J Neurosci* **28**, 13428-13434.
- [25] Bradford CD, Sperling RA (2008) Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* **46**, 1624-1635.
- [26] Miller SI, Fenstermacher E, Bates J, Blacker D, Sperling RA, Dickerson BC (2008) Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**, 630-635.
- [27] Dickerson BC, Eichenbaum H (2010) The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* **35**, 86-104.
- [28] Becker JT (1988) Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* **10**, 739-753.
- [29] Herber AN, Nichols T, Wiseman MB, Mintun MA, DeKosky ST, Becker JT (1996) Functional connectivity in auditory-verbal short-term memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage* **4**, 67-77.
- [30] Stern Y, Moeller JR, Anderson KE, Luber B, Zubin NR, DiMauro AA, Park A, Campbell CE, Marder K, Bell K, Van Heertum R, Sackeim HA (2000) Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: Defining compensation. *Neurology* **55**, 1291-1297.
- [31] Stern Y (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia* **47**, 2015-2028.
- [32] Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST (1996) Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* **46**, 692-700.
- [33] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239-259.
- [34] Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Watzel A, Vermersch P, Ghzali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 1158-1165.
- [35] Llorente-Vizcaino A, Cejudo-Bolívar JC (2001) Las memorias y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* **32**, 1163-1172.
- [36] Gainotti G, Quaranta D, Vita MG, Marra C (2014) Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **38**, 481-495.
- [37] Donohue MC, Sperling RA, Salmon DP, Rentz DM, Raman R, Thomas RG, Weiner M, Aisen PS. Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Flagship Study of Ageing; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Alzheimer's Disease Cooperative Study (2014) The preclinical Alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol* **71**, 961-970.
- [38] Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, Normand SL, Anderson GM (2005) Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ* **330**, 895-897.
- [39] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* **34**, 939-944.
- [40] Reisberg B, Pritchep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, Monteiro I, Torossian C, Vedvyas A, Ashraf N, Jamil IA, de Leon MJ (2008) The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* **4**(Suppl 1), S98-S108.
- [41] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* **256**, 183-194.
- [42] Cejudo JC (2014) Creación, validación y normalización de una Batería Neuropsicológica para el uso clínico en enfermedades que cursan con demencia: Batería Neuropsicológica Básica-Demencias (BNB-D). Trabajo Máster ICACS. Diposit digital Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).