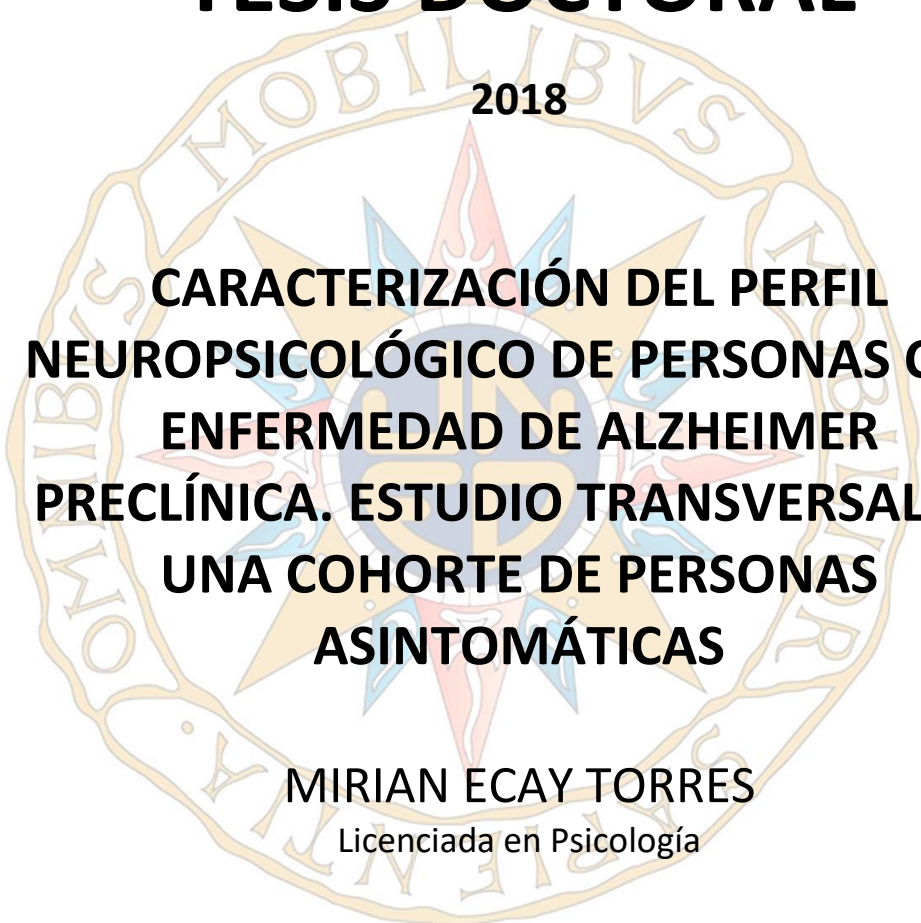


# **TESIS DOCTORAL**

2018



**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL  
NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS CON  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER  
PRECLÍNICA. ESTUDIO TRANSVERSAL DE  
UNA COHORTE DE PERSONAS  
ASINTOMÁTICAS**

**MIRIAN ECAY TORRES**

Licenciada en Psicología

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA DE LA SALUD

DIRECTORA: MARÍA DEL CARMEN DÍAZ MARDOMINGO

CODIRECTOR: PABLO MARTÍNEZ-LAGE ÁLVAREZ



## **AGRADECIMIENTOS**



Este trabajo de investigación ha sido realizado gracias al apoyo de personas que han dedicado su esfuerzo, su tiempo y su cariño; a todas ellas me gustaría dedicarle unas palabras.

Gracias a la Fundación CITA.alzheimer Fundazioa por poner en marcha el Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA) y permitirme formar parte de su equipo. A todos los voluntarios y voluntarias del PGA que han demostrado una gran generosidad al dedicar su valioso tiempo con la convicción de que aportan su grano de arena en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer. A todos ellos y a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzhéimer en Guipúzcoa-AFAGI, gracias; no sólo por haber hecho posible este trabajo de investigación, sino también por ser un ejemplo de compromiso.

A mi directora en el inicio, la Dra. Herminia Peraita Agradados, por confiar y apostar por nuestro proyecto, por su orientación y dedicación. A la Dra. Carmen Díaz Mardomingo, que tomó el relevo en la dirección de la tesis, por enseñarme el camino del rigor científico y hacer que lo complejo pareciese sencillo; y sobretodo, por su constancia en el asesoramiento y su apoyo incondicional.

Al Dr. Pablo Martínez-Lage, codirector del presente trabajo de investigación y alma del PGA, porque al trabajar codo con codo con él, he tenido la oportunidad de aprender que dedicarse a la ciencia requiere de tiempo, paciencia y perseverancia. Gracias también por depositar su confianza en esta tesis y en mí.

A todos los que han formado y forman el equipo de CITA, a Amaya, Ane I., Ane O., Andrea, Fernando, Iñaki, Joakin, Jon, Jorge, Mainer, Maite G., Maite M., Mikel, Montse, Pablo y Zigor, porque todos habéis aportado algo a este trabajo, desde la recogida de datos hasta vuestro apoyo en el día a día. Me gustaría agradecer especialmente a mis compañeras neuropsicólogas, Ainara y María, su dedicación al PGA, su rigor en la ardua tarea de la recogida de datos, su gran humanidad con cada voluntario y voluntaria; y sobretodo su comprensión al permitirme dedicar el tiempo necesario a este trabajo. También quiero dar las gracias a todos los estudiantes de prácticas que han pasado por CITA por su ayuda e interés en el PGA, Fernando, Irati, Lierni, Almudena, Marcos, Alba, Mainer y Naia.

El análisis estadístico ha sido complejo, por eso me gustaría agradecer a las profesionales que han facilitado esta labor, la Dra. Iratxe Urreta de la Unidad de Epidemiología Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria Biodonosita y la Dra. Arantzazu Arrospide de Unidad de investigación AP-OSIs Gipuzkoa. Al equipo de neurociencias del Instituto Biodonostia, y en concreto a David Otaegui, por las determinaciones del genotipado de apolipoproteína E; y al

equipo de la Unidad de Alzheimer del Hospital Sant Pau, en concreto a Alberto Lleó, Daniel Alcolea y Juan Fortea, por las determinaciones de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.

A mis compañeras del máster de neuropsicología de la UCM, a Andrea, Gabi, Maribel, Sergio, Virginia y Zuberoa, por el tiempo que compartimos en Madrid y porque es un gusto compartir con vosotras la pasión por la neuropsicología. Gracias también a la Dra. Myriam Barandiaran, que me inició en el trabajo con pacientes que sufren demencia, por abrirme las puertas de este ámbito y ser un ejemplo de profesionalidad y calidad humana.

Realizar una tesis doctoral implica un proceso de crecimiento personal que requiere una gran dedicación; en otras palabras, una tesis doctoral es un gran ladrón del tiempo; tiempo que se roba, sobretudo, a los amigos y a la familia. Por eso me gustaría agradecer especialmente a mis padres, mis hermanos, mis sobrinas y mis amigas de Pamplona su comprensión y su paciencia; y por conseguir que, mis visitas a Pamplona siempre fueran momentos para recibir ánimos y cargar pilas.

A mis amigos de Donosti por haberme acompañado y animado en el camino de la tesis y en especial, me gustaría agradecer a Ane y a Lander por su apoyo incondicional, no sólo a mí sino también a Mikel y a Julen.

A mi familia donostiarra que ha estado presente, paso a paso, en el desarrollo de esta tesis siempre dispuestos a ayudar en lo que hiciera falta. Ellos saben más que nadie lo que han aportado a este trabajo. Gracias a Ana, Javi, Eli, losu y Xabi.

A Mikel, por todos tus ánimos, tu esfuerzo y tu sacrificio sin queja alguna. Me apoyaste desde el inicio, pero desde que Julen llegó a nuestra vida, has sido un pilar fundamental para lograr finalizar esta tesis. Gracias de todo corazón. Y por supuesto, gracias a Julen por tu sonrisa constante, por tu mirada y por formar parte de nuestra vida.

Gracias a todos

# ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	I
ÍNDICE DE TABLAS .....	V
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XI
INTRODUCCIÓN .....	1
1 ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? .....	3
1.1 Concepto, prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer.....	3
1.2 Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer .....	5
1.2.1 Placas seniles/Placas de amiloide .....	5
1.2.2 Ovillos neurofibrilares .....	6
1.2.3 Pérdida neuronal y sináptica.....	6
1.3 Topografía de la enfermedad de Alzheimer .....	6
1.3.1 Topografía de los depósitos de $\beta$ -amiloide .....	7
1.3.2 Topografía de los ovillos neurofibrilares.....	10
1.3.3 Topografía de la atrofia .....	11
2 El continuo de la enfermedad de Alzheimer.....	12
2.1 Biomarcadores de la EA .....	12
2.1.1 Marcadores de amiloide .....	13
2.1.2 Marcadores de neurodegeneración.....	14
2.2 Etapas de la enfermedad de Alzheimer .....	16
2.2.1 Primera etapa: enfermedad de Alzheimer preclínica .....	17
2.2.2 Segunda etapa: deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer.....	21
2.2.3 Tercera etapa: demencia por enfermedad de Alzheimer .....	22
3 Redes cognitivas afectadas en la enfermedad de Alzheimer .....	23
4 Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer .....	27
4.1 Factores de riesgo no modificables .....	28
4.1.1 Edad.....	28
4.1.2 Historia familiar de demencia .....	28
4.1.3 Factores genéticos .....	29
4.1.4 Sexo femenino.....	32

4.2 Factores de riesgo modificables .....	32
4.2.1 Nivel educativo, actividad cognitiva y social .....	32
4.2.2 Factores cardiovasculares .....	33
4.2.3 Lesiones cerebrales traumáticas .....	35
4.2.4 Sedentarismo .....	35
4.2.5 Dieta y nutrición .....	35
4.3 Índice de Riesgo de Demencia CAIDE .....	36
4.4 Factores de riesgo y disminución de la incidencia de la EA .....	38
5 Cognición de las personas en riesgo y en la EA preclínica .....	39
5.1 Historia familiar de demencia y cognición .....	39
5.1.1 Estudios transversales .....	39
5.1.2 Estudios longitudinales .....	41
5.2 Presencia de la apolipoproteína $\epsilon 4$ y cognición .....	42
5.2.1 Estudios transversales .....	42
5.2.2 Estudios longitudinales .....	45
5.3 Situación de riesgo, EA en fase preclínica y cognición .....	48
5.4 Índice de riesgo de demencia CAIDE y cognición .....	51
5.5 EA en fase preclínica y cognición .....	54
 JUSTIFICACIÓN .....	 61
 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	 65
 MATERIAL Y MÉTODOS .....	 71
1 Diseño .....	73
2 Cohorte objeto de estudio .....	73
3 Procedimientos .....	75
3.1 Reclutamiento .....	75
3.2 Visita basal .....	75
3.3 Valoración neuropsicológica .....	76
4 Variables e instrumentos de medida .....	79
4.1 Variables sociodemográficas .....	79
4.2 Variables clínicas .....	79
4.2.1 Estado cognitivo y funcional .....	79
4.2.2 Ansiedad y depresión .....	79



4.2.3	Estrés .....	80
4.2.4	Antecedente familiar.....	80
4.3	Variables cognitivas .....	80
4.3.1	Descripción de las pruebas.....	80
4.3.2	Índices combinados.....	87
4.3.3	Puntuaciones brutas .....	89
4.4	Genotipo ApoE.....	91
4.5	Índice de riesgo de demencia CAIDE .....	91
4.5.1	Presión arterial sistólica .....	91
4.5.2	Índice de masa corporal .....	91
4.5.3	Colesterol .....	91
4.5.4	Actividad física.....	92
4.6	Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo .....	92
4.6.1	Realización de la punción lumbar .....	92
4.6.2	Manipulación y análisis de las muestras de líquido cefalorraquídeo .....	92
4.6.3	Medidas de AB y tau .....	93
4.7	Hiperintensidades en sustancia blanca.....	93
5	Análisis estadístico .....	94
5.1	Análisis multivariantes. Modelos lineales generalizados.....	94
5.2	Análisis de moderación y de mediación .....	95
RESULTADOS .....		97
1	Descriptivos.....	99
1.1	Datos demográficos y clínicos.....	99
1.2	Antecedente familiar .....	99
1.3	Genotipo APOE .....	100
1.4	Índice de Riesgo de Demencia CAIDE .....	100
1.5	Índices cognitivos y puntuaciones brutas.....	101
1.6	Descriptivos de la submuestra con LCR disponible.....	103
2	Estudio del perfil cognitivo de las personas con antecedente familiar de demencia .....	105
2.1	Características de la muestra .....	105
2.2	Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar de demencia.....	106
2.3	Comparación de las puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia .....	107
2.4	Estudio del perfil cognitivo de los individuos con antecedente familiar estratificado por edad.....	108

3	Estudio del perfil cognitivo de los portadores del alelo $\epsilon 4$ .....	113
3.1	Características de la muestra según el genotipo APOE4 .....	113
3.2	Comparación de los índices cognitivos según el genotipo APOE4 .....	114
3.3	Comparación de las puntuaciones brutas según el genotipo APOE4 .....	115
3.4	Estudio del perfil cognitivo de los portadores del alelo $\epsilon 4$ estratificado por edad .....	121
4	Estudio del perfil cognitivo de las personas en riesgo por tener ambos factores, antecedente familiar de demencia y ser portador del alelo $\epsilon 4$ .....	129
4.1	Características de la muestra .....	129
4.2	Comparación de los índices cognitivos y las puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia y el genotipo APOE4 .....	130
5	Estudio del perfil cognitivo de las personas en riesgo según el índice CAIDE .....	140
5.1	Características de la muestra .....	140
5.2	Comparación de los índices cognitivos según el índice de riesgo de demencia CAIDE ..	141
5.3	Comparación de las pruebas brutas según el índice de riesgo de demencia CAIDE .....	151
5.4	Estudio exploratorio del efecto de la interacción entre APOE4 y el nivel de $\beta A_{1-42}$ en la relación entre el índice de riesgo CAIDE y cognición .....	170
5.5	Análisis de mediación y de moderación de los índices cognitivos .....	172
6	Estudio del perfil cognitivo de las personas en fase preclínica de la EA .....	178
6.1	Características de la muestra con $\beta$ -Amiloide positivo .....	178
6.2	Comparación de los índices cognitivos según la positividad de $\beta A$ .....	179
6.3	Comparación de las puntuaciones brutas según la positividad de $\beta A$ .....	179
6.4	Características de la muestra con marcadores de tau positivos .....	189
6.5	Comparación de los índices cognitivos según la positividad de tau .....	190
6.6	Comparación de las puntuaciones brutas según la positividad de tau .....	191
7	Relación entre los biomarcadores y cognición .....	194
7.1	Nivel de $\beta A$ .....	194
7.2	Nivel de tau total .....	197
7.3	Nivel de tau fosforilada .....	198
	DISCUSIÓN .....	199
1	Estudio del perfil cognitivo de las personas con historia familiar directa de demencia .....	201
2	Estudio del perfil cognitivo de los portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE .....	203
3	Estudio del perfil cognitivo de las personas en riesgo por tener ambos factores, portador del alelo $\epsilon 4$ y tener historia familiar de demencia .....	209
4	Estudio del perfil cognitivo de las personas en riesgo según el índice de demencia CAIDE .....	210

5 Estudio del perfil cognitivo de las personas con biomarcadores positivos de amiloidosis y neurodegeneración.....	215
6 Limitaciones, fortalezas y líneas futuras .....	218
CONCLUSIONES .....	221
REFERENCIAS.....	225
ANEXOS .....	269
ANEXO I. Hoja de información al participante .....	271
ANEXO II. Consentimiento informado.....	284
ANEXO III. Ley Orgánica de Protección de Datos .....	287
ANEXO IV. Escala de valoración clínica de demencia (CDR).....	288
ANEXO V. Test de Alteración de la Memoria (Rami et al., 2009) .....	289
ANEXO VI. Lámina de la figura compleja de Rey (Rey, 2009).....	291
ANEXO VII. Lámina del test de 15 objetos (Pillon et al., 1989). .....	292
ANEXO VIII. Lámina modelo del test de orientación de líneas (Benton y col., 1983) .....	293
ANEXO IX. Registro del subtest de clave de números de WAIS-III (Wechsler, 2001).....	294
ANEXO X. Test de colores y palabras, Stroop (Golden, 2007).....	295
ANEXO XI. Resgistro del subtest de letras y números de WAIS-III (Wechsler, 2001) .....	298
ANEXO XII. Test de rastreo Trail Making, parte A (Reitan & Wolfson, 1985). .....	299
ANEXO XIII. Test de rastreo Trail Making, parte B (Reitan & Wolfson, 1985).....	301
ANEXO XIV. Subtest del mapa del Zoo del BADS (Wilson, 1996). .....	303
ANEXO XV. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) .....	305
ANEXO XVI. Tablas suplementarias.....	308
ANEXO XVII. Artículo científico del presente trabajo de tesis. ....	311



## LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

A/T/N: A = biomarcador de  $\beta$ -amiloide ( $\beta_{A_{1-42}}$  en LCR); T = biomarcador de tau (tau fosforilada en LCR); N = biomarcador de neurodegeneración o daño neuronal (tau total en LCR)

AA: *Alzheimer's Association*

ADAS: *Alzheimer's Disease Assessment Scale*

ADCS-PACC: *Alzheimer Disease Cooperative Study Preclinical Alzheimer Cognitive Composite*

ADNI: *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

AF: actividad física

AIBL: *Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing*

AmC- $\beta$ :  $\beta$ -amiloidosis cerebral asintomática

APOE: Apolipoproteína E

AVLT: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal

BIOCARD: *Biomarkers of Cognitive Decline Among Normal Individuals*

BLSA: *Baltimore Longitudinal Study of Aging*

CAIDE: *Cardiovascular Risk Factors: Aging and Dementia*

CBB: Cogstate *Brief Battery*

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CI: Cociente Intelectual

CVLT-II: Californian Verbal Learning Test

DCL: deterioro cognitivo leve

DMN: *default mode network*

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: 5ª edición

EA: enfermedad de Alzheimer

ECN: *executive control network*

FCR: figura compleja de Rey

FCSRT: Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado

FHS: *Framingham Heart Study*

FNAME: *Face Name Associative Memory Exam*

HABS: *Harvard Aging Brain Study*

Hip: hipocampo

Hip-pHip: formación hipocámpica y el giro parahipocámpico

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

IQ: rango intercuartil

IWG: *International Working Group*

KADRC: *Knight Alzheimer's Disease Center*

LCR: líquido cefalorraquídeo

MBT: *Memory Binding Test*

MCSA: *Mayo Clinic Study of Ageing*

MCT: *Memory Capacity Test*

MMSE: Mini Examen del Estado Mental

NIA: Institutos Nacionales de Envejecimiento Americanos

ONF: ovillos neurofibrilares

OR: *odds-ratio*

PAL: Aprendizaje de Pares Asociados

PET: tomografía por emisión de positrones

PET-FDG: PET de fluorodesoxiglucosa

PGA: Proyecto Gipuzkoa Alzheimer

PiB: compuesto Pittsburgh B

PS: placas seniles

p-tau: tau fosforilada

RAVLT: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey

RM: resonancia magnética

RMf –er: resonancia magnética funcional en estado de reposo

RMf: resonancia magnética funcional

RR: riesgo relativo

RROS: *Rush Religious Orders Study*

SaN: *saliency network*

SNAP: sospecha de patología no amiloide

SUVR: *Standardized Uptake Value Ratio*

TA: tensión arterial

TAM: Test de Alteración de la Memoria

TMT: Trail Making Test

t-tau: tau total

WAIS: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos

WRAP: *Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention*

ZAVEN: *Z-scores of Attention: Verbal fluency: Episodic memory for Nondemented older adults*

$\beta$ A:  $\beta$ -amiloide





## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer.....	28
<i>Tabla 2.</i> Puntuación ponderada de los factores de riesgo del índice CAIDE .....	37
<i>Tabla 3.</i> Probabilidad de demencia de la muestra CAIDE basada en el modelo 1.....	37
<i>Tabla 4.</i> Resumen de estudios de EA preclínica y cognición.....	55
<i>Tabla 5.</i> Protocolo de neuropsicología de la visita basal del PGA por orden de aplicación .....	77
<i>Tabla 6.</i> Características de la muestra .....	99
<i>Tabla 7.</i> Descriptivos de los índices cognitivos de toda la muestra (n = 375).....	101
<i>Tabla 8.</i> Descriptivos de las puntuaciones brutas de toda la muestra .....	102
<i>Tabla 9.</i> Comparación de las características de las submuestras según la disponibilidad de biomarcadores en LCR.....	103
<i>Tabla 10.</i> Número de sujetos según la clasificación A/T/N.....	104
<i>Tabla 11.</i> Características demográficas según el antecedente familiar de demencia.....	105
<i>Tabla 12.</i> Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar de demencia .....	106
<i>Tabla 13.</i> Comparación de las puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia...	107
<i>Tabla 14.</i> Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar en menores de 60 años.....	108
<i>Tabla 15.</i> Comparación de puntuaciones brutas según la historia familiar en los menores de 60 años.....	109
<i>Tabla 16.</i> Regresión lineal generalizada del índice de lenguaje y de la historia familiar de demencia en personas menores de 60 años.....	110
<i>Tabla 17.</i> Regresión lineal generalizada del índice de lenguaje, de la historia familiar de demencia y de los biomarcadores de LCR en menores de 60 años .....	111
<i>Tabla 18.</i> Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar de demencia en mayores de 60 años .....	111
<i>Tabla 19.</i> Comparación de puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia en mayores de 60 años .....	112
<i>Tabla 20.</i> Características de los portadores y no portadores del alelo $\epsilon 4$ .....	113
<i>Tabla 21.</i> Comparación de los índices cognitivos según genotipo APOE4.....	114
<i>Tabla 22.</i> Comparación de puntuaciones brutas según genotipo APOE4 .....	115
<i>Tabla 23.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y el genotipo APOE4 .....	116
<i>Tabla 24.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, el genotipo APOE4 y los biomarcadores de LCR.....	117

<i>Tabla 25.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, el genotipo APOE4 y la positividad de $\beta$ A.....	119
<i>Tabla 26.</i> Datos descriptivos del test de 15 objetos estratificado por genotipo APOE y positividad de $\beta$ A.....	119
<i>Tabla 27.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, el genotipo APOE4 y la positividad de tau fosforilada.....	120
<i>Tabla 28.</i> Comparación de los índices cognitivos según genotipo APOE4 en menores de 60 años .....	121
<i>Tabla 29.</i> Comparación de las puntuaciones brutas según genotipo APOE4 en menores de 60 años .....	122
<i>Tabla 30.</i> Comparación de los índices cognitivos según genotipo APOE4 en mayores de 60 años .....	123
<i>Tabla 31.</i> Comparación de las puntuaciones brutas según genotipo APOE4 en mayores de 60 años .....	124
<i>Tabla 32.</i> Regresión lineal generalizada de la figura compleja de Rey y APOE4 en mayores de 60 años .....	125
<i>Tabla 33.</i> Regresión lineal generalizada de la figura compleja de Rey, APOE4 y biomarcadores de LCR en mayores de 60 años .....	126
<i>Tabla 34.</i> Comparación de las características de los grupos con ambos factores de riesgo ....	129
<i>Tabla 35.</i> Comparación de los índices cognitivos de los grupos con ambos factores de riesgo .....	130
<i>Tabla 36.</i> Comparación de las puntuaciones brutas de los grupos con ambos factores de riesgo .....	131
<i>Tabla 37.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción y ambos factores de riesgo .....	132
<i>Tabla 38.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR.....	133
<i>Tabla 39.</i> Regresión lineal generalizada del índice del lenguaje y ambos factores de riesgo ..	134
<i>Tabla 40.</i> Regresión lineal generalizada del índice del lenguaje, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR.....	135
<i>Tabla 41.</i> Regresión lineal generalizada del test 15 objetos y ambos factores de riesgo .....	136
<i>Tabla 42.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR.....	137
<i>Tabla 43.</i> Regresión lineal generalizada de la relación entre la prueba de fluencia verbal y los factores de riesgo.....	138

<i>Tabla 44.</i> Regresión lineal generalizada de la tarea de fluencia verbal, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR .....	139
<i>Tabla 45.</i> Características de la muestra según los grupos del índice de riesgo CAIDE .....	140
<i>Tabla 46.</i> Comparación de los índices cognitivos según el índice de riesgo de demencia CAIDE .....	141
<i>Tabla 47.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria global y el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca.....	142
<i>Tabla 48.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria global, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE y los biomarcadores de LCR .....	143
<i>Tabla 49.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria a corto plazo y el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca .....	144
<i>Tabla 50.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria a corto plazo, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE y los biomarcadores de LCR .....	145
<i>Tabla 51.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria a largo plazo, las hiperintensidades en sustancia blanca y el índice de riesgo CAIDE.....	146
<i>Tabla 52.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria a largo plazo, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE y los biomarcadores de LCR .....	146
<i>Tabla 53.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual, el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca .....	147
<i>Tabla 54.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR .....	148
<i>Tabla 55.</i> Regresión lineal generalizada del índice de función ejecutiva, el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca.....	149
<i>Tabla 56.</i> Regresión lineal generalizada del índice de función ejecutiva, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR .....	150
<i>Tabla 57.</i> Comparación de las puntuaciones brutas según el índice de riesgo de demencia CAIDE.....	152
<i>Tabla 58.</i> Regresión lineal generalizada del TAM y el índice de riesgo CAIDE.....	153
<i>Tabla 59.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo inmediato libre del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE .....	154
<i>Tabla 60.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo inmediato total del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE .....	155
<i>Tabla 61.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo demorado libre del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE .....	156

<i>Tabla 62.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo demorado total del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE.....	157
<i>Tabla 63.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo a corto plazo de la FCR y el índice de riesgo CAIDE.....	157
<i>Tabla 64.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo a largo plazo de la FCR y el índice de riesgo CAIDE.....	158
<i>Tabla 65.</i> Regresión lineal generalizada de la copia de la FCR y el índice de riesgo CAIDE.....	159
<i>Tabla 66.</i> Regresión lineal generalizada de la copia de la FCR, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR.....	160
<i>Tabla 67.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y el índice de riesgo CAIDE....	161
<i>Tabla 68.</i> Regresión lineal generalizada del test de orientación de líneas y el índice de riesgo CAIDE.....	161
<i>Tabla 69.</i> Regresión lineal generalizada del test de orientación de líneas, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR.....	162
<i>Tabla 70.</i> Regresión lineal generalizada del test de denominación y el índice de riesgo CAIDE.....	163
<i>Tabla 71.</i> Regresión lineal generalizada de la prueba de fluencia verbal semántica y el índice de riesgo CAIDE.....	163
<i>Tabla 72.</i> Regresión lineal generalizada del subtest de clave de números y el índice de riesgo CAIDE.....	164
<i>Tabla 73.</i> Regresión lineal generalizada de la parte TMT-A y el índice de riesgo CAIDE.....	165
<i>Tabla 74.</i> Regresión lineal generalizada del span inverso y el índice de riesgo CAIDE.....	165
<i>Tabla 75.</i> Regresión lineal generalizada del subtest de letras y números y el índice de riesgo CAIDE.....	166
<i>Tabla 76.</i> Regresión lineal generalizada del TMT-B y el índice de riesgo CAIDE.....	167
<i>Tabla 77.</i> Regresión lineal generalizada del TMT-B, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR.....	168
<i>Tabla 78.</i> Regresión lineal generalizada del índice de interferencia de Stroop y el índice de riesgo CAIDE.....	169
<i>Tabla 79.</i> Regresión lineal generalizada de la prueba fluencia verbal fonética y el índice de riesgo CAIDE.....	169
<i>Tabla 80.</i> Regresión lineal generalizada de las pruebas de percepción y construcción visual, el índice de riesgo CAIDE y la interacción entre APOE and $\beta$ A1-42.....	170
<i>Tabla 81.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria global, el índice de riesgo CAIDE y la interacción entre APOE and $\beta$ A1-42.....	171

<i>Tabla 82.</i> Comparación de las características de la muestra con $\beta$ -Amiloide positivo respecto a aquellos con biomarcadores negativos.....	178
<i>Tabla 83.</i> Comparación de los índices cognitivos según la positividad de $\beta$ A .....	179
<i>Tabla 84.</i> Comparación de las pruebas cognitivas según la positividad de $\beta$ A.....	180
<i>Tabla 85.</i> Regresión lineal generalizada del TAM y la positividad de $\beta$ A.....	181
<i>Tabla 86.</i> Regresión lineal generalizada del TAM, la positividad de $\beta$ A y APOE4 .....	181
<i>Tabla 87.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo libre demorado del FCSRT y la positividad de $\beta$ A .....	182
<i>Tabla 88.</i> Regresión lineal generalizada del recuerdo libre demorado del FCSRT, la positividad de $\beta$ A y APOE4.....	183
<i>Tabla 89.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y la positividad de $\beta$ A .....	184
<i>Tabla 90.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, la positividad de $\beta$ A y APOE4	184
<i>Tabla 91.</i> Regresión lineal generalizada del TMT-A y la positividad de $\beta$ A.....	185
<i>Tabla 92.</i> Regresión lineal generalizada del TMT-A, la positividad de $\beta$ A y APOE4.....	185
<i>Tabla 93.</i> Regresión lineal generalizada del subtest de letras y números y la positividad de $\beta$ A .....	186
<i>Tabla 94.</i> Regresión lineal generalizada del subtest de letras y números, la positividad de $\beta$ A y APOE4.....	187
<i>Tabla 95.</i> Regresión lineal generalizada del índice de interferencia de Stroop y la positividad de $\beta$ A .....	188
<i>Tabla 96.</i> Regresión lineal generalizada del índice de interferencia de Stroop, la positividad de $\beta$ A y APOE4.....	188
<i>Tabla 97.</i> Comparación de las características de la muestra con tau positivo respecto a aquellos con biomarcadores negativos .....	189
<i>Tabla 98.</i> Comparación de los índices cognitivos según la positividad de tau .....	190
<i>Tabla 99.</i> Comparación de las pruebas cognitivas según la positividad de tau .....	191
<i>Tabla 100.</i> Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y la positividad de tau .....	192
<i>Tabla 101.</i> Regresión lineal generalizada del TMT-B y la positividad de tau .....	193
<i>Tabla 102.</i> Regresión lineal generalizada del índice de memoria global y el nivel de $\beta$ A.....	194
<i>Tabla 103.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual y el nivel de $\beta$ A.....	195
<i>Tabla 104.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual y el nivel de t-tau .....	197
<i>Tabla 105.</i> Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual y el nivel de p-tau .....	198



## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Representación de la topografía de los depósitos de $\beta$ -amiloide y tau.....	7
<i>Figura 2.</i> Topografía de las fases de $\beta$ -amiloidosis. ....	8
<i>Figura 3.</i> Modelo de la trayectoria clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA). ....	17
<i>Figura 4.</i> Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) expandido, para explicar la fase preclínica. ....	18
<i>Figura 5.</i> Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer actualizado, para explicar la fase preclínica. ....	20
<i>Figura 6.</i> Mapa resumen de la extensión y la magnitud de la alteración de la conectividad funcional en estado de reposo según la progresión de la enfermedad.....	24
<i>Figura 7.</i> Modelo hipotético de riesgo de progresión de la enfermedad de Alzheimer de preclínica a sintomática. ....	27
<i>Figura 8.</i> Número de estudios publicados sobre la relación entre ser portador de APOE4 y la cognición estratificado por rangos de edad.....	46
<i>Figura 9.</i> Diagrama de flujo del tamaño muestral.....	76
<i>Figura 10.</i> Número de sujetos clasificados en función del riesgo de presentar demencia según el modelo 1 del índice CAIDE. ....	100
<i>Figura 11.</i> Relación entre el test de 15 objetos y el nivel de $\beta$ -amiloide en LCR según el genotipo APOE. ....	118
<i>Figura 12.</i> Relación entre el test de 15 objetos y el nivel de p-tau según el genotipo APOE. ..	120
<i>Figura 13.</i> Relación entre la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de $\beta$ A según el genotipo APOE en mayores de 60 años. ....	127
<i>Figura 14.</i> Relación entre la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de p-tau según el genotipo APOE en mayores de 60 años. ....	128
<i>Figura 15.</i> Relación entre la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de t-tau según el genotipo APOE en mayores de 60 años. ....	128
<i>Figura 16.</i> Relación entre el índice de memoria global y el nivel de $\beta$ -amiloide en LCR según el genotipo APOE. ....	172
<i>Figura 17.</i> Representación del papel mediador de las hiperintensidades en sustancia blanca (HSB) en la relación entre el índice CAIDE y el índice de percepción y construcción visual (PCV). ....	173
<i>Figura 18.</i> Asociación entre el índice de percepción y construcción visual y el nivel de tau fosforilada en individuos en riesgo de desarrollar demencia según el índice CAIDE. ....	174

<i>Figura 19.</i> Relación entre el índice de memoria global y el nivel de $\beta$ -amiloide en LCR según el genotipo APOE. ....	175
<i>Figura 20.</i> Asociación entre el índice de función ejecutiva y el nivel de tau total en individuos en riesgo de desarrollar demencia según el índice CAIDE. ....	176
<i>Figura 21.</i> Asociación entre el índice de función ejecutiva y el nivel de tau fosforilada en individuos en riesgo de desarrollar demencia según el índice CAIDE.....	177
<i>Figura 22.</i> Asociación entre el índice de memoria global y el nivel de $\beta$ -amiloide.....	195
<i>Figura 23.</i> Asociación entre el índice de percepción y construcción visual y el nivel de $\beta$ -amiloide.....	196
<i>Figura 24.</i> Asociación entre el índice de percepción y construcción visual y el nivel de tau total. ....	197
<i>Figura 25.</i> Asociación entre el índice de percepción y construcción visual y el nivel de tau fosforilada. ....	198



## **INTRODUCCIÓN**



## 1 ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

### 1.1 Concepto, prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer

El conjunto de enfermedades que llevan al estado de demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores de 60 años. Demencia es la condición personal en que una enfermedad quebranta el funcionamiento normal de la cognición, la conducta y los estados psicológicos con un grado de gravedad tal que impide el desarrollo de una vida autónoma. La demencia se define por la pérdida de la independencia que previamente se tenía para el funcionamiento normal en el contexto personal, laboral, familiar y social. No se trata simplemente de una parte del proceso normal del envejecimiento, la demencia se produce por un estado morboso del cerebro. Además de ser una enfermedad cerebral, en la medida en que mina las capacidades más genuinamente humanas, constituye una afcción de la persona y añade una patología al núcleo familiar puesto que la familia ha de cubrir y garantizar el cuidado de la persona demente. Los familiares, especialmente el cuidador principal, sufren muy a menudo sobrecarga y desestructuración en sus relaciones conyugales o fraternales. Las necesidades de enfermos y cuidadores suponen un problema que la sociedad ha de dar respuesta. La demencia es sin duda, una dolencia de todo el entramado social que atañe y amenaza a la comunidad entera.

La demencia constituye el gran reto y el enemigo común de la sostenibilidad de cualquier sistema sociosanitario. Su elevada prevalencia, el alto grado de discapacidad y dependencia que acarrea, el elevado coste anual que conlleva el cuidado de la persona demente y el fenómeno cada vez más fehaciente del progresivo envejecimiento de la población y la reducción paulatina del índice de personas activas (cotizantes) por cada persona dependiente, explican con contundencia la naturaleza de esta grave amenaza.

Según datos del año 2010, la demencia afecta a más de 35.6 millones de personas en el mundo. Dado el ritmo de envejecimiento de la población, se prevé que el número de pacientes se duplique en las próximas décadas (Brookmeyer et al., 2011; Prince et al., 2013). En el año 2050 habrá más de 104 millones de casos de alzhéimer en el mundo, y en Europa se pueden llegar a alcanzar los 36 millones de enfermos (Brookmeyer et al., 2011; Qiu, Kivipelto, & Von Strauss, 2009). En el País Vasco es fácil calcular para entonces un número de afectados cercano a las 80000 personas (Eustat, 2014; Qiu et al., 2009). El coste mundial estimado de la demencia en 2010 fue de 604 billones de dólares americanos y de 818 en 2015, una diferencia del 35% que aumentará junto con la prevalencia de la demencia (Wimo et al., 2017; Wimo, Jonsson, Bond, Prince, & Winblad, 2013).

Actualmente la forma de demencia más frecuente es la producida por la enfermedad de Alzheimer (EA), que es responsable de un porcentaje de los casos que va desde 60 al 80%. En Europa, entre los años 1995 y 2015, la prevalencia de EA se estimó en 5.05% (IC del 95%: 4.73 – 5.39) en mayores de 65 años. La prevalencia en hombres fue de 3.31% (IC del 95%: 2.85 – 3.80) y de 7.13% (IC del 95%: 5.56 – 7.72) en mujeres, porcentajes que aumentaban con la edad (Niu, Álvarez-Álvarez, Guillén-Grima, & Aguinaga-Ontoso, 2017). La incidencia de EA en Europa fue de 11.08 por cada 1000 personas al año (IC del 95%: 10.30 – 11.89). En el caso de los hombres, fue de 7.02 por cada 1000 personas al año (IC del 95%: 6.06 – 8.05), y en el de las mujeres fue de 13.25 por cada 1000 personas al año (IC del 95%: 12.05 – 14.51). En el ámbito comunitario, la proporción de la incidencia anual de demencia por EA en mayores de 60 años entre los años 1958 y 2012 fue de 34.1 por cada 1000 personas (IC del 95%: 16.4-79.9) (Fiest et al., 2016). Le siguen en frecuencia las demencias asociadas a enfermedad vascular cerebral y otras demencias degenerativas como la enfermedad con cuerpos de Lewy, las degeneraciones lobares frontotemporales o la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Es habitual que en el cerebro de una persona con demencia coincidan dos o más patologías y, en este sentido, la forma más frecuente de demencia es aquella en la que coexisten lesiones degenerativas propias de la EA y lesiones de tipo vascular (Alzheimer's Association, 2016; Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, 2001; Zea-Sevilla, Fernandez-Blazquez, Calero, Bermejo-Velasco, & Rabano, 2015).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que, a medida que existe pérdida neuronal y diferentes zonas del cerebro se atrofian, afecta al estado cognitivo de forma gradual. El síntoma cardinal en el alzhéimer es la pérdida de memoria; sin embargo, la enfermedad no debe entenderse como un proceso que afecta únicamente a la memoria. Otras funciones cognitivas como el lenguaje, la orientación, la percepción, la programación de movimientos o cálculo y la aritmética, la atención y la concentración se verán afectadas (Cummings & Cole, 2002).

El cerebro no es solo el sustento de la actividad cognitiva, también es el sustrato neurobiológico de nuestra conducta, comportamiento, estados de ánimo, personalidad, motivación y muchas otras esferas de nuestra vida psicológica. Por ello, en la EA también pueden aparecer manifestaciones de índole conductual y psicológico. Estos síntomas, que incluyen cambios de personalidad, irritabilidad, ánimo bajo, ideas delirantes, apatía, alucinaciones, agitación o trastornos del sueño pueden aparecer en el curso de la enfermedad.

Además, en la medida en que se van viendo afectadas las capacidades cognitivas aparecen problemas a la hora de llevar a cabo las actividades diarias tanto en el plano laboral y profesional, en el caso de quienes siguen en activo, como en la vida social y familiar. Los síntomas de discapacidad funcional se producirán al inicio en actividades intelectualmente más exigentes o complejas (la gestión y planificación de recursos en el trabajo, por ejemplo). Conforme avance el proceso, pueden aparecer limitaciones en otras actividades más cotidianas como la administración de las cuentas, el dinero y las compras, la utilización del transporte público o el manejo de electrodomésticos. Solo en las fases más avanzadas aparecerán problemas en las actividades básicas de la vida diaria (aquellas que garantizan o son necesarias para la supervivencia del individuo como comer, andar o vestirse) (Alzheimer's Association, 2016).

## **1.2 Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer**

Tal como la describió Alois Alzheimer a principios del siglo pasado, la EA se caracteriza por la presencia de atrofia cerebral, placas seniles (PS) y ovillos neurofibrilares (ONF). La pérdida neuronal y la disfunción y pérdida sináptica son también características (Hyman et al., 2012).

### **1.2.1 Placas seniles/Placas de amiloide**

La EA se caracteriza por la presencia de PS o placas de amiloide en el cerebro (Mann, Marcyniuk, Yates, Neary, & Snowden, 1988). Estas placas fueron descubiertas por primera vez por Alois Alzheimer en 1910. El diagnóstico neuropatológico de la EA exige la presencia de PS, que son depósitos extracelulares de péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) con morfología diversa, según la cual se diferencian las placas de núcleo denso y las placas difusas. Las placas de núcleo denso son depósitos fibrilares de  $\beta$ A con un núcleo compacto que se rodea de neuritas degeneradas distróficas (placas neuríticas), astrocitosis reactiva y activación de células de la microglía. Este tipo de PS se asocian a pérdida neuronal y disfunción sináptica. Por ello, las placas de núcleo denso son las que marcan el diagnóstico. Las placas difusas, en cambio, son depósitos de  $\beta$ A amorfos formados por estructuras no-neuríticas. No se asocian a la respuesta de las células gliales ni a disfunción sináptica. Este tipo de PS no se emplean como marcadores diagnósticos debido a que su presencia es común en personas cognitivamente sanas. En muchos casos en la pared vascular hay también depósitos de  $\beta$ A conocidos con el nombre de angiopatía amiloide cerebral (Cummings & Cole, 2002; Hyman et al., 2012; Mann et al., 1988; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011)

### 1.2.2 Ovillos neurofibrilares

Los ONF son agregados fibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada y anormalmente configurada (Hyman et al., 2012; Serrano-Pozo et al., 2011). Los ONF están presentes en la EA, pero no son lesiones neuropatológicas específicas de la enfermedad ya que existen también en otras enfermedades neurodegenerativas. A estas enfermedades que cursan con ONF se les denominan taupatías (Querfurth & LaFerla, 2010). A pesar de no ser una lesión exclusiva de la EA, el número de ONF es un indicador de la gravedad de la enfermedad (Serrano-Pozo et al., 2016).

### 1.2.3 Pérdida neuronal y sináptica

La pérdida neuronal es el sustrato patológico de la atrofia cerebral, se asocia a la presencia de ONF y correlaciona positivamente con el grado de deterioro (Serrano-Pozo et al., 2011). La pérdida neuronal comienza de forma significativa en la corteza entorrinal y el hipocampo (De Leon, 1999).

En la EA hay una disfunción sináptica que se ha relacionado con la presencia de oligómeros de  $\beta$ A en las membranas sinápticas y con la densidad de PS (Querfurth & LaFerla, 2010). Se ha demostrado que, además de la disfunción, la EA produce una disminución significativa de la densidad de sinapsis en áreas corticales (Selkoe, 2002). Según avanza la enfermedad, la disfunción sináptica se agrava hasta llegar a ser desproporcionada respecto a la pérdida neuronal (Querfurth & LaFerla, 2010; Serrano-Pozo et al., 2011). Parece, por tanto, que la disfunción sináptica precede y excede a la pérdida neuronal y es la densidad sináptica el cambio neuropatológico que mejor se relaciona con el grado de demencia (Serrano-Pozo et al., 2011).

## 1.3 Topografía de la enfermedad de Alzheimer

En la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de  $\beta$ A, los ONF y la atrofia siguen una secuencia topográfica específica (ver **Figura 1**) definida a través de estudios *post mortem* de anatomía patológica y de trabajos *in vivo* mediante el empleo de la tomografía por emisión de positrones (PET).

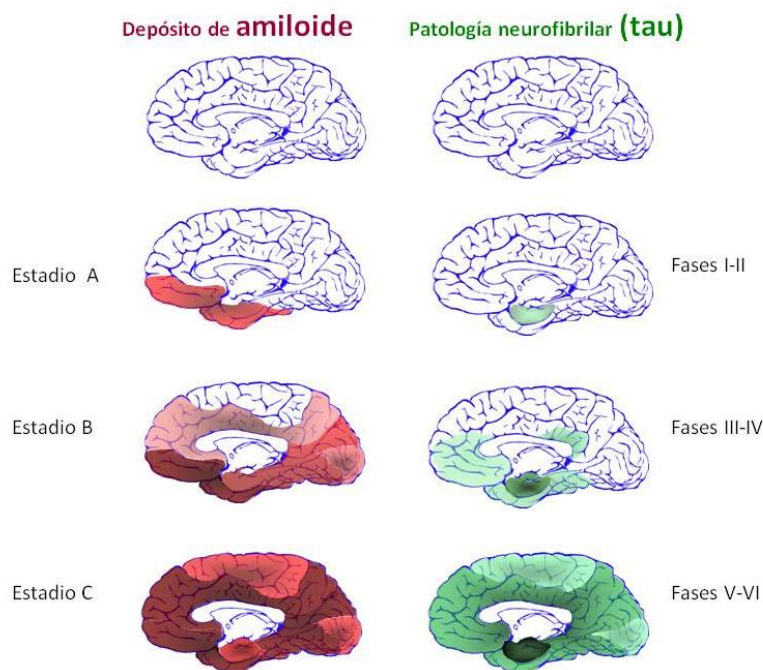


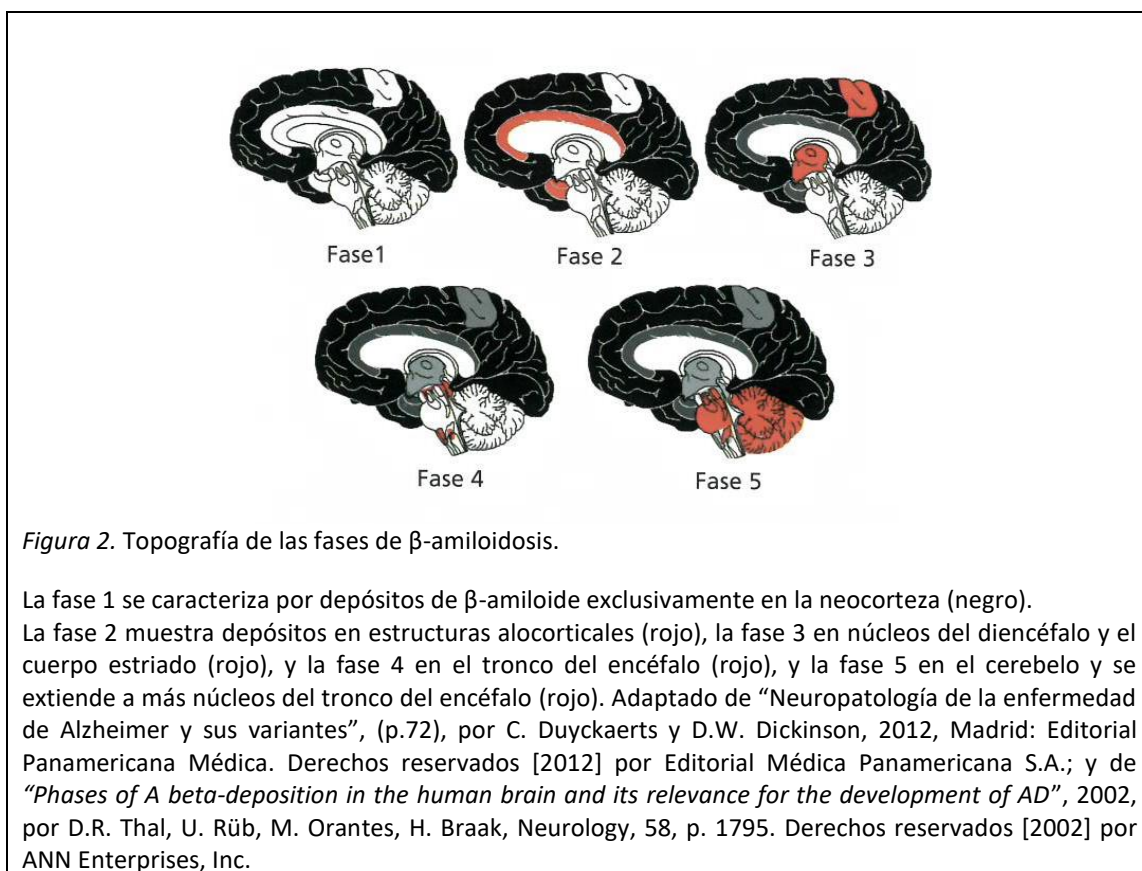
Figura 1. Representación de la topografía de los depósitos de  $\beta$ -amiloide y tau.

El incremento de color refleja el crecimiento de la densidad de los depósitos de amiloide y de la patología neurofibrilar. Adaptado de "An Atlas of Alzheimer's disease", (vol.2, p.72), por M.J. De Leon, 1999, New York: The Parthenon Publishing Group. Derechos reservados [1999] por The Parthenon Publishing Group; y de "Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years", por H. Braak, D.R. Thal, E. Ghebremedhin, K. Del Tredici, 2011, Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 70, p. 966. Derechos reservados [2011] por American Association of Neuropathologists, Inc.

### 1.3.1 Topografía de los depósitos de $\beta$ -amiloide

Según los estudios de anatomía patológica, la presencia de depósitos  $\beta$ A en el cerebro es progresiva y sigue una secuencia descrita en cinco fases (Thal, Rub, Orantes, & Braak, 2002). En la primera fase, los depósitos de  $\beta$ A aparecen de manera focal en pequeños grupos de placas difusas en la neocorteza frontal, temporal, parietal y occipital. En la segunda fase, se extienden a la corteza entorrinal, la región transentorrinal, la región CA1 del hipocampo, la amígdala, la corteza cingular anterior y la corteza insular. En la tercera fase, las regiones que muestran depósitos de  $\beta$ A son el presubículo, el giro dentado, los núcleos talámicos, los núcleos hipotalámicos, el cuerpo estriado, las regiones basales del cerebro anterior y la sustancia gris del mesencéfalo. En la cuarta fase, los depósitos de  $\beta$ A se extienden a la región CA4 del hipocampo, la sustancia negra, el núcleo rojo, los núcleos olivares y la formación reticular del bulbo raquídeo. Y la última fase se caracteriza por la presencia de  $\beta$ A en el

cerebelo y se extiende a la formación reticular y otros núcleos del tronco cerebral (ver **Figura 2**). Lo que se ha evidenciado es que en la fase inicial los acúmulos de  $\beta$ A se encuentran en la neocorteza y, de manera gradual, se extienden a regiones que reciben aferencias de las regiones previamente afectadas, es decir, que existe una relación entre las redes cerebrales y la propagación de la proteína  $\beta$ A. Por otra parte, al analizar la relación entre las fases de la amiloidosis y los síntomas, se ha observado que los depósitos de  $\beta$ A están presentes en extensas áreas del cerebro antes de que los síntomas clínicos afloren (fases 1 a 3). De hecho, la EA en fase sintomática se relaciona con las últimas fases, de la tres a la cinco, lo que determina que la EA es un proceso que comienza antes de la expresión de los síntomas.



En el año 2013, Sepulcre y sus colaboradores estudiaron la relación entre los patrones o redes de acumulación  $\beta$ A en personas con EA mediante PET con PiB (PET-PiB) y las redes de conectividad funcional en personas sin EA mediante secuencias de resonancia magnética funcional (RMf) (Sepulcre, Sabuncu, Becker, Sperling, & Johnson, 2013). Se consideraba que una o más regiones formaban parte de una misma red de amiloidosis cuando la cantidad de carga de  $\beta$ A variaba simultáneamente, sin tener en cuenta los valores absolutos de intensidad de ratio del PET. Se encontró una similitud entre ambos patrones: en los pacientes con EA, la presencia de  $\beta$ A en la formación hipocámpica y el giro parahipocámpico (Hip-pHip)



correlacionaba directamente con la acumulación de  $\beta A$  en la corteza orbitofrontal, el lóbulo temporal anterior lateral y el precúneo. Y al estudiar la RMf en jóvenes sin EA, se observó que la activación de Hip-pHip también correlacionaba con la actividad de las tres mismas regiones, la corteza orbitofrontal, el lóbulo temporal anterior lateral y el precúneo. Al analizar las vías relacionadas con la presencia de  $\beta A$  en Hip-pHip y en la corteza cingular posterior, se encontró que había tres regiones que estaban interconectadas con ambas, en términos de acumulación de  $\beta A$ , la corteza orbitofrontal, la temporal lateral y la cingular inferior. Igualmente, al analizar los mapas de conectividad en el grupo control de jóvenes se hallaron patrones similares. Estas tres mismas regiones formaban parte de las redes de activación entre el Hip-pHip y la corteza cingular posterior. Por otro lado, se compararon los patrones de carga de  $\beta A$  de pacientes con EA con patrones de activación funcional de un grupo control de personas mayores y los resultados fueron similares a los encontrados en el grupo control de jóvenes. La única diferencia fue que la asociación entre la activación del Hip-pHip y la región prefrontal medial/orbitofrontal era más prominente en los mayores. Estos hallazgos apoyan la existencia de un paralelismo entre el patrón de acumulación gradual de  $\beta A$  y las redes de activación funcional en ausencia de patología. Estos resultados ya fueron adelantados por Buckner en el año 2005 (Buckner et al., 2005).

Posteriormente, se estudió el patrón de acumulación en la red de  $\beta A$  de los mayores del grupo control que presentaban niveles bajos de captación de PiB (sujetos PiB negativos). Se hallaron vías directas de relación entre la presencia de  $\beta A$  en Hip-pHip y en la amígdala ipsilateral y contralateral y el hipocampo anterior. Sin embargo, no había una relación directa con ninguna estructura cortical. Al analizar las relaciones indirectas, se observó que la presencia de depósitos  $\beta A$  en Hip-pHip se relacionaba con la carga de  $\beta A$  tanto del núcleo de la amígdala y de la corteza orbitofrontal así como de áreas de la corteza cingular. Tras un seguimiento longitudinal de un año, se observó que la carga de  $\beta A$  del Hip-pHip también se relacionaba de manera directa con la presencia de  $\beta A$  en estructuras corticales: el lóbulo temporal lateral, el precúneo, el Hip-pHip contralateral y el núcleo de la amígdala. Estos resultados sugieren que, en la fase preclínica, una vez que la acumulación de  $\beta A$  ha comenzado en el eje amígdala- Hip-pHip -orbitofrontal, emerge un patrón de progresión cerebral más lateral y posterior.

Este trabajo aborda el estudio de la amiloidosis desde una visión nueva ya que no se tiene en cuenta el valor absoluto de la carga de  $\beta A$ , sino su variación de manera simultánea en varias regiones del cerebro. Al mismo tiempo, aporta información sobre la fase preclínica de la EA y el patrón de progresión de los depósitos de  $\beta A$  mediante el seguimiento longitudinal.

### 1.3.2 Topografía de los ovillos neurofibrilares

Según Braak y sus colaboradores (2006), el patrón de distribución de la aparición de la patología neurofibrilar relacionada con la EA es gradual y se pueden identificar seis etapas (Braak, Alafuzoff, Arzberger, Kretschmar, & Del, 2006). En la primera fase las lesiones se desarrollan, principalmente, en la región transentorrinal mientras que la región entorrinal apenas se ve afectada. En la segunda fase se extienden a la región entorrinal y al asta de Ammón (CA1, CA2). En la siguiente etapa, las lesiones que estaban presentes en la fase anterior son más acusadas y aparecen otras nuevas que se localizan en los segmentos CA3 y CA4 del hipocampo, el giro dentado, la neocorteza temporal, el giro fusiforme y el giro lingual. En la cuarta etapa, el proceso patológico se generaliza a la corteza insular y las áreas de asociación neocorticales, y la circunvolución temporal medial se ve perjudicada en mayor medida. En esta etapa la densidad de las lesiones de las regiones afectadas en la tercera fase aumenta. En la quinta etapa, los ONF se extienden de manera uniforme a la circunvolución temporal superior y a la región periestriada y aparecen de manera leve en las áreas premotoras y en las áreas de asociación de los lóbulos frontal, parietal y occipital. En este estadio, la corteza estriada sólo muestra signos aislados de patología. En la sexta fase, la patología alcanza las áreas primarias y secundarias, y en el lóbulo occipital se extiende a la corteza estriada. El deterioro de las funciones cognitivas comienza a manifestarse en los estadios III y IV.

Los estudios recientes de PET con marcadores de la proteína tau ([18-F]T807) han arrojado resultados que se corresponden con las etapas descritas por Braak y colaboradores (Counts, Ikonomic, Mercado, Vega, & Mufson, 2016): los pacientes presentan una mayor cantidad de tau en regiones corticales, corteza temporal inferior, corteza entorrinal y regiones parahipocámpicas (Johnson et al., 2016; Scholl et al., 2016). En fase prodrómica las lesiones se centran en la corteza entorrinal, y en fase de demencia se observa una mayor carga de tau en múltiples regiones corticales (Cho et al., 2016). Recientemente, Sepulcre y sus colaboradores (2017) estudiaron la relación entre los patrones de conectividad funcional en RM en adultos sin deterioro cognitivo, cuya media de edad era de 73 años, y la presencia de ovillos neurofibrilares, medidos con el marcador [18-F]T807 de PET, y la compararon con la conectividad funcional de un grupo de jóvenes (Sepulcre et al., 2017). Una asociación negativa entre tau y la conectividad funcional fue hallada en los mayores, es decir, la distribución de los depósitos de tau estaba relacionada con una menor conectividad entre regiones.

### 1.3.3 Topografía de la atrofia

Lo que caracteriza a la atrofia de la EA y la distingue de otras enfermedades neurodegenerativas es su distribución topográfica específica. Los estudios de RM muestran inicialmente atrofia en estructuras del lóbulo temporal medial como la corteza entorrinal, el hipocampo y la amígdala, así como en el cíngulo posterior y el precúneo. Posteriormente, la pérdida de volumen cerebral regional se extiende a los lóbulos temporal ventral y lateral, parietal inferior y superior, frontal anterior y a las ínsulas (Scahill, Schott, Stevens, Rossor, & Fox, 2002). La topografía de la pérdida de volumen cerebral regional se correlaciona además con la aparición de los depósitos de ONF.

En la esfera neuropsicológica la presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial, se relaciona con el déficit de memoria. La atrofia posterior en corteza temporal, parietal y frontal, se asocia con el deterioro de otras funciones cognitivas como la capacidad visuoperceptiva, el lenguaje y las funciones ejecutivas (Frisoni, Fox, Jack Jr., Scheltens, & Thompson, 2010). Así, los cambios de volumen cerebral total, de la corteza entorrinal, el hipocampo y el lóbulo temporal, junto con el aumento del volumen ventricular, correlacionan estrechamente con cambios en el estado cognitivo, lo que da validez a la volumetría con RM como marcador de la progresión del curso clínico de la EA (Frisoni et al., 2010; Jack Jr. et al., 2009).

## 2 EL CONTINUO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es un proceso neurodegenerativo progresivo que, gracias a la existencia de los biomarcadores, en la actualidad es posible identificar desde las fases iniciales sin tener que esperar al análisis del material cerebral obtenido en la autopsia. Dado que la aplicación de los biomarcadores es parte fundamental de la caracterización de los cambios neuropatológicos de la EA, previa a la definición de las etapas que conforman el proceso continuo de la EA, se detallan a continuación los biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen que se aplican a día de hoy.

### 2.1 Biomarcadores de la EA

Un biomarcador es una característica o cambio fisiológico, bioquímico o morfológico medible y evaluable a nivel molecular, bioquímico o celular, que actúa como indicador de un proceso biológico o patológico, o como señal de la respuesta a una intervención terapéutica. En el caso de una enfermedad, un biomarcador sería un indicador que se utiliza para valorar el riesgo o la presencia de una enfermedad (International Working Group, 1998).

Tradicionalmente, ante un paciente con un cuadro clínico de demencia, el diagnóstico de certeza de la EA únicamente podía establecerse mediante el estudio neuropatológico del material cerebral obtenido en la autopsia si se demostraba la presencia de los cambios neuropatológicos típicos de la EA; atrofia cerebral, pérdida neuronal, PS y ONF. En la última década se han desarrollado biomarcadores que permiten establecer con fiabilidad la presencia de la biología de la enfermedad antes del fallecimiento del enfermo y del examen necrópsico. Tales biomarcadores deben reflejar la neuropatología con una sensibilidad y especificidad diagnóstica de al menos el 80% respecto al examen necrópsico; y por otro lado, cumplir los requerimientos propios de fiabilidad, reproducibilidad, escasa invasividad, fácil aplicabilidad y bajo coste económico.

Los frutos de una intensa investigación han permitido desarrollar biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen válidos para la detección de los cambios neuropatológicos. En el caso de los depósitos de  $\beta$ A son el PET con radiofármacos ligandos de amiloide (PET-amiloide) y la determinación de niveles de  $\beta$ A en líquido cefalorraquídeo (LCR). Para la presencia de ONF, se dispone de la determinación de niveles de proteína tau (t-tau) y proteína tau fosforilada (p-tau) en LCR y el PET con marcadores de la proteína tau (PET-tau). Igualmente se han desarrollado biomarcadores de la topografía de los cambios neurodegenerativos, de la

disfunción sináptica con medidas de metabolismo cerebral cortical mediante PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) y de la atrofia cerebral con secuencias de la RM estructural.

Los biomarcadores se han clasificado como aquellos propios de la etiopatogenia de la enfermedad (marcadores de amiloide y tau) y aquellos que reflejan fenómenos neurodegenerativos secundarios (atrofia cerebral en RM y disminución de metabolismo cortical en PET-FDG).

Los marcadores genéticos que revelan la presencia de una mutación patogénica causante de EA familiar (mutaciones en el gen de la proteína precursora del amiloide y en los genes de las presenilinas) adquieren un valor diagnóstico, a diferencia de los marcadores genéticos que únicamente lo son del mayor o menor riesgo, como el polimorfismo del gen de la Apolipoproteína E (APOE) y otros polimorfismos de riesgo con mucho menor impacto (puente integrador 1, BIN1; clusterina; transportador ABC-A7; receptor del complemento tipo 1, CR1; proteína de ensamblaje a clatrina, PICALM; y otros) (Dong, Gim, Yeo, & Kim, 2017; Loy, Schofield, Turner, & Kwok, 2014).

### 2.1.1 Marcadores de amiloide

Las pruebas de imagen de PET-amiloide y la determinación de los niveles de  $\beta$ A en LCR correlacionan con la presencia de depósitos de fibrilares de  $\beta$ A (Le Bastard et al., 2013; Tapiola et al., 2009; Villemagne & Chetelat, 2016). Ambos procedimientos han sido incorporados en los nuevos criterios diagnósticos de la EA propuestos por los Institutos Nacionales de Envejecimiento Americanos y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) y el IWG (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007, 2014; McKhann et al., 2011).

Se ha investigado el posible papel de las determinaciones de los niveles de  $\beta$ A en plasma como biomarcador para la detección de la EA. Los datos obtenidos han sido contradictorios y no permiten otorgarles valor diagnóstico ni de riesgo (Schneider, Aggarwal, Barnes, Boyle, & Bennett, 2009), aun cuando un meta-análisis ha concluido que la ratio de  $\beta$ A<sub>1-42</sub>/ $\beta$ A<sub>1-40</sub> baja en plasma se asocia a un riesgo mayor de EA (Koyama et al., 2012).

#### 2.1.1.1 *$\beta$ -amiloide en tomografía por emisión de positrones*

La PET se basa en la detección y el análisis de la distribución de un radiofármaco ligando de vida media corta que se inyecta previamente al paciente por vía intravenosa. Actualmente existen diferentes radiofármacos o ligandos para la placa amiloide. La localización y fijación específica de estas sustancias en las placas difusas y neuríticas de  $\beta$ A en el córtex cerebral

está extensamente estudiada y validada en estudios neuropatológicos y de seguimiento con comprobación *post-mortem* (Villemagne et al., 2011). Los radiofármacos ligandos disponibles son el compuesto Pittsburgh B (PiB; 2-[4-metilamino fenil]-1, 3-benzotiazol-6-ol), marcado con el isótopo carbono-11, y el flutemetamol, el florbetaben y el florbetapir, marcados con el isótopo flúor-18 (Arbizu et al., 2015; Ikonovic et al., 2008; Rinne et al., 2012). Estos tres últimos son los más aplicados en la práctica clínica.

### 2.1.1.2 $\beta$ -amiloide en líquido cefalorraquídeo

En los últimos años, se han desarrollado técnicas de determinación de los niveles de  $\beta$ A, en concreto de la forma de 42 aminoácidos ( $\beta$ A<sub>1-42</sub>), en el LCR mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas-ELISA. La obtención de LCR se hace a través de una punción lumbar, procedimiento que, si bien tiene un carácter invasivo, ha demostrado ser una práctica segura en el contexto de la investigación y el diagnóstico de la EA (Alcolea et al., 2015; Duits et al., 2016). Los niveles bajos de  $\beta$ A en LCR reflejan la presencia de depósitos de  $\beta$ A fibrilar en la corteza, tanto en estudios *post-mortem*, como en estudios por biopsia cerebral (Le Bastard et al., 2013; Lleo et al., 2015) mostrando los pacientes con EA niveles bajos de  $\beta$ A en LCR (Seppala et al., 2012; Tapiola et al., 2009). La sensibilidad de los marcadores de  $\beta$ A en LCR para la detección de depósitos corticales de placas de amiloide se ha señalado en un 96,4% (Dubois et al., 2014). Los niveles de  $\beta$ A en LCR reflejan también fielmente la presencia de depósitos de  $\beta$ A en el cerebro en estudios con PET-amiloide con flutemetamol (índice kappa=0,85) (Palmqvist et al., 2014).

Las limitaciones del uso de los niveles de  $\beta$ A en LCR para el diagnóstico de EA están en relación con su gran sensibilidad a factores preanalíticos y analíticos que determinan una variabilidad no desdeñable de las determinaciones interlaboratorio. Esto obliga a cada laboratorio a determinar sus propios puntos de corte (Mattsson et al., 2013). Así, la literatura ofrece puntos de corte dispares que varían desde los 500 a los 643 pg/ml en series clínicas (Hulstaert et al., 1999; Sjogren et al., 2001) o desde los 515 a los 539 pg/ml en series anatomopatológicas (Le Bastard et al., 2013; Tapiola et al., 2009).

### 2.1.2 Marcadores de neurodegeneración

Los biomarcadores de neurodegeneración incluyen la detección de patología en PET-tau, las determinaciones de los niveles de proteína tau y p-tau en LCR, la presencia de atrofia en pruebas de neuroimagen estructural, y el hipometabolismo cerebral en estudios de PET-FDG.

### *2.1.2.1 Proteína tau y tau fosforilada en tomografía por emisión de positrones*

El desarrollo de radiofármacos ligandos para la detección de depósitos de *tau* es reciente (Counts et al., 2016). Los radiofármacos ligandos estudiados hasta el momento son el compuesto [F-18]THK, el compuesto PBB y los compuestos T808 y [F-18]T807 o también denominado F-AV-1451 o Flortaucipir. Este último, el [18-F]T807, presenta un patrón de retención similar al correspondiente con la distribución de los ONF característico de la EA. Se ha observado que las medidas del marcador de tau [18-F]T807 correlaciona con medidas de LCR de tau y p-tau (Chhatwal et al., 2016).

### *2.1.2.2 Proteína tau y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo*

En LCR se cuantifican tanto la proteína tau como la p-tau. Los niveles de ambas proteínas en LCR correlacionan positivamente con la presencia de ONF, y los pacientes con EA muestran niveles elevados de ambas en LCR (Lavados et al., 2005; Le Bastard et al., 2013). Al igual que ocurre con la determinación de los niveles de  $\beta$ A, existe una variabilidad en las determinaciones interlaboratorio que obliga a cada centro a concretar sus propios puntos de corte, que varían desde 350 pg/ml a 450 pg/ml para los valores de proteína tau total (Le Bastard et al., 2013; Mattsson et al., 2013). Se ha sugerido que los niveles de tau cambian según la edad y que es necesario utilizar puntos de corte distintos para personas jóvenes y mayores (300 pg/ml para edades de 21-50 años; 450 pg/ml para 51-70 años; 500 para >71 años) (Hampel et al., 2010; Sjogren et al., 2001).

### *2.1.2.3 Atrofia y pérdida de integridad estructural en resonancia magnética*

La atrofia medida a través de RM refleja el grado de disminución del volumen cerebral regional que se produce con la pérdida neuronal, uno de los hechos neuropatológicos fundamentales de la EA.

La atrofia cerebral se puede medir por inspección visual de imágenes de RM y mediante escalas semicuantitativas que cuantifican el grado de atrofia, como la escala de atrofia temporal medial de Scheltens (Scheltens et al., 1992). Además, se dispone de programas de procesamiento de imágenes automatizados que permiten cuantificar el volumen de las diferentes regiones del cerebro (Frisoni et al., 2003). Asimismo, hay otros parámetros de estimación de cambios cerebrales estructurales en distintas secuencias de RM, tales como las imágenes de espectroscopia o el tensor de difusión, que se emplean más en investigación que como marcadores diagnósticos establecidos (Frisoni et al., 2010).

#### 2.1.2.4 *Metabolismo cerebral en tomografía por emisión de positrones de Glucosa*

El metabolismo cerebral cortical, que refleja la actividad sináptica, puede ser investigado mediante la técnica de PET con la administración de FDG marcada con el isótopo flúor-18 (Frisoni et al., 2003). En la EA, el hipometabolismo en la región del cíngulo posterior es característico en las fases más iniciales (Arbizu et al., 2013). Posteriormente, aparece hipometabolismo temporo-parietal bilateral que se extiende a regiones frontales en las fases avanzadas.

## 2.2 **Etapas de la enfermedad de Alzheimer**

La EA se ha definido tradicionalmente por la asociación de demencia con cambios neuropatológicos de atrofia cerebral, depósito de PS, ONF, pérdida de sinapsis y muerte neuronal. Las PS contienen formas agregadas de  $\beta$ A, y los ONF y neuritas distróficas que contienen p-tau. La disponibilidad de biomarcadores ha permitido definir la EA en personas con síntomas cognitivos y conductuales por la positividad de biomarcadores fisiopatológicos del depósito cerebral de  $\beta$ A, a saber, disminución de  $\beta$ A en LCR, retención aumentada de ligandos de  $\beta$ A en PET o presencia de una mutación patogénica. Los biomarcadores fisiopatológicos y los marcadores de neurodegeneración (atrofia en RM, hipometabolismo en PET-FDG, aumento de niveles de tau y/o p-tau en LCR) han permitido definir la EA en fase predemencia o prodrómica, así como detectar y estudiar la EA en fase preclínica en sujetos asintomáticos (Dubois et al., 2014; Sperling et al., 2011). Hoy en día, se afirma que el proceso etiopatogénico y neuropatológico de la EA comienza entre 10 y 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas (Jack Jr., Knopman, et al., 2010; Mar, Soto-Gordoa, Arrospe, Moreno-Izco, & Martínez-Lage, 2015; Sperling et al., 2011). La disponibilidad de biomarcadores fiables ha impulsado el estudio de las fases preclínicas de la enfermedad y la definición de tres etapas bien diferenciadas: una primera etapa de EA preclínica, seguida de una segunda etapa prodrómica de deterioro cognitivo leve (DCL) y una última etapa de demencia por EA (Alzheimer's Association, 2013; Sperling et al., 2011) (ver **Figura 3**).



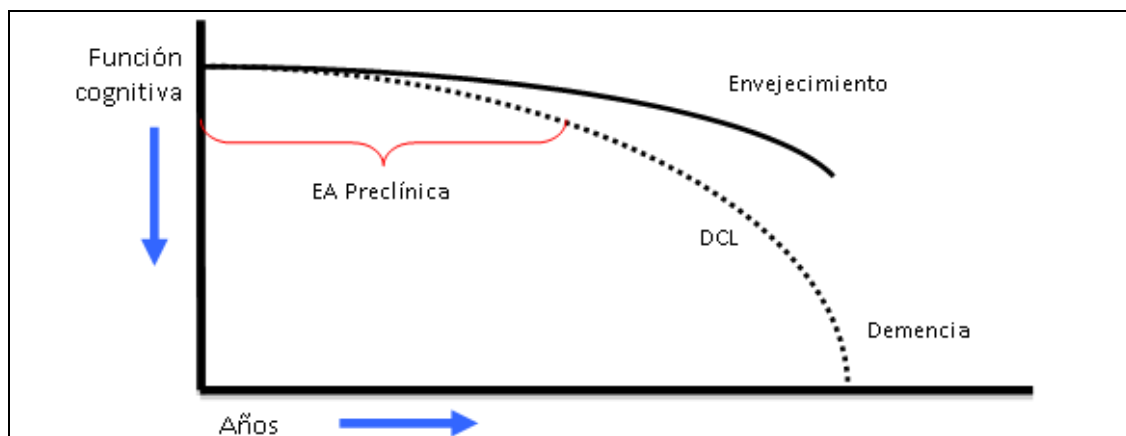


Figura 3. Modelo de la trayectoria clínica de la enfermedad de Alzheimer (EA).

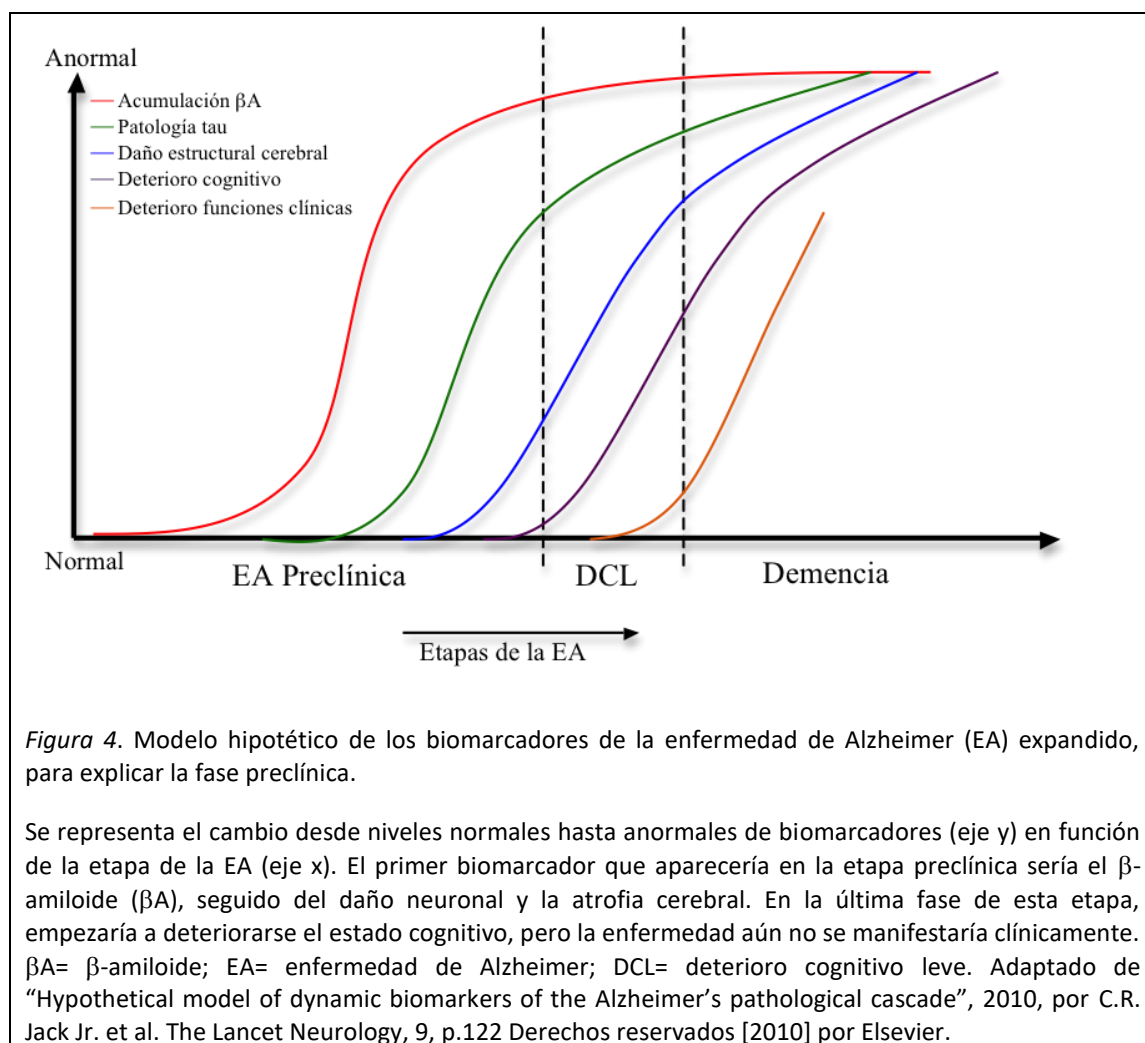
La etapa preclínica de la EA precede a la de deterioro cognitivo leve (DCL) y por último a la de demencia. Este diagrama representa un modelo hipotético de las fases de la EA, pero no implica que todos los individuos con marcadores de  $\beta$ -amiloide positivo desarrollarán la enfermedad. EA= enfermedad de Alzheimer; DCL= deterioro cognitivo leve. Adaptado de "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease", 2011, por R.A. Sperling et al., *Alzheimer's & Dementia*, 7, p. 283. Derechos reservados [2011] por The Alzheimer's Association

### 2.2.1 Primera etapa: enfermedad de Alzheimer preclínica

La etapa preclínica de la EA es aquella en la que un individuo presenta cambios neuropatológicos típicos de EA en su cerebro, pero no manifiesta ninguno de sus síntomas y tiene rendimientos normales en pruebas cognitivas (ver **Figura 4**). Clínicamente, la fase preclínica de la enfermedad se caracteriza por la positividad de los biomarcadores fisiopatológicos en una persona asintomática y cognitivamente normal (Alzheimer's Association, 2016; Jack Jr., Knopman, et al., 2010; Sperling et al., 2011). Terminológicamente, se han distinguido las situaciones de "asintomáticos en riesgo" en aquellas personas asintomáticas que tienen biomarcadores positivos de amiloidosis o neurodegeneración, de la situación de EA presintomática, que se produce en las personas asintomáticas que son portadoras de una mutación patogénica causante de la forma familiar de la enfermedad. Estas últimas desarrollarán la enfermedad con seguridad, mientras que en las primeras el pronóstico de la situación de asintomático en riesgo no estaría definitivamente establecido (Dubois et al., 2016).

La presencia de patología propia de la EA en el examen necrópsico de personas que fallecían sin sintomatología cognitiva es un fenómeno que se conocía desde hacía tiempo. En los últimos años, la disponibilidad de los biomarcadores ha permitido corroborar la presencia de

indicadores positivos de EA y, más concretamente, la presencia de depósitos de  $\beta$ A entre los sujetos incluidos en diversos estudios como controles sanos, sin síntomas y con rendimientos normales en las pruebas cognitivas (Braak & Braak, 1997; Ince, 2001; Jack Jr. et al., 2009; Katzman et al., 1988; Snowden, 2003). La reciente formulación de criterios diagnósticos para



la EA por parte del NIA-AA incluyó una propuesta de criterios para la demencia por EA (McKhann et al., 2011), otra para el diagnóstico de DCL por EA (Albert et al., 2011) y una tercera propuesta que sentó las bases para la definición de EA preclínica (Sperling et al., 2011). Reisa Sperling y sus colaboradores propusieron el término " $\beta$ -amiloidosis cerebral asintomática" (AmC- $\beta$ ) para esta fase preclínica y clasificaron tres situaciones distintas en función de los resultados de los biomarcadores o, dicho en otras palabras, tres estadios de AmC- $\beta$ . La amiloidosis podía darse de forma aislada, asociada a la positividad de los marcadores de degeneración y ligada a mínimos cambios cognitivos (Fagan et al., 2007; Fjell et al., 2010; Gustafson, Skoog, Rosengren, Zetterberg, & Blennow, 2007; Villain et al., 2012). Así, los tres estadios de AmC- $\beta$  serían: estadio 1 de AmC- $\beta$  sin otros hallazgos; estadio 2 de

AmC- $\beta$  con evidencia de neurodegeneración (daño estructural); y estadio 3 de AmC- $\beta$  con evidencia de neurodegeneración y cambios cognitivos sutiles. La situación en la que hay constancia de neurodegeneración con marcadores de  $\beta$ A negativos ( $\beta$ A-) se ha denominado como “sospecha de patología no amiloide” (SNAP) (Jack Jr. et al., 2012).

En la cohorte de 529 sujetos asintomáticos del estudio de Rochester, con una edad media de 78 años, un 16% presentaban AmC- $\beta$  en estadio 1, un 12% en estadio 2 y un 2% en estadio 3, clasificados según los resultados obtenidos a través de PET-PIB, PET-FDG y RM (Knopman et al., 2012). En otra cohorte de 311 sujetos asintomáticos, con una media de edad de 72.9 años, la clasificación se realizó teniendo en cuenta los niveles de  $\beta$ A y *tau* en LCR y un 15% presentaban AmC- $\beta$  en estadio 1, un 12% en estadio 2 y un 4% en estadio 3 (Vos et al., 2013).

Los datos acumulados en los últimos años sobre los biomarcadores de EA en personas asintomáticas llevaron a Clifford Jack a proponer un modelo dinámico de cambios en los biomarcadores según el cual el primer fenómeno sería la positivización de los marcadores de  $\beta$ A, posteriormente aparecerían los marcadores positivos de patología *tau* seguidos de los marcadores de daño estructural, y finalmente aparecerían los síntomas clínicos de deterioro cognitivo y demencia (ver **Figura 4**) (Jack Jr., Knopman, et al., 2010). Según este modelo, la curva de cada biomarcador y, por tanto, de cada hecho patogénico tendría una morfología sigmoidea, y así los depósitos de  $\beta$ A alcanzarían una meseta en la última fase de esta etapa preclínica (Jack Jr. et al., 2009; Sperling et al., 2011). A partir de este punto no se generarían más depósitos, pero el daño causado sería irreversible. Este hecho explicaría en parte que la terapia inmunológica anti- $\beta$ A haya fracasado en los pacientes con demencia ya establecida pues, a pesar de ser efectiva en la reducción de los depósitos de  $\beta$ A, no aportó beneficio clínico alguno (Holmes et al., 2008).

El modelo de Jack no ha sido del todo confirmado en estudios longitudinales y, de hecho, el propio autor lo modificó en un trabajo publicado tres años más tarde (Jack Jr. et al., 2013): mantuvo el esquema general de la secuencia de cambios, señaló que las etapas de la EA no ocurren necesariamente de forma sucesiva en el tiempo e hizo hincapié en el hecho de la débil asociación entre la situación de los biomarcadores y la expresión clínica en forma de deterioro cognitivo o demencia (ver **Figura 5**).

El IWG ha revisado la definición de EA en fase preclínica y sugiere que solo se considere que una persona se encuentra en esta etapa si ambos biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración son positivos. Si únicamente uno de ellos es positivo se plantea la

situación de “persona asintomática en riesgo”, pero no en la fase preclínica propiamente dicha (Dubois et al., 2016).

Dada la importancia de los biomarcadores en la investigación de la EA y la falta de consenso en la clasificación de los sujetos en fase preclínica, recientemente se ha propuesto un sistema de clasificación denominado “A/T/N” en el que 7 biomarcadores de la EA se clasifican en tres categorías en función de la patofisiología de cada medida (Jack et al., 2016). Así, la “A” hace referencia al valor del biomarcador de  $\beta A_{42}$  (PET o LCR), la “T” al valor de un biomarcador de tau (PET-tau o p-tau en LCR), y la “N” a biomarcadores de neurodegeneración o daño neuronal (PET- FDG, RM estructural o t-tau en LCR). Cada categoría es considerada como positiva o negativa y, en consecuencia, cada sujeto puede estar clasificado según el resultado en los biomarcadores como A+/T+/N- o A-/T+/N+, etc., es decir, no se asigna una etiqueta diagnóstica como tal, sino que se describe el estado de los biomarcadores de cada persona.

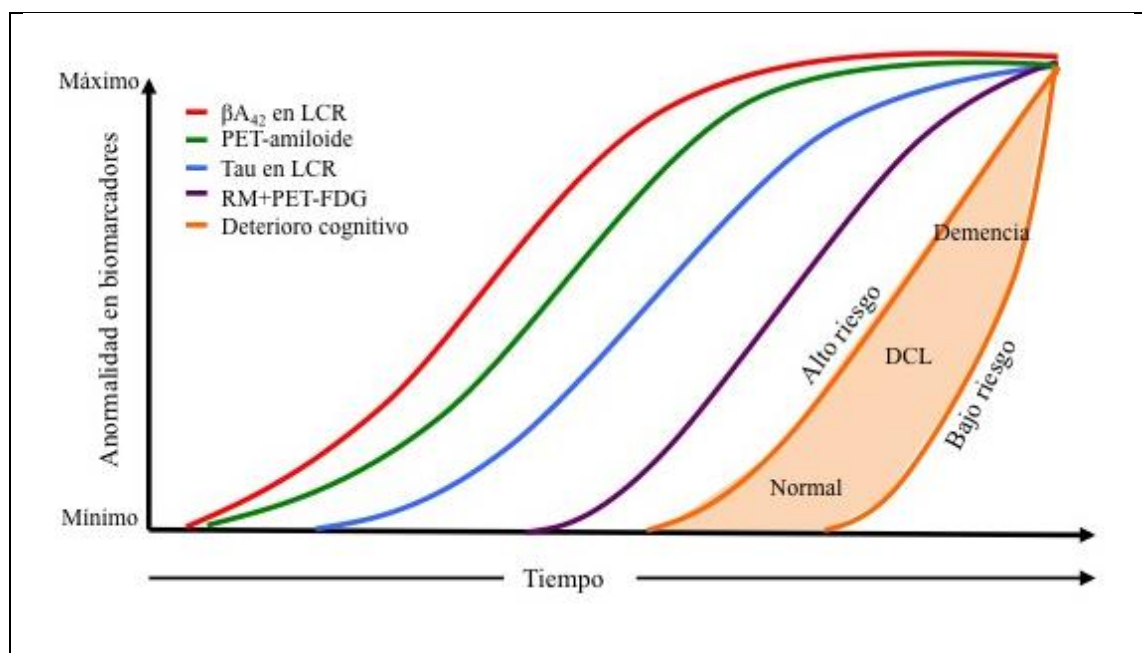


Figura 5. Modelo hipotético de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer actualizado, para explicar la fase preclínica.

Se representa el cambio desde niveles normales hasta anormales de biomarcadores (eje y), reflejando la pobre asociación con las diferentes etapas de la enfermedad. El primer biomarcador que aparecería en la etapa preclínica sería el  $\beta$ -amiloide, seguido del daño neuronal, la atrofia cerebral y el deterioro cognitivo.  $\beta A$  =  $\beta$ -amiloide; LCR= líquido cefalorraquídeo; PET= tomografía por emisión de positrones; RM= resonancia magnética; FDG= fluorodesoxiglucosa; DCL= deterioro cognitivo leve. Adaptado de “Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers”, 2013, Jack et al., *The Lancet Neurology*, 12, p. 211. Derechos reservados [2013] por Elsevier.

### 2.2.2 Segunda etapa: deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer

Antes de originar un cuadro de demencia caracterizado por la pérdida de autonomía e independencia para las actividades diarias, la EA pasa por una fase en la que hay deterioro cognitivo sin afectación funcional en las actividades de la vida diaria. Es la fase que se denomina de DCL (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004). Los pacientes con DCL muestran fallos de memoria -aunque también pueden aparecer alteraciones en otros dominios cognitivos- corroborados en pruebas psicométricas, pero mantienen una función cognitiva general normal, llevan a cabo una vida autónoma y no cumplen criterios de demencia. Estos pacientes presentan una tasa anual de progresión a demencia entre el 12 y el 15% (Petersen et al., 2014). A diferencia de los trabajos realizados en muestras clínicas, en los estudios epidemiológicos la tasa de conversión parece ser menor, entre el 5 y 10% (Farias, Mungas, Reed, Harvey, & DeCarli, 2009). El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (por sus siglas en inglés, DSM-5) etiqueta esta situación como “trastorno neurocognitivo leve” en el que hay un declive cognitivo moderado en una o varias áreas, que preocupa al individuo o a su entorno y que se acompaña de un rendimiento menor del esperado en la valoración, sin que los déficits cognitivos interfieran en la autonomía del paciente (American Psychiatric Association, 2013). El valor del constructo DCL se ha cuestionado, porque no todos los pacientes progresan a demencia y no todos tienen EA. Aun así, se sabe que entre un 40 y un 60% de pacientes con DCL tienen una EA, por lo que se hace necesario contar con marcadores que permitan identificarlos (Langa & Levine, 2014). Es importante la caracterización clínica y cognitiva. El uso de determinadas pruebas neuropsicológicas que detectan el síndrome amnésico de tipo hipocámpico (déficit en la codificación y almacenamiento), frente a los síndromes amnésicos disejecutivos con déficit de evocación, permite ya identificar a los pacientes con mayor probabilidad de tener una EA como causa de su DCL y con mayor riesgo de progresión a demencia (Albert et al., 2011). Los pacientes con DCL se pueden clasificar en función del número de dominios cognitivos afectados (único vs múltiple) y de la existencia de afectación de la memoria (amnésico vs no amnésico). El subtipo de DCL que presenta una mayor probabilidad de asociarse a una EA es el DCL amnésico de dominio múltiple (García Herranz, Díaz-Mardomingo, & Peraíta, 2016; Petersen, 2004).

En esta etapa se detectan depósitos de  $\beta$ A en PET (Jack Jr., Wiste, et al., 2010; Small, Kepe, et al., 2006; Villemagne et al., 2011) y en LCR, los niveles de  $\beta$ A están disminuidos y los de *tau* aumentados en comparación con sujetos sanos (Fagan et al., 2007; Gustafson et al., 2007). La atrofia cerebral es detectable y se da principalmente en el hipocampo (Driscoll et al., 2009).

Se ha demostrado que el volumen hipocámpico en DCL es entre un 10% y un 15% menor que en sujetos sanos (Shi, Liu, Zhou, Yu, & Jiang, 2009) (ver **Figura 3**, **Figura 4**). La positividad de los biomarcadores en los sujetos que cumplen los criterios clínicos de DCL define la presencia de una EA como etiología y determina el pronóstico en cuanto al riesgo alto de desarrollar demencia y pérdida de autonomía en un plazo corto de uno a tres años (Albert et al., 2011). De hecho, el 90% de los sujetos con DCL y biomarcadores positivos habrán desarrollado demencia en un plazo de entre nueve y diez años (Buchhave et al., 2012).

Algunos estudios indican que entre el 12% y el 19% de las personas mayores de 65 años podrían tener DCL (Lopez et al., 2003; Roberts et al., 2008). Más concretamente, se ha estimado que un 7% de la población española podría tener DCL con marcadores positivos de EA (PS u ONF) (Mar et al., 2015).

### 2.2.3 Tercera etapa: demencia por enfermedad de Alzheimer

La etapa de demencia por EA se define por la pérdida de memoria y trastornos de la conducta que afectan a las actividades de la vida diaria. Los pacientes en esta etapa se convierten en personas dependientes, ya no se valen por sí solos. Según el grado de gravedad de la EA, se diferencian tres estadios: leve, moderado y avanzado (Alzheimer's Association, 2016; Sperling et al., 2011).

En esta etapa se detecta un gran número de depósitos de  $\beta$ A en PET, en comparación con sujetos sanos (Clark et al., 2011; Small, Kepe, et al., 2006; Villemagne et al., 2011). Los niveles de  $\beta$ A en LCR son más bajos que en sanos, mientras que los de *tau* y *p-tau* son más altos (Fagan et al., 2007; Le Bastard et al., 2013; Shaw et al., 2009). En la demencia por EA se observa una atrofia cerebral importante: el volumen hipocámpico en esta etapa es aproximadamente un 25% menor que en sujetos sanos (Shi et al., 2009), con una reducción del 3% al 6% anual, frente al 0.3% - 2.2% en sujetos sanos (Frisoni et al., 2010). Acompañando a esta reducción del volumen, la dilatación ventricular aumenta en 7.7 cm<sup>3</sup> anuales en la etapa de demencia, frente a 1.3 cm<sup>3</sup> en sujetos cognitivamente sanos (Jack Jr. et al., 2009). Estos hallazgos estructurales se corresponden con el deterioro cognitivo (Frisoni et al., 2010; Jack Jr. et al., 2009)(ver **Figura 3**, **Figura 4**).

### 3 REDES COGNITIVAS AFECTADAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

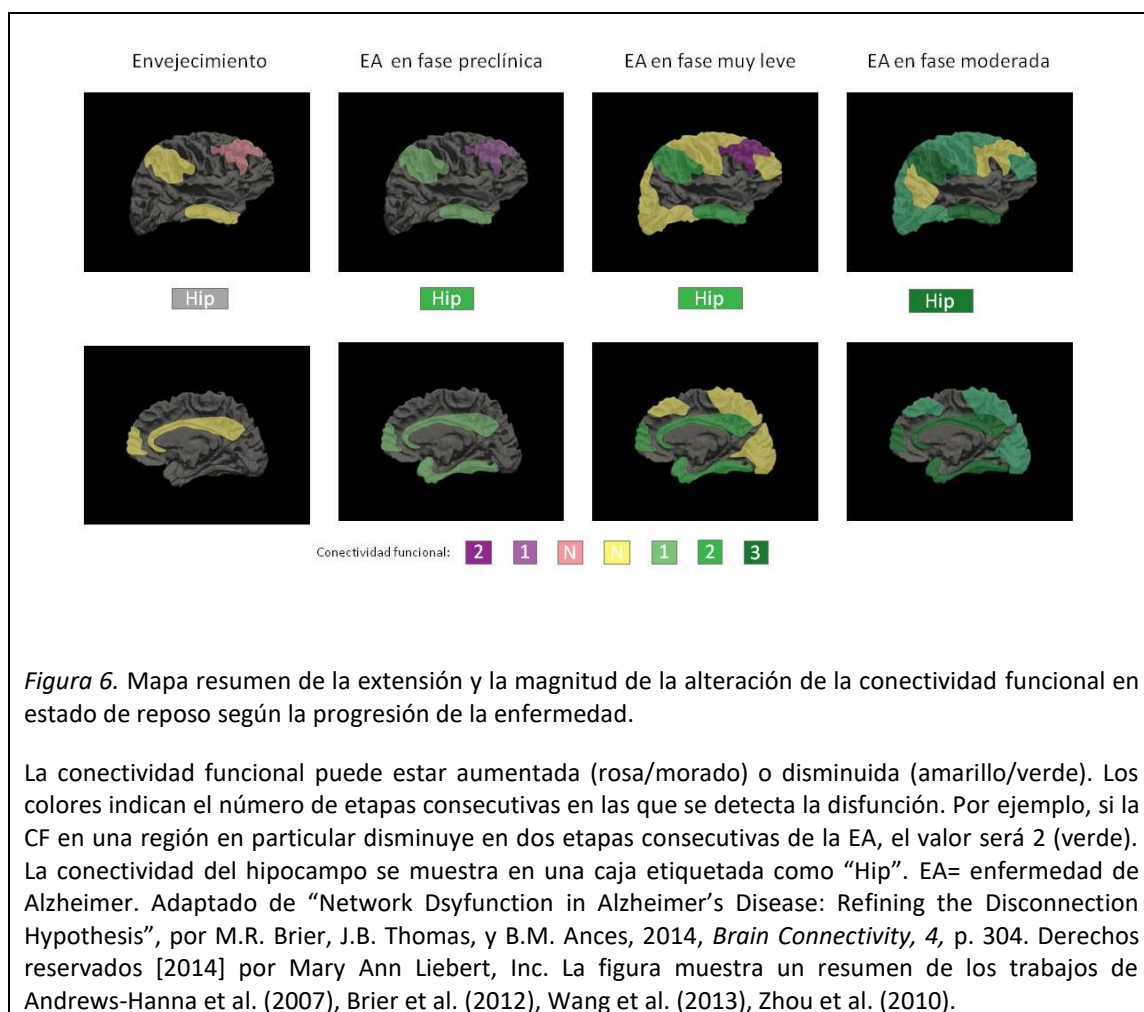
En la EA se producen variaciones en la conectividad cerebral debido a la pérdida de sinapsis y a las modificaciones celulares (Brun, Liu, & Erikson, 1995). Estos cambios producen alteraciones en las redes cerebrales detectables con resonancia magnética funcional (RMf). La RMf permite observar de manera indirecta la activación neuronal a través de una medida que registra la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral basada en el efecto BOLD (*blood oxygen level dependent*) (Maestú Unturbe, Ríos Lago, & Cabestrero Alonso, 2008). Se puede estudiar la activación de las redes neuronales de dos maneras: en estado de reposo o durante la realización de una tarea específica. En los estudios en estado de reposo (RMf-er), simplemente se le pide al sujeto que se quede quieto, con los ojos cerrados o fijados en un punto por un corto periodo de tiempo.

Los hallazgos en RMf-er en personas con EA y DCL son consistentes a través de los distintos estudios (Sheline & Raichle, 2013). Se han evidenciado alteraciones en la conectividad en las redes cerebrales más extensas, incluyendo la red por defecto (*default mode network*, DMN<sup>1</sup>), la red atencional dorsal, la red de control ejecutivo (*executive control network*, ECN<sup>1</sup>), la red de relevancia (*saliency network*, SaN<sup>1</sup>) y la red sensorimotora (Brier et al., 2012). Numerosos estudios en sujetos con EA y DCL han encontrado alteraciones en la DMN (Sheline & Raichle, 2013). La DMN es la primera red cortical que se describió como una red diferenciada que se desactivaba durante la ejecución en una serie de tareas cognitivas (Raichle et al., 2001). El término “default mode” fue acuñado con el fin de reflejar que estas regiones mostraban, relativamente, una mayor activación en ausencia de una actividad cognitiva demandante. Esta red incluye la corteza cingular posterior, el precúneo, la región parietal lateral, la corteza prefrontal medial y el hipocampo. Los primeros estudios encontraron que las personas con EA mostraban una conectividad disminuida respecto a los controles en dichas regiones y observaron que esta menor conectividad en el cíngulo posterior y en el hipocampo estaba en relación con el hipometabolismo encontrado en las mismas regiones en los estudios con PET-FDG (Caroli et al., 2012; Minoshima et al., 1997). Posteriormente, también se observó que los pacientes con EA y con DCL mostraban una menor capacidad para desactivar la DMN al salir del estado de reposo, de tal manera que regiones irrelevantes para el desarrollo de tareas específicas seguían activas (Celone et al., 2006). Los hallazgos encontrados en la DMN en pacientes con EA son convincentes ya que la topografía de la DMN se superpone

---

<sup>1</sup> Para favorecer la redacción, se han mantenido la terminología y las siglas en inglés.

parcialmente con los patrones de depósitos de  $\beta$ A, el hipometabolismo de la glucosa y la disfunción de la red de memoria (Buckner et al., 2005).



En la fase preclínica, también se han detectado alteraciones en la DMN. Personas con rendimientos normales en pruebas cognitivas y con presencia de amiloide en PIB-PET muestran una menor conectividad en la DMN entre las regiones posteriores (precúneo, cíngulo posterior) y las anteriores (cíngulo anterior), y entre el precúneo y el hipocampo (Hedden et al., 2009; Sheline, Raichle, et al., 2010), poniendo de manifiesto que antes de que aparezcan las primeras manifestaciones cognitivas y/o conductuales, la proteína  $\beta$ A puede estar produciendo modificaciones funcionales. Nuestro grupo también ha demostrado que aparecen cambios de conectividad estructural relacionados con la amiloidosis (Tijms et al., 2016). Un menor nivel de  $\beta$ A en LCR se asociaba con una menor densidad de conectividad global y con cambios en valores específicos de conectividad de áreas del lóbulo temporal medial, del precúneo y del giro frontal medial. Estos resultados sugieren que, en personas sin síntomas, la presencia de  $\beta$ A se relaciona con disfunciones en las redes de sustancia gris. La



patología tau también se asocia, de manera independiente del  $\beta$ A, a la aparición de cambios en la activación funcional. Se ha observado que existe una relación significativa entre el nivel de tau en LCR y la disrupción entre la corteza cingular posterior y el lóbulo temporal medial (Wang et al., 2013). Estos estudios sugieren que, durante la fase preclínica de la EA, los cambios neuropatológicos contribuyen a la aparición de una disfunción significativa en la DMN (Brier, Thomas, & Ances, 2014) (ver **Figura 6**).

Otras regiones fuera de la DMN también se alteran en la EA. Se ha observado que la conectividad funcional entre el hipocampo derecho y la corteza prefrontal medial disminuye en pacientes con EA y que la conectividad entre el hipocampo izquierdo y la corteza prefrontal derecha aumenta (Wang et al., 2006). Regiones del lóbulo frontal presentan una conectividad funcional aumentada en pacientes con DCL y en personas con EA preclínica (Mormino et al., 2012; Rosano et al., 2005). Algunos autores han interpretado que esta activación frontal puede deberse a la puesta en marcha de un mecanismo de compensación para minimizar el deterioro cognitivo (Grady et al., 2003). En pacientes con DCL de tipo amnésico, se ha observado que entre la DMN y la red sensorimotora y la visual se evidencia una menor conectividad (Cai et al., 2016). Varios estudios han encontrado que, junto a la menor conectividad en la DMN, también aparece una mayor conectividad de la SaN (Zhou et al., 2010). Esta SaN es extensa y comprende la ínsula anterior, la corteza cingulada anterior dorsal y estructuras subcorticales (la amígdala, el estriado ventral, la sustancia negra y el área tegmental ventral) (Menon, 2015). La SaN tiene una importancia en la identificación e integración de los estímulos endógenos y exógenos más relevantes para la planificación y ejecución del comportamiento. Asimismo, interacciona con la red de control ejecutivo (ECN) y la DMN favoreciendo la alternancia entre la activación de la ECN y la desactivación de la DMN (Sridharan, Levitin, & Menon, 2008).

Además de estos cambios en regiones y redes específicas, se producen modificaciones en medidas de conectividad global cerebral que están vinculadas a la disfunción de nodos en los que confluyen un elevado número de conexiones (“*hubs*”). En pacientes con DCL se han encontrado disrupciones significativas de la conectividad del *hub*<sup>2</sup> cortical característico de la EA localizado en el precúneo y en la corteza cingular posterior. Este mismo hallazgo, en menor intensidad, se ha descrito en sujetos con EA preclínica. En ambas situaciones de DCL y EA preclínica, los valores de conectividad global cerebral y el metabolismo mostraban una

---

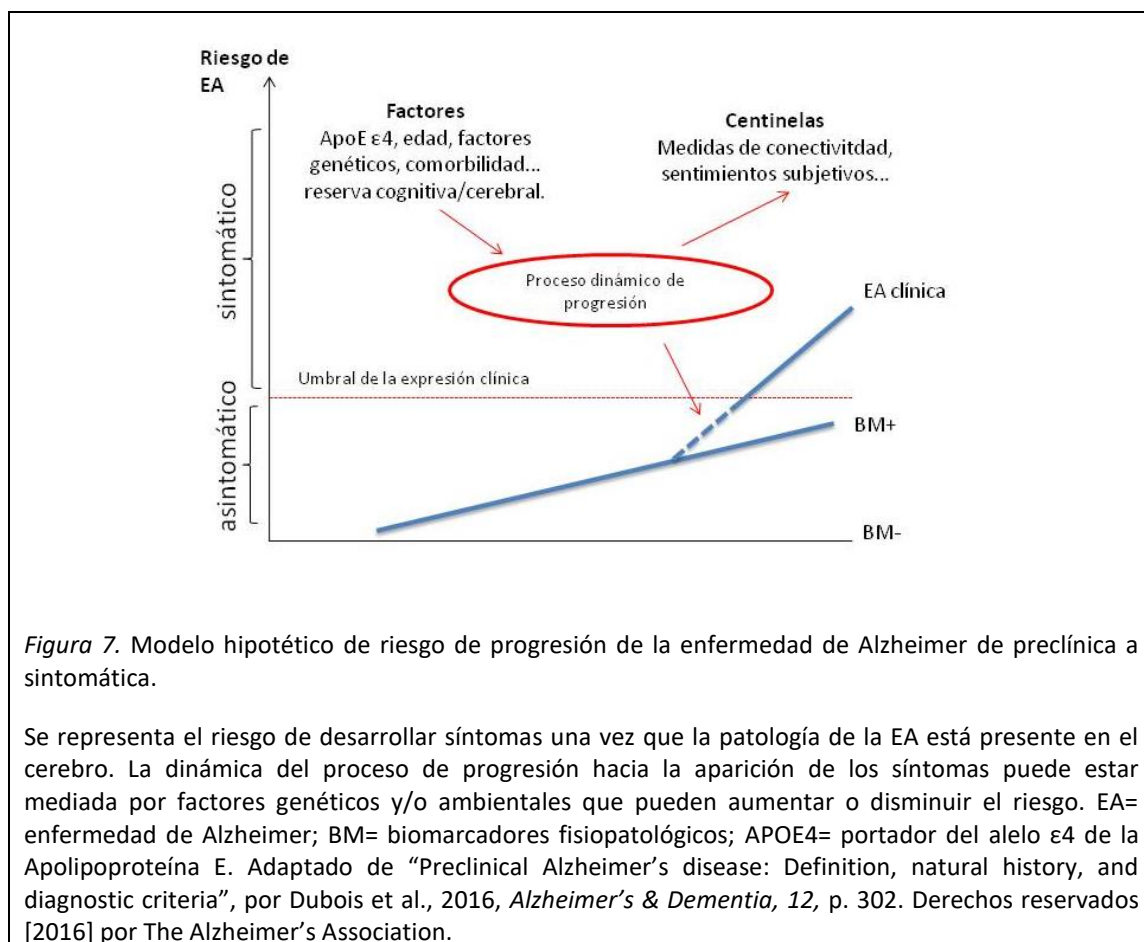
<sup>2</sup> Para favorecer la redacción, se ha mantenido la terminología en inglés.

correlación positiva entre ellos y una correlación negativa con la carga de amiloide en estas áreas (Drzezga et al., 2011). En un trabajo multicéntrico con Magnetoencefalografía en el que se estudió la actividad funcional cerebral en estado de reposo en pacientes con DCL amnésico, se identificaron patrones de hipersincronización entre redes frontoparietales y redes interhemisféricas mediales anteriores (Maestú et al., 2015). Asimismo, un estudio ha sugerido que la aparición de síntomas se relaciona con la disfunción de los *hubs*, no con la interrupción de las redes cerebrales a nivel global (Brier, Thomas, Fagan, et al., 2014).

En personas mayores en riesgo de presentar EA por ser portadoras de APOE4, se ha observado una disminución de conectividad funcional en la DMN (Sheline, Morris, et al., 2010) y un aumento de la conectividad funcional de las regiones frontales de la SaN (Machulda et al., 2011). Incluso en personas jóvenes aparece el mismo patrón (Filippini et al., 2009). Durante la realización de una tarea de reconocimiento de escenas con RMf en universitarios (Shine, Hodgetts, Postans, Lawrence, & Graham, 2015), se observó que los portadores del alelo  $\epsilon 4$  mostraban una mayor activación de la corteza cingular posterior, el precúneo y la corteza retrosplenial que los no portadores. Estos resultados sugieren que la condición de portador del alelo  $\epsilon 4$  puede tener un efecto importante sobre la organización y funcionalidad de las redes neurocognitivas. Igualmente, la historia familiar de EA se ha asociado a una disminución de la conectividad funcional de la DMN en personas asintomáticas (Wang et al., 2012), una mayor activación frontal y temporal durante la fase de codificación de una tarea de memoria y una disminución de la activación en el cíngulo y el tálamo (Bassett et al., 2006).

#### 4 FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El concepto de riesgo puede dar una idea del punto en que una persona se encuentra dentro del proceso del continuo de la EA. Así, la suma de la información aportada por la presencia o ausencia de los factores de riesgo y la positividad o negatividad de los distintos biomarcadores puede dar una aproximación de la posibilidad de que un sujeto desarrolle síntomas y del tiempo y la velocidad con que estos aparezcan (Dubois et al., 2016) (ver **Figura 7**).



A excepción de los casos de EA causados por mutaciones genéticas, los expertos consideran que la EA se desarrolla como resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales (Alzheimer's Association, 2016). Por esta razón, durante años los estudios epidemiológicos se han centrado en investigar los factores de riesgo de la EA, que pueden ser clasificados en factores de riesgo no modificables y factores de riesgo modificables (Otaegui-Arrazola, Amiano, Elbusto, Urduñeta, & Martínez-Lage, 2014) (ver **Tabla 1**).

## 4.1 Factores de riesgo no modificables

Los factores de riesgo claramente establecidos para la EA “esporádica” de comienzo tardío son la edad, tener historia familiar de demencia y ser portador de la Apolipoproteína E  $\epsilon$ 4.

### 4.1.1 Edad

La edad es el principal factor de riesgo de la EA. Todos los estudios epidemiológicos poblacionales han mostrado cómo las cifras de prevalencia ascienden exponencialmente con la edad (de Pedro-Cuesta et al., 2009), y todos los estudios de epidemiología analítica transversales y longitudinales han demostrado que la edad es un factor de riesgo (Solomon, Kivipelto, & Soininen, 2013). Se estima que el 4% de los enfermos de alzhéimer tienen menos de 65 años, el 6% tienen entre 65 y 74 años, el 44% tienen entre 75 y 84 años y el 46% tienen más de 85 años (Hebert, Scherr, Bienias, Bennett, & Evans, 2003).

*Tabla 1.* Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad	Bajo nivel educativo
Historia familiar de demencia	Baja actividad cognitiva y social
Genética	Factores cardiovasculares
Apolipoproteína E $\epsilon$ 4	Hipertensión arterial
Síndrome de Down	Hipercolesterolemia
BIN1, CLU, ABCA7, CR1, PICALM, SORL-1	Diabetes
	Obesidad
	Enfermedades coronarias
	Hábito tabáquico
Sexo femenino	Lesiones cerebrales traumáticas
	Dietas ricas en grasas saturadas y azúcares
	Sedentarismo

*Nota:* BIN1= puente integrador 1; CLU= clusterin; ABCA7= transportador ABC-A7; CR1= receptor del complemento tipo 1; PICALM= proteína de ensamblaje a clatrina; el receptor-1 de sortilina (SORL-1). Adaptado de “Diet, Cognition, and Alzheimer’s Disease: food for thought”, por A. Otaegui-Arazola, P. Amiano, A. Elbusto, E. Urdaneta, P. Martínez-lage, 2014, *European Journal of Nutrition*, 53, p.2. Derechos reservados [2013] por Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

### 4.1.2 Historia familiar de demencia

En las familias en las que ya existen casos, el riesgo de que los descendientes desarrollen demencia es del 20% respecto al 10% de la población general (Loy et al., 2014). Estudios realizados con gemelos sugieren que la herencia representaría hasta el 79% de riesgo de desarrollar EA (Gatz et al., 2006). Tener antecedente de demencia en un familiar de primer grado (madre, padre, hermano, hermana) es uno de los factores de riesgo más significativos junto con la edad avanzada (Fratiglioni, Ahlbom, Viitanen, & Winblad, 1993). El riesgo relativo

(RR) en familiares de primer grado de pacientes con EA, cuya media de edad de inicio de la enfermedad fue de 70 años, es 2.60 (IC 95% [2.1, 3.2],  $p < .001$ ) (Green et al., 2002). Este riesgo es mayor en mujeres con un pariente con EA en primer grado que en hombres (RR: 1.5; IC 95% [1.3, 1.7],  $p < .001$ ). En pacientes con edad de comienzo de EA anterior a los 65 años, el riesgo relativo en sus familiares de primer grado es también de 2.8 (IC 95% [1.5, 5.2]) (van Duijn, Farrer, Cupples, & Hofman, 1993). Quienes tienen más de un familiar de primer grado con EA alcanzan un riesgo incluso mayor (Lautenschlager et al., 1996). La historia familiar representa un riesgo que ejerce un efecto más allá de ser portador de APOE4 (Martinez et al., 1998). Sin embargo, el riesgo asociado a la historia familiar no está aumentado en los familiares de primer grado de pacientes cuya edad de comienzo de la EA fue posterior a los 85 años (Silverman, Smith, Marin, Mohs, & Propper, 2003).

El riesgo está aumentado cuando el antecedente es en un familiar de primer grado, independientemente de que sea paterno o materno (Edland et al., 1996; Ehrenkrantz et al., 1999). Sin embargo, la transmisión materna es más frecuente (Gomez-Tortosa et al., 2007) y tiene probablemente un mayor impacto que la transmisión paterna. Entre los pacientes con un familiar de primer grado afectado, la ratio de madre respecto a padre es aproximadamente de 3:1 y se calcula que la EA de inicio tardío se transmite por vía materna en un 20% de los casos (Mosconi et al., 2010).

La historia familiar, más específicamente la historia familiar materna con edad de comienzo anterior a los 85 años, es un factor de riesgo bien establecido de la EA de comienzo tardío.

#### 4.1.3 Factores genéticos

En relación con las bases genéticas de la EA, se han de distinguir las mutaciones que son causa de la EA genéticamente determinada de los polimorfismos genéticos que entrañan una modificación del riesgo de la EA esporádica.

##### 4.1.3.1 *EA genéticamente determinada*

En la actualidad existen mutaciones en tres genes bien conocidos causantes de la denominada EA familiar: el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA), el gen de la presenilina-1 (PSEN-1) y el gen de la presenilina-2 (PSEN-2) (Bertram, Lill, & Tanzi, 2010). Un 60% de los casos de EA familiar se debe a mutaciones de la PPA, un 15% al gen de PSEN-1 y son raros los casos debidos a la mutación de la PSEN-2 (Raux et al., 2005). En la última revisión de los criterios de la EA en fase preclínica del IWG, se considera que las personas portadoras de una mutación autosómica dominante monogénica no se encuentran en una

situación de riesgo, sino en una fase presintomática dado que hay certeza de que desarrollarán los síntomas clínicos de la enfermedad (Dubois et al., 2016).

#### 4.1.3.2 Factores genéticos de riesgo

Existen diferentes variaciones genéticas que contribuyen al riesgo de desarrollar EA, como son el alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE (APOE4), el puente integrador 1 (BIN1), la clusterina, el transportador ABCA7, el receptor del complemento tipo 1 (CR1), la proteína de ensamblaje a clatrina (PICALM), el receptor-1 de sortilina (SORL-1) y otros (Dong et al., 2017; Loy et al., 2014). Entre ellos, APOE4 es el factor de riesgo genético de mayor peso para la EA esporádica de comienzo tardío.

La APOE es una proteína que regula el transporte del colesterol y que está implicada en el transporte de los lípidos y en la reparación del daño cerebral. De los tres alelos del gen,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$  (con seis posibles genotipos: APOE  $\epsilon 2/2$ , APOE  $\epsilon 2/3$ , APOE  $\epsilon 3/3$ , APOE  $\epsilon 3/4$ , APOE  $\epsilon 4/4$ , APOE  $\epsilon 2/4$ ), APOE  $\epsilon 2$  tiene un efecto protector moderado y APOE4 confiere un riesgo aumentado (Farrer et al., 1997).

La frecuencia de APOE4 es de un 15% en la población general y de un 40% en pacientes con EA (Farrer et al., 1997). En el meta-análisis de Farrer y su equipo sobre estudios clínicos y neuropatológicos que incluía a 5930 pacientes y 8607 controles, se mostró que, comparado con el genotipo APOE  $\epsilon 3/3$ , el riesgo de EA estaba significativamente aumentado en portadores del alelo  $\epsilon 4$  con *odds-ratio* (OR) que van de 2.60 (IC 95% [1.6, 4.0]) en APOE  $\epsilon 2/4$  heterocigóticos, a 3.2 (IC 95% [2.8, 3.8]) en APOE  $\epsilon 3/4$  heterocigóticos, y 14.9 (IC 95% [10.8, 20.6]) en APOE  $\epsilon 4/4$  homocigóticos. Se observó un riesgo disminuido entre los APOE  $\epsilon 2/2$  homocigóticos (OR = 0.6; IC 95% [0.2, 2.0]) y los APOE  $\epsilon 2/3$  heterocigóticos (OR = 0.6; IC 95% [0.5, 0.8]). El efecto del APOE4 se observó en todas las edades desde los 40 hasta los 90 años (Farrer et al., 1997).

Un estudio multicéntrico con 7351 casos y 10132 controles, utilizando el dato de incidencia, mostró que el riesgo de EA estaba significativamente aumentado en portadores de ApoE  $\epsilon 4$ . Mientras el riesgo global a los 85 años era de 11% en varones y de 14% en mujeres, el riesgo en APOE  $\epsilon 4/4$  alcanzaba el 51% en hombres y 60% en mujeres, y para los portadores APOE  $\epsilon 3/4$  era 24% en hombres y 30% en mujeres. El riesgo para hombres (4.8%) y mujeres (6.4%) APOE  $\epsilon 2/2$  y APOE  $\epsilon 2/3$  era menor que en los portadores APOE  $\epsilon 3/3$  (6.8% y 11.9%). En este estudio, APOE  $\epsilon 4$  mostró un efecto significativo para ambos tipos de comienzo de EA, temprano y tardío (comienzo anterior o posterior a 60 años) (Genin et al., 2011).

En resumen, ser portador del alelo  $\epsilon 4$  de la APOE se relaciona con una mayor prevalencia de EA y una edad de inicio de los síntomas menor (Liu, Kanekiyo, Xu, & Bu, 2013). Los pacientes con DCL portadores del alelo  $\epsilon 4$  presentan un riesgo aumentado de progresión a demencia (Elias-Sonnenschein, Viechtbauer, Ramakers, Verhey, & Visser, 2011; Prins et al., 2013).

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento con personas asintomáticas indican que los portadores de la APOE4 muestran una mayor carga de  $\beta A$  (PET-PiB, LCR), pero que ser portador del alelo  $\epsilon 4$  no ejerce un efecto sobre la progresión de la EA preclínica a la clínica. En el estudio *Biomarkers of Cognitive Decline Among Normal Individuals* (BIOCARD), se siguió a un grupo de 222 personas sin deterioro cognitivo cuya media de edad era de 56.9 años (Soldan et al., 2016). En la primera visita, fueron clasificadas según las fases de la EA preclínica (Sperling et al., 2011) y se observó que, entre aquellos clasificados en la fase 2 (AmC- $\beta$ /neurodegeneración), la proporción de portadores del alelo  $\epsilon 4$  era mayor que en los otros grupos. Sin embargo, al realizar el seguimiento, de 11 años de media, se mostró que no había diferencias en la trayectoria cognitiva en función del genotipo APOE. En otro trabajo realizado con datos del BIOCARD y del *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (BLSA), los portadores  $\epsilon 4$  no mostraban una tasa mayor de retención de PiB, ni una disminución mayor de  $\beta A$  en LCR en los seguimientos anuales (Resnick et al., 2015). Igualmente, en un estudio longitudinal realizado en el *Knight Alzheimer's Disease Center* (KADRC) de la Universidad de Washington con biomarcadores de LCR, se encontró que entre los sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$ , el porcentaje de aquellos con biomarcadores positivos de amiloidosis y neurodegeneración era significativamente mayor que entre los no portadores, 47% vs 23% (Vos et al., 2013). En el seguimiento se observó que el riesgo de progresión, definido como cambiar de una puntuación de 0 a  $\geq 0.5$  en la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR), no difería en función del genotipo APOE4. En un trabajo realizado con datos del *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), también se halló que el genotipo APOE4 se relacionaba con un bajo nivel de  $\beta A$  en LCR en la primera visita, pero durante el seguimiento, la interacción entre  $\beta A$  y APOE no se relacionaba de manera significativa con la atrofia en la corteza entorrinal (Desikan et al., 2013). En la misma línea, investigadores del *Mayo Clinic Study of Ageing* (MCSA) realizaron un seguimiento de 2.7 años de media a 564 personas cuya media de edad era de 78 años y observaron que en personas  $\beta A$  positivo ( $\beta A+$ ) el riesgo de presentar DCL no variaba en función del genotipo APOE (Petersen et al., 2016). Estos hallazgos indican que los portadores de la APOE4 se encuentran más avanzados en el continuo de la enfermedad, pero que ser portador del alelo  $\epsilon 4$  no ejerce un efecto sobre la progresión.

#### 4.1.4 Sexo femenino

Está demostrado que ser mujer conlleva un ligero aumento del riesgo de desarrollar EA (OR: 1.50; IC 95% [1.30, 1.70]), que es independiente de la esperanza de vida (Green et al., 2002). Sin embargo, se desconocen las causas de esta diferencia entre ambos sexos. Podría ser debido a variaciones genéticas o biológicas, o incluso a diferencias en el estilo de vida (Carter, Resnick, Mallampalli, & Kalbarczyk, 2012). Investigadores del *Framingham Heart Study* (FHS) sugieren que, dado que la tasa de muerte por enfermedad cardiovascular en hombres menores de 65 años es mayor que en las mujeres, puede ser que aquellos hombres que sobreviven tienen un perfil de riesgo cardiovascular más saludable y, por consiguiente, presentan un riesgo menor de demencia que mujeres de la misma edad (Chene et al., 2015). No obstante, esta y otras hipótesis necesitan ser corroboradas con más estudios.

### 4.2 Factores de riesgo modificables

Existen evidencias que demuestran que la actividad física regular y el control de los factores de riesgo cardiovasculares reducen el riesgo de deterioro cognitivo y de demencia (Ngandu et al., 2014). También se ha evidenciado que un alto nivel de estudios y de actividad intelectual reducen el riesgo de deterioro cognitivo de manera considerable (Baumgart et al., 2015).

#### 4.2.1 Nivel educativo, actividad cognitiva y social

El bajo nivel educativo es uno de los factores de riesgo que de manera más consistente se asocia a demencia por EA (Xu, Tan, et al., 2015). El riesgo relativo de desarrollar demencia por tener un bajo nivel educativo es de 1.80 (IC 95% [1.43, 2.27]) (Small, Silverman, et al., 2006). Algunos autores afirman que los años de educación contribuyen a la reserva cerebral y cognitiva que ayuda a compensar patologías o daños cerebrales como los que ocurren en el desarrollo de la EA (Driscoll et al., 2009; Shi et al., 2009).

Involucrarse en actividades social y cognitivamente estimulantes a lo largo de la vida también puede contribuir a la salud cerebral y, por lo tanto, a reducir el riesgo de EA y otras demencias (Di Marco et al., 2014). Actividades como juegos de mesa, lectura, práctica de un instrumento musical o baile pueden reducir el riesgo de demencia (RR: 0.93; IC 95% [0.90, 0.97]) (Verghese et al., 2003). Por otra parte, se ha observado que las personas que viven solas presentan un mayor riesgo de desarrollar demencia que las que viven acompañadas (RR: 1.5; IC 95% [1.0, 2.1]) (Chen et al., 2011).



La hipótesis de la reserva surge del hecho de que las lesiones cerebrales y la expresión clínica de la EA no tienen una relación directa; una proporción de personas con una carga más o menos importante de PS y ONF no desarrollan la enfermedad (Katzman et al., 1988; Riley, Snowden, Desrosiers, & Markesbery, 2005; Schneider et al., 2009). Esta hipótesis defiende que la expresión clínica de la EA vendría determinada por la capacidad del cerebro de “compensar” la pérdida neuronal y sináptica (Driscoll et al., 2009; Shi et al., 2009). En el modelo de reserva se diferencian dos tipos: la reserva activa o “cognitiva”, y la reserva pasiva o “cerebral” (Stern, 2002). A diferencia de la reserva cerebral, que viene determinada por el sustrato neural (volumen cerebral, la cantidad de sinapsis, las ramificaciones dendríticas...), la reserva cognitiva se relaciona con el uso más eficaz de las redes cerebrales y con el reclutamiento de redes alternativas para mantener el funcionamiento cognitivo a pesar del daño cerebral (Stern, 2006). La educación sería uno de los factores más importantes en la formación de esta reserva cognitiva, aunque otros factores como la actividad cognitiva, la actividad social y la actividad física también contribuirían a su formación (Diaz-Orueta, Buiza-Bueno, & Yanguas-Lezaun, 2010; Meng & D’Arcy, 2012; Xu, Yu, Tan, & Tan, 2015).

#### 4.2.2 Factores cardiovasculares

Los factores cardiovasculares como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo, el hábito tabáquico y las enfermedades coronarias son factores de riesgo para demencia en general, y EA en particular (Barnes & Yaffe, 2011; Kivipelto et al., 2006; Luchsinger et al., 2005; Whitmer, Sidney, Selby, Johnston, & Yaffe, 2005). Tanto es así, que la asociación de patología vascular y neuropatología alzhéimer es el hallazgo patológico más frecuente en las personas con demencia (Ince, 2001; Petrovitch et al., 2005). Es cierto que, en algunos enfermos, la combinación puede ser el resultado de una mera coincidencia de dos patologías de prevalencia alta en estos grupos de edad. También puede ser que la expresión clínica de la EA fuese el resultado de la conjunción de lo vascular y de lo degenerativo a través de mecanismos que van más allá de la simple concomitancia de lesiones neuropatológicas con lesiones vasculares (Zlokovic, 2011). De hecho, se ha demostrado que la presencia de un infarto cerebral modifica la expresión clínica del alzhéimer (Snowdon et al., 1997).

Dentro de los factores cardiovasculares, los más relevantes son la hipertensión, la diabetes y el hábito tabáquico. De hecho, las personas que desarrollan demencia por EA han tenido 15 años antes cifras de tensión arterial (TA) sistólica y diastólica más elevadas que las de aquellos individuos que no la desarrollan (Skoog et al., 1996). Además, las personas con cifras

elevadas de TA tienen más placas de  $\beta$ A y más ONF que las personas no hipertensas (Petrovitch et al., 2000).

Por su parte, el riesgo de EA aumenta tanto en diabéticos que desarrollan la enfermedad en edades adultas tempranas como en diabéticos con inicio más tardío (Xu et al., 2009). Asimismo, la diabetes y la resistencia insulínica se han asociado a atrofia cerebral y a menor conectividad hipocámpica, respectivamente (Kenna et al., 2013; Korf et al., 2007).

El hábito tabáquico, lejos de ser un factor protector como se había apuntado, es un factor de riesgo bien establecido de EA (Barnes & Yaffe, 2011; Luchsinger et al., 2005; Whitmer et al., 2005). En los primeros estudios de casos y controles parecía que el tabaco podría ser beneficioso, pero dichas hipótesis se desmintieron posteriormente con los estudios de cohorte (Cataldo, Prochaska, & Glantz, 2010). De hecho, los resultados de un meta-análisis indican que los fumadores tienen un riesgo 1.79 veces mayor de desarrollar EA que los no fumadores (IC 95% [1.43, 2.23]) (Anstey, von, Salim, & O’Kearney, 2007).

En cuanto a la obesidad, los resultados son contradictorios dado que en algunos estudios se ha encontrado una relación directa entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de desarrollar demencia (Kulmala et al., 2014; Whitmer, Gunderson, Quesenberry Jr., Zhou, & Yaffe, 2007); y en otros se ha hallado lo contrario, a mayor IMC, menor riesgo (Fitzpatrick et al., 2009; Qizilbash et al., 2015). En un estudio longitudinal llevado a cabo en Finlandia encontraron que el efecto difería en función del rango de edad (Tolppanen et al., 2014). Al analizar la relación entre IMC y el riesgo de desarrollar demencia en sujetos con una edad media de 50 años, se evidenció que a mayor IMC, mayor riesgo de desarrollar demencia en el futuro; sin embargo, si se analizaba este mismo dato en personas con 71 años de media, el mayor IMC se asociaba con un menor riesgo de demencia. Además, al observar la trayectoria del IMC a lo largo del tiempo, aquellos en los que el IMC disminuía presentaban un mayor riesgo de desarrollar demencia. Según Batty y su equipo, la pérdida de peso podría ser un síntoma del comienzo de la enfermedad o un reflejo de una nutrición poco óptima (Batty et al., 2016).

Según un meta-análisis y una revisión realizada por Anstey y sus colaboradores, que incluye 34 estudios que analizaron la relación entre el colesterol total y el deterioro cognitivo y la demencia, el RR de desarrollar EA para un adulto con colesterol alto en la etapa media de la vida respecto aquellos con un nivel normal era de 2.14 (IC 95% [1.33, 3.44]) (Anstey, Ashby-Mitchell, & Peters, 2017). De la misma manera, un nivel alto de colesterol total aumentaba el riesgo de presentar DCL y deterioro cognitivo años más tarde. Sin embargo, tener el

colesterol alto no se asociaba con DCL, EA, demencia vascular u otro tipo de demencia o de declinar cognitivo en los mayores de 60 años. Los autores concluyeron que tener colesterol alto en la etapa media de la vida, entre 40 y 60 años, aumentaba el riesgo de EA en etapas posteriores y que se relacionaba con el inicio de la patología de la EA.

#### 4.2.3 Lesiones cerebrales traumáticas

Las lesiones cerebrales traumáticas se asocian a un mayor riesgo de padecer EA y otras demencias (Lye & Shores, 2000). Las lesiones cerebrales traumáticas moderadas (pérdida de conciencia o amnesia postraumática que dura 30 minutos) se relacionan con un riesgo 2.32 veces mayor de padecer EA (IC 95% [1.04, 5.17]), mientras que las lesiones severas (pérdida de conciencia o amnesia postraumática que dura 24 horas) supondrían un riesgo 4.51 veces mayor (IC 95% [1.77, 11.47]) (Plassman et al., 2000). También se ha observado que un traumatismo podría adelantar el inicio de la enfermedad en una persona que ya estuviera predispuesta a ella (Nemetz et al., 1999).

#### 4.2.4 Sedentarismo

La práctica regular de actividad física (AF) ha demostrado ser un factor protector frente al desarrollo de demencia (Kulmala et al., 2014; Small, Silverman, et al., 2006) y, en concreto, de demencia por EA (Scarmeas et al., 2009; Smith et al., 2010). Un meta-análisis basado en 16 estudios epidemiológicos con 3219 sujetos realizados entre 1999 y 2007 concluye que la práctica de AF se asocia a un riesgo 28% menor de padecer EA (RR: 0.72; IC 95% [0.60, 0.86]) (Hamer & Chida, 2009).

#### 4.2.5 Dieta y nutrición

Se ha evidenciado que las carencias nutricionales que pueden ocurrir en personas de edad avanzada afectan significativamente a los procesos de declinar cognitivo asociado al envejecimiento (Lovden, Xu, & Wang, 2013). En la EA, las dietas ricas en grasas saturadas y azúcares se consideran factores de riesgo de demencia (Barberger-Gateau et al., 2002, 2007). Sin embargo, la dieta mediterránea y la ingesta de nutrientes específicos, como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, las vitaminas del grupo B y los antioxidantes, podrían proteger frente a la enfermedad (Huang et al., 2005; Larrieu, Letenneur, Helmer, Dartigues, & Barberger-Gateau, 2004). Si dichos nutrientes protegen contra la demencia por interferir en la etiopatogenia de la EA o por ejercer un efecto general sobre la salud cerebral es algo que aún se desconoce (Otaegui-Arrazola et al., 2014).

### 4.3 Índice de Riesgo de Demencia CAIDE

En el año 2006, Kivipelto y su equipo analizaron los datos del estudio poblacional en Finlandia, *Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia* (CAIDE), para investigar los posibles factores de riesgo de desarrollar demencia (Kivipelto et al., 2006). En dicho estudio se analizó una cohorte de 2293 personas durante un tiempo medio de seguimiento de 20.9 años. En la valoración basal el rango de edad comprendía de los 39 a los 64 años; y en la final, de los 65 a los 80 años. Se recogió información sobre el estado de salud y los antecedentes médicos personales, además de una muestra de sangre para determinar el nivel de colesterol y analizar el genotipo de APOE. También se midió la presión arterial sistólica después de haber permanecido en reposo durante cinco minutos. Se midió el peso y la estatura y se calculó el IMC. Se preguntó sobre la actividad física realizada y se consideró que una persona era activa si realizaba algo de ejercicio en el tiempo de ocio al menos dos veces por semana, e inactiva si realizaba un día o menos. Al cabo de 20 años, se seleccionó una muestra aleatoria de 2000 personas que se sometieron a una evaluación cognitiva. Aquellas que obtuvieron 24 puntos o menos en la prueba MMSE fueron derivadas para valoración clínica. Un total de 61 participantes fueron diagnosticados de demencia según el DSM-IV; y de ellos, 48 cumplían los criterios de enfermedad de Alzheimer según el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-AD-RDA).

Como resultado del análisis estadístico, los factores de riesgo con efecto significativo sobre el riesgo de desarrollar demencia al cabo de 20 años fueron: edad, años de educación, sexo, IMC, presión sanguínea sistólica, colesterol total, nivel de actividad física y genotipo APOE. Se crearon dos modelos de riesgo: el primero sin incluir el genotipo APOE, y el segundo modelo con todas las variables. Según el valor obtenido en cada variable de estudio, a cada sujeto le correspondía una puntuación ponderada, y la suma de todas ellas podía dar como resultado una puntuación entre 0 y 15 (ver **Tabla 2**).

En función de la puntuación total, el modelo permitía predecir en la edad media un porcentaje de probabilidad de desarrollar demencia posteriormente, es decir, permitía predecir el riesgo de desarrollar demencia (ver **Tabla 3**). Dado que en el presente trabajo de tesis doctoral se estudia el genotipo APOE de manera independiente, solo se describe el modelo 1. También se estableció un punto de corte de 9 para el modelo 1 con una sensibilidad del 0.77 y una especificidad del 0.63. El 39% de la población presentaba una puntuación mayor o igual a 9. El índice de riesgo de demencia CAIDE ha sido validado en un

estudio poblacional (n = 9480) de EE.UU. cuyo seguimiento fue de 40 años (Exalto et al., 2014).

Tabla 2. Puntuación ponderada de los factores de riesgo del índice CAIDE

Factor de riesgo	Modelo 1 Puntuación ponderada	Modelo 2 Puntuación ponderada
Edad (años)		
<47	0	0
47-53	3	3
>53	4	5
Educación (años)		
≥10	0	0
7-9	2	3
0-6	3	4
Sexo		
Mujer	0	0
Hombre	1	1
Presión sanguínea sistólica (mm Hg)		
≤140	0	0
>140	2	2
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )		
≤30	0	0
>30	2	2
Colesterol total (mmol/L)		
≤6.5	0	0
>6.5	2	1
Actividad física		
Activo	0	0
Inactivo	1	1
APOE		
No ε4	-	0
ε4	-	2

Nota: CAIDE= Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia; APOE= Apolipoproteína E. Adaptado de "Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study", Kivipelto et al., 2006, *The Lancet Neurology*, 5, p.737. Derechos reservados [2006] por Elsevier.

Tabla 3. Probabilidad de demencia de la muestra CAIDE basada en el modelo 1

Modelo 1		
Puntuación total Rango	Participantes Total/Con demencia (n)	Porcentaje de riesgo (95% IC)
0-5	401/4	1.0 % [0.0 a 2.0]
6-7	270/5	1.9 % [0.2 a 3.5]
8-9	312/13	4.2 % [1.9 a 6.4]
10-11	245/18	7.4 % [4.1 a 10.6]
12-15	122/20	16.4 % [9.7 a 23.1]

Nota: CAIDE= Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia. Adaptado de "Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study", Kivipelto et al., 2006, *The Lancet Neurology*, 5, p.737. Derechos reservados [2006] por Elsevier.

#### 4.4 Factores de riesgo y disminución de la incidencia de la EA

En los últimos cinco años, diversos estudios de cohortes basados en poblaciones europeas han aportado evidencias de que la incidencia de demencia ha disminuido en los últimos 20 años (Satizabal et al., 2016; Schrijvers et al., 2012; Wu et al., 2016). Resultados del *Cognitive Function and Ageing Study* de Reino Unido indican que la incidencia de demencia ha disminuido un 20% (IC 95% [0, 40]) en la población mayor de 65 años y principalmente en hombres (Matthews et al., 2016). Igualmente, investigadores de Estados Unidos han encontrado que la prevalencia de demencia ha disminuido un 2.8% como valor absoluto, y un 24% como valor relativo entre el año 2000 y 2012 en personas mayores de 65 años (Langa et al., 2016). Los resultados de este trabajo sugieren que una mejor educación y un mayor nivel socioeconómico se relacionan con un riesgo menor de demencia. Por el contrario, una edad avanzada, un estatus socioeconómico menor, tener antecedente de ictus y de diabetes aumentan el riesgo de presentar demencia.

Diversas modificaciones en la demografía, en el estilo de vida, en los factores de riesgo vascular, en los métodos diagnósticos y una mayor atención a la investigación poblacional han podido contribuir a este cambio de tendencia (Scheltens et al., 2016). En la misma línea, Langa y su equipo explicaban que la disminución de la incidencia sustenta la hipótesis de la reserva cognitiva que señala que la educación y la estimulación cognitiva temprana pueden contribuir a aumentar la resiliencia del cerebro. También añadían que las personas con mayor nivel educativo tienen hábitos de vida más saludables, trabajos más estimulantes y mejores cuidados sanitarios, y que todo ello podría influir en la disminución del riesgo de demencia (Langa et al., 2016).

## 5 COGNICIÓN DE LAS PERSONAS EN RIESGO Y EN LA EA PRECLÍNICA

Apenas se conoce si las personas con un riesgo aumentado de desarrollar EA presentan un perfil cognitivo específico o si desde el inicio del continuo de la EA pueden aparecer los primeros cambios cognitivos. Diversos estudios han explorado si tener antecedente familiar de demencia o ser portador de alelo  $\epsilon 4$  pueden ejercer algún efecto sobre la cognición antes de la aparición de los primeros síntomas. Por otro lado, son casi inexistentes los estudios que hayan analizado la relación entre presentar un mayor riesgo de desarrollar demencia según el índice CAIDE y el estado cognitivo. Y cada vez son más los equipos que investigan la posible existencia de un patrón cognitivo característico de las personas que se hallan en la fase preclínica de la EA.

### 5.1 Historia familiar de demencia y cognición

El antecedente familiar de EA, principalmente en un familiar de primer grado, es un factor de riesgo de demencia en personas de edad avanzada (Fratiglioni et al., 1993; Huang, Qiu, von, Winblad, & Fratiglioni, 2004). Llamativamente, son pocos los estudios que han explorado el posible efecto de la historia familiar como factor de riesgo sobre la cognición. Hay una interrelación entre la historia familiar y ser portador del alelo  $\epsilon 4$  (Huang et al., 2004), por lo que muchos trabajos examinan ambos factores conjuntamente.

#### 5.1.1 Estudios transversales

En el único estudio realizado en niños (de 11 a 16 años), aquellos con historia de EA en la familia -valorada a través de un cuestionario demográfico sobre antecedente familiar de EA o de problemas de memoria- y que además eran portadores del alelo  $\epsilon 4$ , obtuvieron menores puntuaciones que los niños sin ninguno de los factores de riesgo en pruebas de lectura, lenguaje y en la copia de una figura compleja (Bloss, Delis, Salmon, & Bondi, 2008). En el estudio de prevención de EA de Wisconsin (*Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention, WRAP*) en el que se tenían en cuenta los informes de las autopsias y los informes médicos de los padres para considerar la presencia de antecedente familiar en los hijos (de 36 a 68 años), no se encontraron diferencias en cognición salvo en la ejecución de una prueba de memoria (RAVLT). Los descendientes de pacientes con demencia obtenían puntuaciones significativamente menores en los primeros ensayos de aprendizaje de la lista de palabras, pero no en la puntuación total. Si además de tener antecedente familiar de EA, eran portadores del alelo  $\epsilon 4$ , el rendimiento en la prueba de cubos del WAIS era significativamente más bajo (Sager, Hermann, & La Rue, 2005). En este estudio, además del

antecedente familiar y del genotipo APOE, se recogió información sobre la ocupación, la educación y la actividad intelectual en el tiempo de ocio. Al analizar todos los factores de manera conjunta, se vio que la variable que explicaba la mayor parte de la varianza de los diversos dominios cognitivos era la actividad en el tiempo de ocio más que ambos factores de riesgo (Jonaitis et al., 2013). Otro estudio transversal en sujetos de 40 a 65 años tampoco mostró diferencias significativas al comparar el número total de palabras recordadas en el aprendizaje de una lista; sin embargo, sí se hallaron diferencias en las estrategias de aprendizaje empleadas. El grupo de sujetos con historia familiar de EA codificaba un mayor número de palabras del final de la lista –efecto de recencia– que del principio de la lista –efecto de primacía– (La Rue et al., 2008). En un trabajo publicado recientemente con personas entre 40 y 60 años se ha observado que aquellos con historia familiar de demencia ( $n = 34$ ) obtuvieron puntuaciones menores en un test perceptivo de detección de diferencias (“*oddity detection*”) con estímulos Greeble (figuras desconocidas) (Mason et al., 2017). Por el contrario, al mostrar fotos de caras, escenas y objetos familiares, los rendimientos fueron similares. Cabe mencionar que la proporción de sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  en el grupo con historia familiar fue mayor que en el grupo sin antecedente familiar; sin embargo, al comparar el rendimiento en esta prueba entre individuos portadores y no portadores, no se observaron diferencias.

En estudios realizados en personas mayores de 60 años, sí se encontraron diferencias en las puntuaciones totales en memoria. Los sujetos con antecedente familiar de EA rendían más bajo que los que no lo tenían en cognición global (MMSE) (Ercoli, Siddarth, Harrison, Jimenez, & Jarvik, 2005) y en memoria verbal (recuerdo de historias), así como en medidas quimiosensoriales, medidas de detección olfativa de alcohol fenético, memoria olfativa y memoria gustativa (Schiffman, Graham, Sattely-Miller, Zervakis, & Welsh-Bohmer, 2002). En este último estudio, se observó que el riesgo familiar no estaba relacionado con ser portador de APOE4. Más adelante, en el año 2012, Donix y colaboradores aplicaron una extensa batería de test neuropsicológicos en una muestra de 72 personas que les permitió crear índices de velocidad de procesamiento, de función ejecutiva, de codificación de información y de recuerdo demorado (Donix, Ercoli, et al., 2012). En la visita basal, los autores encontraron que los sujetos con una media de edad de  $62 \pm 9$  años y con historia familiar de EA, definida como tener al menos un familiar de primer grado diagnosticado de EA, obtuvieron peores rendimientos en los cuatro índices cognitivos evaluados. Las puntuaciones de ambos grupos de sujetos se encontraban dentro del rango de normalidad, pero el rendimiento de los sujetos con antecedente familiar era significativamente más bajo. A pesar



de los resultados hallados, los autores señalan que hubo dos variables que pudieron influir en tal diferencia y que no se tuvieron en consideración: la desigualdad del porcentaje de mujeres y la proporción de portadores de APOE entre ambos grupos. En el estudio de Framingham sobre una cohorte de 717 sujetos con una media de edad de  $59 \pm 8$  años en el que sí se tuvo en cuenta el genotipado APOE, se observó que dentro de los portadores del alelo  $\epsilon 4$ , quienes tenían antecedente familiar de demencia rendían peor en pruebas de memoria verbal y visual (DeBette et al., 2009). En la estratificación por antecedente materno o paterno, las diferencias se mantenían solo en los hijos con antecedente materno.

La mayoría de los resultados publicados hasta el momento parecen indicar que la historia familiar de demencia no está relacionada con peores rendimientos en pruebas cognitivas en menores de 65 años. En estos grupos de edad únicamente se detectan diferencias en las estrategias de aprendizaje, y no en todos los estudios, y en una prueba compleja de discriminación visual. De todas formas, son escasos los estudios realizados en personas menores de 65 años que analicen otros factores de riesgo como APOE y realicen una valoración cognitiva exhaustiva. Sin embargo, en los portadores del alelo  $\epsilon 4$  y/o mayores de 65 años, sí puede haber un efecto de la historia familiar en la cognición.

### 5.1.2 Estudios longitudinales

Hayden y sus colaboradores (2009) siguieron a una cohorte de 2957 sujetos mayores de 65 años de *The Cache County Study* y valoraron, mediante la prueba MMSE, el grado de deterioro cognitivo a los tres y siete años sin encontrar diferencias entre los sujetos con y sin antecedente familiar de EA (Hayden et al., 2009). De la misma manera, en el seguimiento longitudinal del estudio de Donix y su equipo (2012), la presencia de historia familiar no influyó en el grado de declive cognitivo al cabo de dos años. En una investigación llevada a cabo con hijos de pacientes con EA, se realizó una valoración inicial cuando tenían 41.5 años de media y se repitió la batería neuropsicológica 20 años después (Donix, Ercoli, et al., 2012). De todas las pruebas realizadas, solo se encontró una disminución significativa en la prueba de clave de números del WAIS. Se analizó la influencia de tres posibles factores relacionados con el riesgo, la presencia del alelo  $\epsilon 4$ , la edad de inicio de la enfermedad del padre o de la madre ( $\leq 65$  años) y la presencia de EA en más familiares de primer y segundo grado, sin encontrarse efecto alguno en la cognición a lo largo del tiempo (Jarvik et al., 2005). En el seguimiento longitudinal, al cabo de seis años y medio, de la cohorte de Framingham desaparecía la asociación hallada en la visita basal entre ser portador de APOE4, tener antecedente familiar y el rendimiento en memoria, pero se observó que los sujetos con

historia familiar de demencia empeoraban más en función ejecutiva (TMTB-TMTA) que las personas sin antecedente. En la memoria y la capacidad de abstracción no se encontraron diferencias con el paso del tiempo (Debette et al., 2009). En el seguimiento longitudinal del estudio WRAP, se observó que todos los sujetos mejoraban al cabo de seis años por el efecto de la práctica en todos los dominios cognitivos evaluados; sin embargo, en memoria de trabajo y en velocidad y flexibilidad, estos efectos se atenuaban en el grupo de personas con antecedente familiar (Jonaitis et al., 2015).

La disparidad de resultados hallados en estos trabajos puede deberse a las diferencias en el tiempo de seguimiento, las pruebas cognitivas empleadas o los distintos rangos de edad estudiados. Lo que sí ponen de manifiesto estos estudios longitudinales es que los cambios en cognición relacionados con los factores de riesgo de la EA pueden darse en dominios cognitivos diferentes a la memoria, como son la función ejecutiva o la velocidad de procesamiento.

## **5.2 Presencia de la apolipoproteína $\epsilon 4$ y cognición**

A diferencia de lo que ocurre en el caso del antecedente familiar, son numerosos los estudios publicados sobre APOE4 y la cognición en diferentes etapas de la vida.

### **5.2.1 Estudios transversales**

En los estudios realizados en edad infantil, se han encontrado resultados diversos. Alexander y sus colaboradores (2007) no evidenciaron diferencias en memoria de trabajo visual, fluencia verbal y función ejecutiva entre los portadores de diferentes genotipos de APOE (portadores del alelo  $\epsilon 2$  vs portadores del alelo  $\epsilon 4$  vs genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$  de 6 a 15 años)(Alexander et al., 2007). En un estudio similar realizado con niños y niñas de 11 a 16 años se observó que entre los portadores del alelo  $\epsilon 2$ , había una mayor prevalencia de zurdos y que rendían peor en la copia de una figura compleja que los portadores de los alelos  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . En el resto de las capacidades estudiadas, lenguaje, lectura, deletreo y matemáticas no se hallaron diferencias (Bloss, Delis, Salmon, & Bondi, 2010). Al estratificar por sexo, otro grupo de investigadores observó que las niñas no portadoras del alelo  $\epsilon 4$  obtenían mejores rendimientos en memoria visual que las niñas portadoras y los niños no portadores. En el resto de las funciones evaluadas (atención, función ejecutiva y razonamiento) las puntuaciones no diferían (Acevedo, Piper, Craytor, Benice, & Raber, 2010).

En la mayoría de los estudios publicados con jóvenes en torno a los 20 años de edad, no se han encontrado diferencias en función del genotipo APOE (Alexander et al., 2007; Bunce, Anstey, Burns, Christensen, & Easteal, 2011; Jorm et al., 2007; Nilsson et al., 2006) excepto en el estudio con RMf de Mondadori y sus colaboradores (2007), en el que se comparó el rendimiento obtenido en una tarea experimental de aprendizaje de caras y profesiones y el patrón de activación cerebral entre los portadores y los no portadores (Mondadori et al., 2007). Los portadores del alelo  $\epsilon 4$  rendían mejor en la tarea de memoria y mostraban una menor activación de las áreas relacionadas con la función mnésica. Los autores interpretaron este hallazgo como un uso más eficiente de las redes neuronales en los portadores del alelo  $\epsilon 4$ .

Gran parte de los estudios publicados en adultos hasta los 65 años de edad han obtenido resultados que evidencian un peor rendimiento de los portadores respecto a los no portadores en las pruebas cognitivas. Se han observado puntuaciones más bajas en atención espacial, memoria de trabajo (Greenwood, Lambert, Sunderland, & Parasuraman, 2005), atención dividida, fluencia verbal (Rosen et al., 2005; Rosen, Bergeson, Putnam, Harwell, & Sunderland, 2002), memoria verbal (Levy et al., 2004) y memoria visual asociativa (Adamson et al., 2010). Al estratificar según el genotipo, Levy y sus colaboradores (2004) observaron que las diferencias halladas en memoria en los 61 portadores respecto a los 115 no portadores se explicaban parcialmente por un subgrupo de diez portadores homocigóticos del alelo  $\epsilon 4$  (Levy et al., 2004). De la misma manera, en un estudio poblacional llevado a cabo en Groningen con portadores homocigóticos ( $n = 101$ ), el rendimiento obtenido en el test de fluencia de diseños era menor que en los portadores heterocigóticos ( $n = 1065$ ) y los no portadores ( $n = 2689$ ) (Izaks et al., 2011). En el estudio de la cohorte *Erasmus Rucphen Family* de Róterdam con 2208 sujetos (Liu et al., 2010), se encontró un efecto de la interacción entre el genotipo APOE y la edad sobre el rendimiento obtenido en el aprendizaje de una lista de palabras (AVLT). En el caso de los portadores homocigóticos, el efecto comenzaba en torno a los 40 años y en los portadores heterocigóticos, a los 60 años. Al estratificar la muestra en dos grupos en función de la edad, en los menores de 50 años no se halló ningún efecto del genotipo APOE sobre la cognición; por el contrario, en los mayores de 50 años, los portadores rendían peor que los no portadores en varios índices de la prueba AVLT pero no en las pruebas de función ejecutiva. En otro estudio en el que estratificaban la muestra en el mismo rango de edad, también se observaba que en los menores de 50 años no se hallaba ningún efecto del genotipo APOE sobre un índice de memoria verbal y una tarea de memoria

en las actividades de la vida diaria y, sin embargo, en los mayores de 50 años sí había un efecto del genotipo APOE4 sobre dichas puntuaciones (Bailey et al., 2015).

En otras investigaciones no se ha mostrado ningún efecto del genotipo APOE sobre la cognición (Bunce et al., 2011; Jonaitis et al., 2013, 2015; Jorm et al., 2007). En la visita basal del estudio longitudinal de la cohorte de Arizona (*the Arizona APOE cohort*), se comparó el rendimiento obtenido en una extensa batería de pruebas neuropsicológicas entre portadores homocigóticos (n = 71), portadores heterocigóticos (n = 194) y no portadores (n = 356) sin que se encontraran diferencias (Caselli et al., 2014). Así mismo, Wishart y colaboradores (2006) tampoco observaron diferencias entre ambos grupos en las pruebas neuropsicológicas y en una tarea de RMf tipo n-back; sin embargo, los portadores sí mostraron una mayor actividad cerebral en las regiones prefrontal medial, prefrontal dorsolateral y parietal bilateral que los no portadores (Wishart et al., 2006). Este resultado se contrapone al hallado por Mondadori y su equipo en el que los portadores mostraban una menor activación; sin embargo, el tipo de tarea y las correspondientes áreas implicadas son diferentes así como el rango de edad de la muestra de estudio (Mondadori et al., 2007). En el estudio de Wishart los sujetos tenían una media de edad de 69 años y en el de Mondadori de 23 años.

Son pocos los estudios transversales en los que se ha observado un mejor rendimiento de los portadores respecto a los no portadores en menores de 65 años. En un estudio con 56 personas entre los 51 y los 65 años de edad, los portadores del alelo  $\epsilon 4$  mostraron un rendimiento superior en fluencia verbal semántica y fonética que los portadores del alelo  $\epsilon 3$  una vez que los portadores del alelo  $\epsilon 2$  habían sido excluidos (Alexander et al., 2007). Nilsson y colaboradores (2006) compararon a los portadores homocigóticos, los heterocigóticos y los no portadores en dos rangos de edad, de 55 a 65 años (n = 601), y de 70 a 85 años (n = 414) pertenecientes a la cohorte de un estudio prospectivo llamado *Betula Study* (Nilsson et al., 2006). En el primer grupo, los portadores homocigóticos  $\epsilon 4/\epsilon 4$  obtuvieron en memoria episódica un rendimiento superior a los no portadores. Sin embargo, en los mayores de 70 años se observó un efecto significativo de dosis alélica. El grupo con el genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$  rindió mejor que los portadores del genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , que a su vez rindieron mejor que el genotipo  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . Cabe resaltar que para llevar a cabo este análisis se excluyó a todos los sujetos que desarrollaron demencia en 15 años.

En el resto de los estudios transversales en mayores de 65 años, los resultados siguen siendo contradictorios. En la mayoría no se encontraron diferencias entre portadores y no portadores (Donix, Ercoli, et al., 2012; Foster et al., 2013; Kim et al., 2002; Small et al., 2000).

En el estudio de Duchek, Balota y Cortese (2006) tampoco se observaron diferencias en el grupo de 65 a 78 años; sin embargo, en el grupo de 80 a 93 años, los portadores ( $n = 3$ ) rendían mejor en una tarea de memoria prospectiva respecto a los no portadores ( $n = 10$ ) (Duchek, Balota, & Cortese, 2006). En otros estudios no se encontraron diferencias en pruebas de memoria episódica, pero los portadores rindieron peor en pruebas que miden el control de la inhibición (Wetter et al., 2005), en tareas informatizadas de coordinación visuomotora (Mollica et al., 2015) y de memoria de trabajo (Reinvang, Winjevoll, Rootwelt, & Espeseth, 2010). En otros estudios en los que ser portador del alelo  $\epsilon 4$  se asociaba a un peor rendimiento en estas edades, no se habían excluido los pacientes con deterioro cognitivo (Duchek et al., 2006; Foster et al., 2013).

Lineweaver y sus colaboradores (2014) han mostrado que las personas que conocen su estatus de portador del alelo  $\epsilon 4$  tienden a juzgar peor su memoria y a rendir peor en las pruebas cognitivas que los portadores APOE4 que no lo conocen (Lineweaver, Bondi, Galasko, & Salmon, 2014).

La mayor parte de los estudios transversales publicados en personas sin deterioro cognitivo portadoras del alelo  $\epsilon 4$  han hallado, bien un efecto negativo sobre la cognición, o bien ningún efecto (ver **Figura 8**). Son pocos los estudios que han encontrado un mayor rendimiento cognitivo en los portadores. Sin embargo, los autores de dichas investigaciones plantean la necesidad de realizar estudios que exploren la relación entre el genotipo APOE y la cognición en sujetos que además de que no presenten deterioro, se tenga la certeza de que no tienen una EA. Lo que sí parece quedar claro es que ser portador del alelo  $\epsilon 4$  juega un papel en la cognición en las diferentes etapas vitales, aunque siga sin estar claro en qué dirección. Las tareas en las que se han encontrado diferencias están relacionadas con procesos cognitivos diversos, memoria episódica (visual asociativa, verbal), atención (dividida, espacial), memoria de trabajo, coordinación visuomotora, capacidad constructiva y función ejecutiva (fluidez verbal y de diseños).

### 5.2.2 Estudios longitudinales

En uno de los pocos estudios realizados en edades tempranas, Wright y sus colaboradores (2003) realizaron un seguimiento de dos años a una muestra de 311 recién nacidos con la escala de desarrollo psicomotor de Bayley (Wright et al., 2003). Se observó que ser portador del alelo  $\epsilon 4$  se relacionaba con puntuaciones más altas en dicha escala.

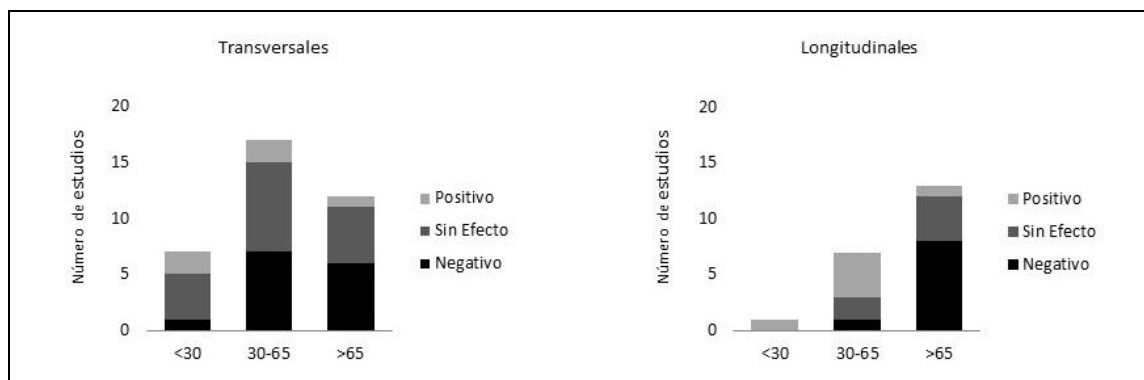


Figura 8. Número de estudios publicados sobre la relación entre ser portador de APOE4 y la cognición estratificado por rangos de edad.

El primer rango es de sujetos menores de 30 años (<30), el segundo es de 30 a 65 años de edad (30<) y el tercero de mayores de 65 años (>65). Positivo: estudios en los que ser portador de APOE4 se relacionaba con un efecto positivo sobre la cognición; sin efecto: no se encontraba ninguna relación entre ser portador de APOE4 y la cognición; negativo: estudios en los que ser portador de APOE4 se relacionaba con un efecto negativo sobre la cognición.

En el estudio longitudinal de la cohorte de Arizona de 60 años de media de edad, se encontró un efecto de dosis alélica  $\epsilon 4$  en un índice combinado de memoria verbal y visual (Caselli et al., 2014). A los seis años de seguimiento de media, las puntuaciones disminuían en mayor grado en los portadores homocigóticos ( $n = 71$ ) que en los portadores heterocigóticos ( $n = 194$ ) y a su vez, más en estos que en los no portadores ( $n = 356$ ). Y, además, se observó un resultado similar al hallado en la cohorte de Róterdam: el declive cognitivo comenzaba antes en función del genotipo APOE (Liu et al., 2010). En los no portadores comenzaba a los 70 años, mientras que en los portadores heterocigóticos a los 60, y en los portadores homocigóticos se iniciaba a los 50 años de edad (Caselli et al., 2009). En esta misma cohorte, se encontró que los portadores homocigóticos mostraban una mayor disminución de las puntuaciones en una tarea de aritmética con una gran carga de la memoria de trabajo que los no portadores (Caselli, Dueck, Locke, Hoffman-Snyder, et al., 2011).

Greenwood y su equipo (2014) siguieron a una muestra de 99 sujetos de 40 a 59 años durante tres años y observaron un aumento del rendimiento en los portadores en una tarea experimental de memoria de trabajo (Greenwood, Espeseth, Lin, Reinvang, & Parasuraman, 2014). Sin embargo, al estudiar a un grupo de mayor edad, 46 portadores de 60 a 83 años, sí se evidenció una mayor disminución del rendimiento en la tarea experimental y en la batería de memoria de Wechsler. Para los autores de este trabajo estos resultados sugerirían que los portadores más jóvenes presentaban un fenotipo cognitivo específico capaz de beneficiarse de la experiencia y que en los portadores de mayor edad se podría considerar la presencia de personas con EA prodrómica como responsable del hallazgo. En otro estudio realizado con

una muestra de 375 personas, estratificada en mayores y menores de 57 años, se encontraron resultados similares. Ser portador del alelo  $\epsilon 4$  estaba asociado con un aumento del rendimiento en una prueba de memoria verbal en el grupo más joven durante los cuatro años de seguimiento; mientras que, en el grupo de mayores de 57 años ser portador estaba relacionado con una disminución en la tarea de memoria de trabajo (Jochemsen, Muller, van der Graaf, & Geerlings, 2012). En un trabajo anterior, en el año 2002, se estudió si existía alguna relación entre ser portador del alelo  $\epsilon 4$  y el nivel de inteligencia también en dos rangos de edad, de 46 a 69 años y de 70 a 80 años, sin que se encontrara relación alguna (Pendleton et al., 2002). En otros estudios realizados en mayores de 70 años se ha observado que los portadores muestran un mayor declive en el MMSE, en memoria verbal (Riley et al., 2000), en memoria episódica y semántica, en velocidad de procesamiento (Wilson, Bienias, Berry-Kravis, Evans, & Bennett, 2002) y en función ejecutiva (Nilsson et al., 2006). Solo se encontró aumento del rendimiento en memoria episódica en los mayores de 70 años portadores del alelo  $\epsilon 2$  (Wilson et al., 2002).

Al igual que en los estudios transversales, también hay estudios longitudinales que no han encontrado diferencias entre portadores del alelo  $\epsilon 4$  y no portadores. El estudio de Debette y colaboradores (2009), no mostró diferencias en la visita basal, ni en el seguimiento longitudinal entre ambos grupos en memoria y función ejecutiva (Debette et al., 2009). En otro estudio llevado a cabo en 626 sujetos mayores de 65 años en el que los portadores tenían peores rendimientos en la visita basal, ninguno de los dos grupos mostró cambios en el seguimiento longitudinal (Winnock et al., 2002). En el estudio de Knight y su equipo (2014), las diferencias observadas en la visita basal entre los portadores y los no portadores desaparecieron al excluir a los participantes que desarrollaron demencia en el seguimiento longitudinal (Knight et al., 2014).

Los estudios longitudinales revisados (ver **Figura 8**) parecen indicar que existe una interacción entre el genotipo APOE y la edad que modifica el curso del declive cognitivo asociado al envejecimiento. Algunas de las investigaciones publicadas hasta el momento muestran que en mayores de 70 años ser portador del alelo  $\epsilon 4$  tiene un efecto mayor sobre la cognición que en edades más tempranas. Hay un efecto aparentemente bifásico del estatus APOE según el cual habría un efecto beneficioso en edades medias de la vida en los portadores de APOE4 en pruebas de memoria episódica y en tareas de memoria de trabajo. En edades más avanzadas, a partir de los 65 o 70 años, los portadores estarían en desventaja con rendimientos inferiores en pruebas de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y medidas de cognición global. Este efecto peyorativo en los mayores podría

deberse o no al inicio de un estado patológico, no biológico, asociado a la EA. Dicho en otras palabras, estos resultados en personas mayores pueden estar influenciados por la presencia de personas con EA incipiente en el grupo de portadoras del alelo  $\epsilon 4$ . Los estudios realizados con biomarcadores podrán arrojar luz para resolver esta cuestión.

### 5.3 Situación de riesgo, EA en fase preclínica y cognición

Tal y como se ha comentado, aunque parece importante tener en cuenta la presencia de una EA en fase preclínica a la hora de evaluar el perfil cognitivo de las personas asintomáticas en situación de riesgo, apenas existen trabajos que tengan en cuenta esta circunstancia. No obstante, algunos estudios han analizado el posible efecto de la relación entre el genotipo APOE, la historia familiar y la presencia de depósitos de  $\beta A$  sobre la cognición.

En el seguimiento longitudinal de la cohorte WRAP, se realizó un subestudio de neuroimagen con PET-PiB a 122 personas. Se separó la muestra en dos grupos en función de la evolución en las puntuaciones obtenidas en la lista de palabras RAVLT en las 3 evaluaciones de seguimiento. Se diferenció entre los que empeoraron 1.5 desviaciones estándar en el aprendizaje total y/o en el recuerdo demorado de los que no cambiaron más de 1 desviación estándar. Una vez establecidos los dos grupos, se estudió la asociación con la cantidad de patología amiloide y los factores de riesgo (historia familiar, ser portador del alelo  $\epsilon 4$ ). Los resultados indicaron que los sujetos que empeoraban en puntuaciones de memoria no se diferenciaban de los estables en la cantidad de  $\beta A$ , ni en el genotipo APOE o el antecedente familiar. Lo que sí se observó fue que a mayor edad, había mayor cantidad de  $\beta A$ , y que el sexo femenino estaba relacionado con una mayor cantidad de  $\beta A$  (Okonkwo et al., 2014). En otro estudio posterior del mismo equipo de investigación, se clasificó a los sujetos según otro criterio psicométrico (Clark et al., 2016). En un grupo se incluyó a los sujetos con DCL ( $n = 28$ ) definido como, o bien haber obtenido una puntuación menor de 1.5 desviaciones estándar en dos pruebas de un mismo dominio cognitivo o bien, en una sola prueba, pero de todos los dominios evaluados (aprendizaje, recuerdo demorado y función ejecutiva). El otro grupo estaba formado por el resto de los sujetos con cognición normal ( $n = 156$ ). Los análisis indicaron que el nivel de  $\beta A$  y el genotipo APOE no estaban significativamente asociados con el estatus cognitivo, DCL vs normal. Sin embargo, al agrupar toda la muestra, se halló una relación significativa entre la variable de interacción de  $\beta A$ , APOE y el tiempo transcurrido desde la visita basal y la trayectoria de los índices cognitivos, aprendizaje, recuerdo demorado y función ejecutiva en el seguimiento longitudinal. Así mismo, al estratificar la muestra según el genotipo, los portadores del alelo  $\epsilon 4$  mostraron una mayor cantidad de  $\beta A$



que los no portadores. A la luz de los resultados, parece que la estratificación en función del rendimiento cognitivo no aportaba información sobre la relación con los factores de riesgo y la amiloidosis. Lo que sí se evidenciaba era un efecto sobre la cognición si se estudiaba la interacción entre ambas variables (APOE4,  $\beta$ A).

En el *Rush Religious Orders Study (RROS)* se encontraron resultados en la misma dirección. Se estudió la cognición de los participantes que fallecieron sin presentar deterioro cognitivo ( $n = 106$ ), la edad media de deceso fue de 82.42 años (Mufson et al., 2016). Una vez realizada la autopsia, se les clasificó en función de los estadios de Braak (Braak et al., 2006; Braak & Braak, 1991) y del genotipo APOE y se analizó la trayectoria en tres índices cognitivos de memoria, función ejecutiva y cognición global. Se observó que el cambio en la cognición estaba relacionado con la edad, pero no con los estadios de Braak o el genotipo APOE. No obstante, al estudiar como una única variable la interacción entre la edad, los estadios y el genotipo, sí se evidenció una relación con la trayectoria en los tres dominios cognitivos. En otro trabajo de Mormino y sus colaboradores, publicado en 2014, se analizó de manera conjunta los datos pertenecientes a tres cohortes, *Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL)*, *Harvard Aging Brain Study (HABS)* y ADNI (Mormino et al., 2014). El objetivo fue estudiar la progresión de la cognición de sujetos sin deterioro cognitivo de los que se tuviera información sobre la carga de  $\beta$ A en PET y el genotipo APOE ( $n = 409$ ). Se encontró que los sujetos con mayor cantidad de  $\beta$ A y portadores del alelo  $\epsilon 4$  mostraban una mayor disminución de las puntuaciones en memoria de historias y en la prueba MMSE en un intervalo de 1.5 años de media. Cabe destacar que esas dos pruebas fueron las únicas analizadas ya que no había más tests cognitivos comunes a los tres estudios. Paralelamente, se halló que las personas con mayor carga de  $\beta$ A presentaban una mayor probabilidad de ser portadoras del alelo  $\epsilon 4$  que las que tenían una menor cantidad de  $\beta$ A.

Los estudios revisados hasta el momento ponen de manifiesto que existe un posible efecto de la interacción entre ser portador del alelo  $\epsilon 4$  y la carga de  $\beta$ A sobre la cognición, lo que apoya la necesidad de tener en cuenta el nivel de  $\beta$ A para estudiar la posible relación del genotipo APOE y la cognición. Con el fin de aislar el efecto que podría causar el ser portador del alelo  $\epsilon 4$ , en el MCSA se estratificó la muestra en función del genotipo (portador del alelo  $\epsilon 4$  vs no portador, exclusión de los  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ) y se parearon a los 97 sujetos por edad, sexo, educación y carga de  $\beta$ A (PET-PiB). El objetivo era estudiar la interacción entre la cantidad de  $\beta$ A y las puntuaciones obtenidas en los índices de memoria, lenguaje, procesamiento visuoespacial, atención y función ejecutiva en cada grupo. En el grupo de portadores del alelo  $\epsilon 4$  se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de depósitos de  $\beta$ A y la

cognición global, el lenguaje y el procesamiento visuoespacial; se observó una tendencia a la significación con el índice de memoria; y no se halló ninguna asociación con el índice de atención y función ejecutiva. Los autores interpretaron este hallazgo como que el estatus APOE podría ser un modificador de la asociación entre la carga de  $\beta$ A y la cognición. Además, se evidenció que los portadores del alelo  $\epsilon$ 4 presentaban una mayor cantidad de BA que los portadores del alelo  $\epsilon$ 3 homocigotos, y estos a su vez más que los portadores del alelo  $\epsilon$ 2 (Kantarci et al., 2012). En la cohorte del estudio AIBL, se realizó un subestudio de PET-PiB a 144 sujetos y se encontró un resultado similar: entre los portadores del alelo  $\epsilon$ 4, la cantidad de  $\beta$ A correlacionaba de manera significativa con tareas de memoria de trabajo de una batería cognitiva informatizada (*Cogstate Brief Battery*, CBB) y dos pruebas de memoria episódica (PAL, CVLT-II) (Lim, Ellis, et al., 2013). Ambos estudios, el MCSA y el AIBL, fueron realizados en personas cuya media de edad se encontraba en torno a los 75 años. A la vista de los resultados obtenidos, el equipo de investigación de la Clínica Mayo amplió la cohorte del MCSA con personas más jóvenes, de 51 a 71 años, incluyó la batería informatizada CBB y realizó un seguimiento longitudinal (Mielke et al., 2016). En la visita basal se encontraron resultados en la misma dirección, se evidenció que entre los portadores del alelo  $\epsilon$ 4, aquellos con mayor carga de  $\beta$ A rendían peor en medidas específicas de velocidad psicomotora y memoria de trabajo espacial de la CBB; sin embargo, en el seguimiento longitudinal no se encontraron diferencias. Por otro lado, se halló un resultado paradójico entre los no portadores, aquellos con mayor carga de  $\beta$ A en la visita basal rindieron significativamente mejor en el recuerdo demorado de una prueba de memoria. Sin embargo, en el seguimiento longitudinal, en estos no portadores con mayor carga de  $\beta$ A el declive en la puntuación de memoria, en la prueba clave de números y en el dominio de función ejecutiva fue mayor que en los portadores con alta cantidad de  $\beta$ A.

En el seguimiento de la cohorte del estudio AIBL al cabo de 18 y 36 meses (Lim et al., 2012, 2014) se continuó estudiando el posible protagonismo del genotipo APOE sobre el declinar cognitivo ligado a un nivel de carga  $\beta$ A mayor de 1.5 SUVR sin que se observaran resultados significativos. Los rendimientos en memoria episódica y en memoria de trabajo de las personas con altos niveles de  $\beta$ A bajaban en mayor medida que en las personas que presentaban niveles bajos, independientemente del estatus APOE. Sin embargo, en el seguimiento a más largo plazo, cuatro años y medio, en los portadores del alelo  $\epsilon$ 4 con altos niveles de  $\beta$ A el rendimiento disminuía en mayor medida en tareas de memoria de trabajo y aprendizaje de la CBB y en memoria de historias (Lim, Snyder, et al., 2016). En las personas con niveles de  $\beta$ A muy altos (punto de corte de carga de  $\beta$ A: SUVR PiB > 1,9), sí se detectaron

diferencias en un menor plazo de tiempo, a los 18 meses. Estas personas con alto nivel de  $\beta$ A y portadoras del alelo  $\epsilon$ 4 rendían peor que las que presentaban una menor cantidad de  $\beta$ A (SUVR PiB: 1.5-1.9) y no eran portadoras del alelo  $\epsilon$ 4 en las mismas tareas de la batería CBB (Thai et al., 2015).

El posible efecto significativo del genotipo APOE sobre la relación entre los depósitos de  $\beta$ A y cognición observado en los estudios transversales solo se ha confirmado en estudios longitudinales a más largo plazo o en aquellos con sujetos con cargas de  $\beta$ A muy altas.

Hasta el momento, los resultados sugieren que el genotipo APOE y la presencia de  $\beta$ A están interrelacionados de alguna manera. La mayoría de los estudios enseñan que los portadores del alelo  $\epsilon$ 4 muestran mayores depósitos de  $\beta$ A y viceversa, y que las personas con altos niveles de  $\beta$ A presentan una mayor probabilidad de ser portadoras. Así mismo, diversos estudios encuentran que la interacción entre ambas variables puede tener un efecto sobre el rendimiento en las pruebas cognitivas. Aun así, no todos los hallazgos se mantienen en los seguimientos longitudinales y tampoco hay un acuerdo en cuanto a las funciones cognitivas implicadas. Algunos estudios hallan resultados significativos en índices combinados de memoria, función ejecutiva y cognición global; y otros, en índices de capacidad visuoespacial o de lenguaje. También se han encontrado diferencias en pruebas concretas como el MMSE, memoria de historias o en la batería informatizada de Cogstate. Hay pocos trabajos que hayan analizado la relación de los factores de riesgo, la condición de ser portador del alelo  $\epsilon$ 4 y la presencia de historia de familiar de demencia sobre la cognición, excluyendo a sujetos en fase preclínica. De hecho, son escasos los estudios que exploran la relación de la historia familiar y la carga de  $\beta$ A con la cognición. Además, apenas se han publicado trabajos que incluyan a participantes más jóvenes, menores de 65 años, y no existen estudios basados en biomarcadores de LCR.

#### **5.4 Índice de riesgo de demencia CAIDE y cognición**

Son pocos los estudios que han explorado la relación entre la puntuación en el índice de riesgo de demencia CAIDE y el rendimiento en pruebas cognitivas.

En la cohorte Whitehall II de Reino Unido ( $n = 4374$ ), cuya media de edad era 55 años, se observó que a mayor puntuación en el índice de riesgo de demencia CAIDE (modelos 1 y 2, con y sin APOE), el declive en 10 años en puntuaciones de razonamiento, vocabulario y cognición global era mayor (Kaffashian et al., 2013). Enmarcado dentro del *Hoorn Study* de los Países Bajos ( $n = 2484$ ), se realizó un subestudio con los participantes que en la visita

basal tenían entre 50 y 64 años ( $n = 322$ ) con el fin de analizar la relación entre el riesgo de demencia y el deterioro cognitivo 15 años después (Reijmer et al., 2011). Se consideró que un dominio cognitivo estaba afectado si el rendimiento obtenido, en al menos una de las pruebas incluidas en el dominio, era igual o menor a 1.5 desviaciones típicas de lo esperado para su edad, sexo y CI premórbido. Se crearon índices de memoria de trabajo, memoria inmediata, memoria demorada, velocidad de procesamiento de la información, atención y función ejecutiva, visuoconstrucción, lenguaje y razonamiento abstracto. A pesar de presentar deterioro cognitivo, los sujetos no cumplían los criterios diagnósticos de demencia. Se halló que a mayor puntuación obtenida en el índice de riesgo de demencia CAIDE (modelo 1, sin APOE), mayor presencia de deterioro en tres dominios: visuoconstrucción, razonamiento abstracto y velocidad de procesamiento. Si se categorizaba el índice CAIDE en función de un punto de corte mayor o igual a nueve, la relación con la visuoconstrucción dejaba de ser significativa. Al retirar del índice CAIDE los factores de riesgo no modificables (edad, sexo y escolarización), se mantenía la relación con la velocidad de procesamiento y aparecía una nueva asociación con el deterioro en atención y función ejecutiva. De los tres análisis realizados, el índice que resultaba siempre significativo era el de velocidad de procesamiento de la información compuesto por las siguientes puntuaciones: la parte A del *Trail Making Test*, las dos primeras puntuaciones del Test de Colores y Palabras de Stroop y el total de clave de números de WAIS-III. Cabe resaltar que en los dos estudios revisados, el de la cohorte *Whitehall* y el *Hoorn Study*, se observó que el razonamiento abstracto estaba relacionado con el índice de riesgo de demencia CAIDE, mientras que no se encontró relación alguna con pruebas de memoria.

Dado que algunas de las variables que componen el índice de riesgo de demencia CAIDE están relacionadas con factores de riesgo vascular, a continuación se expone un breve resumen de los estudios que han analizado la relación entre índices de riesgo vascular y rendimiento cognitivo. Sin embargo, no es objeto del presente trabajo realizar una revisión exhaustiva del efecto de cada factor de riesgo vascular sobre la cognición de manera independiente.

En un meta-análisis de estudios centrados en el índice de Framingham realizado por DeRight y sus colaboradores (2015), se evidenciaba que a mayor riesgo cardiovascular el rendimiento en pruebas neuropsicológicas era menor, sin que se señalara ningún dominio cognitivo en concreto. El tamaño del efecto era pequeño (DeRight, Jorgensen, & Cabral, 2015). En una revisión publicada en el año 2014, se exponía que, además del índice Framingham, otros modelos de riesgo vascular estaban también relacionados con cambios en el estado cognitivo

(Harrison et al., 2014). En un trabajo realizado con personas de 68.8 años de media ( $n = 435$ ), se observó que quienes presentaban un mayor riesgo cardiovascular en la visita basal presentaban más síntomas de depresión y obtenían una puntuación menor en la prueba clave de números del WAIS-III al cabo de 2 años y medio (Carmasin, Mast, Allaire, & Whitfield, 2014). En el *Cardiovascular Health Study* ( $n = 3832$ ) ya se mostraban diferencias en la visita basal: a mayor riesgo cerebrovascular, peor rendimiento en cognición global (MMSE ampliado) y velocidad de procesamiento (test de sustitución de dígitos) en personas mayores de 65 años (Elkins et al., 2004). Es destacable que al tener en cuenta la presencia de daño vascular en RM, el efecto desaparecía en cognición global y se atenuaba en velocidad de procesamiento ( $p = .06$ ). Cinco años después, y una vez excluidos los sujetos con daño vascular, aquellos con mayor índice de riesgo cerebrovascular presentaban una mayor probabilidad de empeorar en velocidad de procesamiento. En el estudio longitudinal *PATH Through Life Project* de Australia ( $n = 2182$ ) con personas más jóvenes, de 40 a 44 años, se encontró que el alto riesgo cardiovascular estaba relacionado con una disminución en tareas que miden tiempos de reacción. Aunque dicho efecto se atenuaba si se introducía en el análisis la escolaridad de los sujetos (Anstey, Sargent-Cox, Garde, Cherbuin, & Butterworth, 2014). Por último, en el estudio *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)* se recogió información relacionada con la salud vascular de 2932 personas de 18 a 30 años, y 25 años más tarde, se evaluó el rendimiento cognitivo con la prueba clave de números de WAIS, el test de colores y palabras de Stroop (puntuación de interferencia) y la lista de palabras RAVLT (recuerdo demorado) (Reis et al., 2013). Los resultados indicaron que, a mayor salud vascular en la visita basal, mejor rendimiento en las tres pruebas.

Por otro lado, en el estudio longitudinal de la cohorte de Arizona, se mostró que algunos factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo) influían en el declive de memoria ligado a la edad (AVLT, recuerdo a largo plazo) solo en el caso de los portadores homocigóticos ( $\epsilon 4/\epsilon 4$ ), pero no en el resto de los genotipos APOE (Caselli, Dueck, Locke, Sabbagh, et al., 2011). Sin embargo, en el estudio de la cohorte *Erasmus Rurphen Family* de Rotterdam (Liu et al, 2010), se observó que, aunque los factores de riesgo cardiovascular tenían relación con el rendimiento en múltiples dominios cognitivos, no tenían efecto alguno sobre la relación entre el estatus APOE y el rendimiento en memoria.

En resumen, los escasos estudios publicados sobre el índice de demencia CAIDE, los índices de riesgo vascular y la cognición obtienen resultados significativos y sugieren que, a mayor riesgo, menor puntuación en las pruebas neuropsicológicas. Los hallazgos apuntan a que el riesgo ejerce un efecto sobre tareas que valoran la velocidad de procesamiento (clave de

números o test de sustitución de dígitos) y la capacidad de razonamiento. Aunque dichos hallazgos son sutiles y pueden estar mediados por otras variables, como la escolarización o los síntomas depresivos.

Finalmente, tampoco existen estudios que hayan explorado la relación entre el índice de riesgo de demencia CAIDE, biomarcadores y cognición. No obstante, lo que sí se ha observado es que, a mayor puntuación en el modelo 1 del índice de riesgo de demencia CAIDE, mayor es el nivel de tau total en LCR, y que, a mayor puntuación en el modelo 2 con APOE, menor es el nivel de  $\beta$ A en LCR (Enache et al., 2016).

## 5.5 EA en fase preclínica y cognición

Existe una gran cantidad de trabajos longitudinales que han permitido estudiar la cognición en personas que desarrollaron EA años más tarde (Amieva et al., 2008; Backman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2005). Otros estudios, que se revisan a continuación, han investigado la cognición en fase preclínica basándose en biomarcadores.

En el año 2013 se publicó un meta-análisis sobre la relación entre la amiloidosis y la cognición en adultos sin deterioro cognitivo (Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013) (ver **Tabla 4**). Se analizaron datos de 34 estudios en los que se midió  $\beta$ A en LCR, en plasma, con neuroimagen (PET) y en análisis *post mortem*. Dado que era criterio de inclusión aportar datos de uno o más dominios cognitivos específicos, se excluyeron los trabajos que habían evaluado únicamente el estado cognitivo global. Al agrupar los estudios en los que se empleaba PET PiB (16, n = 1268), la memoria episódica mostraba un tamaño del efecto significativo sobre la clasificación de un sujeto como PET(+) o PET(-). Este efecto era mayor que en el resto de los dominios cognitivos analizados: velocidad de procesamiento, memoria semántica, función ejecutiva, función visuoespacial y memoria de trabajo. En cognición global, el tamaño del efecto era mayor que en memoria, pero no significativo. Al analizar de manera conjunta los datos de todos los trabajos con metodologías de medición de  $\beta$ A diferentes (34, n = 3495), además de en memoria episódica, también se observó un tamaño del efecto significativo en función ejecutiva y cognición global. Este resultado podría indicar la existencia de una posible diferencia de sensibilidad entre el PET y el resto de los métodos. Una de las explicaciones aportadas por los autores fue que en personas en fase preclínica de la EA la presencia de oligómeros solubles  $\beta$ A no fibrilar no es detectable por el PET, es decir, que los cambios en pruebas de función ejecutiva podrían darse antes de la formación del  $\beta$ A fibrilar detectable con el PET. Por otro lado, se observó que las diferencias en cognición no se debían al tipo de diseño de estudio (transversal vs longitudinal) o a otras variables de control, como la edad.

Como conclusión del trabajo, los autores indicaron que la influencia de  $\beta A$  sobre la cognición era clara pero pequeña y que se relacionaba de manera más consistente con medidas de memoria episódica que con otros dominios cognitivos.

Tabla 4. Resumen de estudios de EA preclínica y cognición

Autor	Año	Cohorte	Metodología	L/T	n	Edad x
Balasubramanian	2012	90+AS	Patología	T/L	49	95.00
Mormino	2008	ADNI	PIB	T	17	77.10
Schott	2010	ADNI	$\beta A_{42}$	T	105	75.60
Ewers	2011	ADNI	PIB; $\beta A_{42}$	L	124	75.00
Vemuri	2011	ADNI	$\beta A_{42}$	T	109	75.00
Insel	2015	ADNI	$\beta A_{42}$	L	212	75.00
Donohue	2016	ADNI/AIBL	PIB; $\beta A_{42}$	L	261	75.53
Rowe	2007	AIBL	PIB	T	27	72.60
Villemagne	2011	AIBL	PIB	T/L	104	73.10
Bourgeat	2010	AIBL	PIB	T	95	75.80
Chetelat	2010	AIBL	PIB	T	44	74.30
Pike	2011	AIBL	PIB	T	177	77.10
Lim	2016	AIBL	PIB	T/L	423	69.39
Tolboom	2009	AMSTR	PIB	T	15	68.00
Doraiswamy	2012	AV45	Florbetapir	T/L	69	72.92
Sperling	2012	AV45	Florbetapir	T	78	69.40
Marchant	2012	BAC/AB	PIB	T	54	77.00
Mormino	2012	BAC	PIB	T	45	74.60
Oh	2012	BAC	PIB	T	52	74.10
Wirth	2013	BAC/ADNI	PIB	T	72	74.05
Perrotin	2012	BAC	PIB	T	39	73.81
Driscoll	2006	BLSA	Patología	L	39	80.70
Resnick	2010	BLSA	PIB	L	51	78.70
Sojkova	2011	BLSA	PIB	T	24	79.20
Rodrigue	2012	DLBS	Florbetapir	T	88	64.00
Hulette	1998	DUKE	Patología	T	12	>66.00
Barthel	2011	EUR	Florbetaben	T	69	68.20
Fuld	1987	FULD	Patología	T	9	>75.00
Rolstad	2011	GOTH	$\beta A_{42}$	T	60	64.30
Stomrud	2010	MCMUH	$\beta A_{42}$	T	37	73.00
Jack	2012	MCSA	PIB	T	263	78.00
Kantarci	2012	MCSA	PIB	T	408	79.00
Knopman	2012	MCSA	PIB	T	171	78.00
Papp	2016	HABS	PIB	T	260	74.00
Mielke	2012	MCSA	PIB	T	483	78.00
Petersen	2015	MCSA	PIB	L	286	78.00
Sperling	2009	MGH2	PIB	T	22	76.60
Rentz	2010	MGH2	PIB	T	66	73.90
Gomperts	2012	MGH2	PIB	T	84	73.20
Vannini	2012	MGH2	PIB	T	40	73.70
Rentz	2011	MGH-HAB	PIB	T	45	71.70
Hedden	2012	MGH-HAB	PIB	T	109	73.24
Okereke	2009	NHS	$\beta A_{40/42}$	T	481	63.60
Aizenstein	2008	PITT	PIB	T	38	73.80
Bennett	2012	ROS/MAP	Patología	T	296	83.95
Schmitt	2000	UK-ADC	Patología	T	59	83.90

(continuación)

Tabla 4. Resumen de estudios de EA preclínica y cognición (continuación)

Autor	Año	Cohorte	Metodología	L/T	n	Edad x
Riley	2011	UK-ADC	Patología	L	116	77.30
Jicha	2012	UK-ADC	Patología	T	85	83.70
Li	2007	UWA	$\beta A_{42}$	T	72	68.50
Cosentino	2010	WHICAP	$\beta A_{40}$	L	478	74.52
Gu	2012	WHICAP	$\beta A_{40/42}$	T	813	75.40
Morris	1996	WU-ADRC	Patología	T	19	84.50
Goldman	2001	WU-ADRC	Patología	T	14	73.50
Roe	2008	WU-ADRC	PIB	T	156	67.40
Price	2009	WU-ADRC	Patología	T	97	84.40
Storandt	2012	WU-ADRC	$\beta A_{42}$ /PIB	T/L	220	74.95

*Nota:* 90+AS= 90+ Autopsy Study; ADNI= Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; AIBL= Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study; AMSTR= VU University Medical Centre Amsterdam; AV-45= longitudinal extension of a cross-sectional phase 2 florbetapir PET study; BAC/AB= Berkeley Aging Cohort/Aging Brain project; BLSA= Baltimore Longitudinal Study of Aging. DLBS= Dallas Lifespan Brain Study; DUKE= Duke University Medical Center; EUR= Florbetaben clinical trial; FULD= From Albert Einstein College of Medicine; GOTH= Gothenburg MCI Study; HABS= Harvard Aging Brain Study; MCMUH = Memory clinic at Malmö University Hospital; MCSA= Mayo Clinic Study of Aging; MGH= Massachusetts General Hospital; NHS= Nurses' Health Study; PITT= University of Pittsburgh Alzheimer Disease Research Center; ROS/MAP= Religious Orders Study or the Memory and Aging Project; UK-ADC= University of Kentucky Alzheimer's Disease Center; UWA= University of Washington; WHICAP= Washington Heights/Hamilton Heights Columbia Aging Project; WU-ADRC= Washington University AD Research Center. T= Transversal; L= Longitudinal;  $\beta A$ =  $\beta$ -amiloide, PIB= compuesto Pittsburgh B. Adaptado y actualizado de "Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults", por T. Hedden, H. Oh, A.P. Younger, T.A. Patel, 2013, *Neurology*, 80, p. 1343. Derechos reservados [2013] por American Academy of Neurology.

En los estudios posteriores se encontraron resultados en la misma dirección que en el meta-análisis referido (Lim et al., 2014; Lim, Pietrzak, et al., 2013). En el seguimiento longitudinal de la cohorte de AIBL, se observó que, al cabo de 18, 36, y 54 meses, las personas con  $\beta A$  positivo empeoraban en mayor medida en el índice de memoria episódica que las personas con  $\beta A$  negativo. Las pruebas que conformaban el índice eran una lista de palabras (CVLT-II) y unas tareas de memoria visual (CBB). A los seis años (Lim, Laws, et al., 2016), en el grupo de participantes no portadores del alelo  $\epsilon 4$ , las personas  $\beta A+$  mostraban un declive de puntuaciones mayor en medidas no solo de memoria episódica, sino también de lenguaje y función ejecutiva. Si se comparaba los  $\beta A+$  portadores del alelo  $\epsilon 4$  con los  $\beta A-$  no portadores, el declive era mayor en todos los dominios cognitivos evaluados (memoria episódica, función ejecutiva, lenguaje, atención). En la muestra global, después de este periodo de tiempo, la tasa de participantes que pasaron de ser considerados cognitivamente normales a presentar DCL o EA fue significativamente mayor en las personas con  $\beta A+$  (18%) que en los  $\beta A-$  (6%). Enmarcado dentro del estudio poblacional MCSA, se realizó un subestudio sobre la relación entre la amiloidosis (PET PiB), la cognición y la neurodegeneración (PET FDG, RM: volumen de hipocampo) para el que se seleccionaron 564 sujetos sin deterioro cognitivo de 75 a 83 años



de edad (Petersen et al., 2016). En la visita basal se encontró que las personas PiB(+) rendían más bajo que las PiB(-) en el índice de memoria, en el índice de lenguaje y en un índice que englobaba todas las pruebas cognitivas aplicadas de memoria, lenguaje, atención y función ejecutiva y capacidad visoespacial. En el seguimiento longitudinal, que fue de 2.2 años de media, se observó que los sujetos con  $\beta$ -amiloide positivo mostraban un declive más rápido en el índice de cognición global, memoria, atención y capacidad visoespacial que los que tenían  $\beta$ A-. Igualmente, la tasa de disminución de volumen de hipocampo era significativamente mayor en los PET(+); sin embargo, no se hallaron diferencias en cuanto al PET FDG. Durante el seguimiento hubo sujetos que presentaron DCL y demencia y que no fueron excluidos de los análisis. Quienes mostraron un riesgo de conversión superior fueron los PET(+), aún era mayor el riesgo si además eran portadores del alelo  $\epsilon$ 4. Por el contrario, en un estudio transversal con sujetos de 63 a 88 años pertenecientes a la cohorte *Berkeley Aging Cohort* ( $n = 72$ ), no se encontró relación alguna entre la carga de  $\beta$ A medida con PET PiB y el rendimiento en índices de memoria y función ejecutiva; sin embargo, los participantes sí mostraban peor rendimiento en ambos dominios cognitivos si además de depósitos de  $\beta$ A, presentaban una menor integridad neuronal, medida según un índice que englobaba grosor cortical, PET FDG y volumen hipocámpico, en regiones relacionadas con la EA (Wirth et al., 2013). En el HABS, se clasificó a 275 personas sin deterioro cognitivo de 68 a 79 años como  $\beta$ A+ o  $\beta$ A- según la medida de PET PiB (valor de punto de corte SUVR = 1.2) (Papp et al., 2016). En la visita basal, se observó que el grupo de 70 personas  $\beta$ A+ obtenía una puntuación mayor en la prueba de fluencia verbal de letras (FAS) que las 205  $\beta$ A-, una vez controlado el análisis por edad, sexo y educación. En la primera visita, no se encontraron diferencias en la prueba de fluencia verbal por categorías (animales, frutas y verduras, CAT). En el seguimiento longitudinal de 2.4 años de media, los participantes  $\beta$ A+ mostraron un mayor declive en la suma del CAT que los participantes  $\beta$ A-. Si además de la edad, el sexo, la educación y el intervalo de seguimiento, se incluía el FAS como covariable, se mantenía la significación. En el FAS no se encontraron diferencias entre ambos grupos al controlar por el CAT. Al incluir el estatus APOE en el modelo, no se halló relación alguna entre riesgo genético y rendimiento en ambas pruebas de fluencia verbal.

Tomando como referencia los resultados del meta-análisis de 2013, Rentz y su equipo publicaron una revisión de las nuevas pruebas cognitivas de memoria y función ejecutiva que podrían ser sensibles a la presencia de amiloidosis (Rentz et al., 2013). Algunas de ellas se encontraban en proceso de validación, pero hasta ese momento ya habían obtenido resultados significativos. Una de las pruebas que había demostrado ser sensible a la

presencia de depósitos de  $\beta$ A (PET-PiB) era el *Face Name Associative Memory Exam* (FNAME) y, además, las puntuaciones obtenidas en el test correlacionaban con el volumen del hipocampo y el estatus APOE4 (Rentz et al., 2011). El FNAME es un test de memoria asociativa multimodal en el que la persona debe recordar a corto y largo plazo 16 pares de nombres y caras no conocidas, y 16 pares de profesiones y caras. Una de las ventajas respecto a otras pruebas de memoria era que no mostraba un efecto techo al emplearla en personas asintomáticas y que presentaba una buena fiabilidad test-retest. Otra prueba de memoria cuyo rendimiento estaba relacionado con la existencia de carga de  $\beta$ A era el *Memory Capacity Test* (MCT) de Buschke que consiste en el aprendizaje facilitado de dos listas de 16 palabras con sus correspondientes claves semánticas (Buschke, 2014). En ambas listas, las palabras pertenecen a las mismas categorías semánticas y además se compone de recuerdo inmediato y demorado. En el año 2015 se observó que las personas con positividad en biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración rendían peor en el recuerdo libre del MCT que las personas con positividad solo de amiloidosis y, a su vez, estas peor que quienes no tenían ningún biomarcador positivo (Papp et al., 2015). Ambas pruebas de memoria, el MCT y el FNAME, comparten una característica del proceso de codificación de la información, el *binding*, que es la capacidad de vincular diferentes características a un elemento. En el caso del MCT, se trata de un *binding* asociativo verbal, esto es, una codificación de dos palabras diferentes que pertenecen a una misma categoría, y en el FNAME es un *binding* asociativo verbal y visual, que consiste en aprender el nombre y la profesión correspondientes a una misma cara. De hecho, el MCT se denomina actualmente *Memory Binding Test* (Buschke, 2014). Tort-Merino y su equipo, adaptaron el paradigma *Ancient Farming Equipment* (AFE) para crear un nuevo test de memoria complejo cuyo proceso de codificación se basaba en el *binding* asociativo de información verbal y visual, pero con un nivel de dificultad mayor dado que todos los estímulos eran desconocidos para los sujetos (Tort-Merino et al., 2017). El test AFE consiste en el aprendizaje de 24 pares de figuras y pseudopalabras jamás vistos antes por el sujeto. En este estudio se comparó el rendimiento obtenido en el aprendizaje, el recuerdo (una semana, tres y seis meses) y el reaprendizaje entre personas con EA en fase AmC- $\beta$  y controles. Se hallaron diferencias, principalmente, en las puntuaciones de la fase de aprendizaje. Además, en toda la muestra también se encontró una relación significativa entre el nivel de  $\beta$ A y la puntuación obtenida en el aprendizaje. Los autores indicaron que el aprendizaje inicial es el proceso cognitivo que mejor discriminaba a las personas con EA en fase preclínica. Algunos investigadores del mismo equipo encontraron diferencias entre sujetos  $\beta$ A+ y  $\beta$ A- en una tarea informatizada que valoraba la capacidad visuomotora (Mollica et al., 2015). Los tiempos de reacción medidos durante la realización de

la tarea correlacionaban con el nivel de  $\beta$ A en el grupo con EA preclínica y en los controles. Por otro lado, existen tareas de memoria basadas en procesos de discriminación espacial (*Spatial Pattern Separation task*), de transferencia de características visuales y de reconocimiento visual (*Discrimination and Transfer task*) que también han demostrado ser sensibles a la presencia de biomarcadores en LCR (ratio  $\beta$ A42/pTau181), aunque se han aplicado en menor medida. En cuanto a la función ejecutiva, Rentz y su equipo propusieron el estudio de tareas duales, aunque señalaron que la asociación entre tareas de función ejecutiva y biomarcadores no era clara (Rentz et al., 2013).

Otros trabajos han observado una relación entre los niveles de  $\beta$ A y la cognición al reunir las puntuaciones de pruebas que valoran diferentes dominios cognitivos en un único índice. Donohue y sus colaboradores (2014) crearon, a partir de la bibliografía publicada, un índice compuesto por pruebas de memoria, función ejecutiva y orientación, etiquetado como el *Alzheimer Disease Cooperative Study Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (ADCS-PACC)* (Donohue et al., 2014). Las puntuaciones que lo componían eran el recuerdo total del FCSRT, el recuerdo demorado de memoria de historias, el total de clave de números y el total del MMSE. Se analizó el rendimiento del índice ADCS-PACC en personas cuya media de edad se encontraba en torno a los 75 años y pertenecientes a dos cohortes diferentes, al ADNI y al AIBL. En el ADNI, los participantes con  $\beta$ A positivo mostraron una mayor disminución en el índice ADCS-PACC respecto a los negativos al cabo de dos años; y en el AIBL, al año y medio, y a los tres. Posteriormente, en un trabajo del grupo de investigadores del AIBL, se decidió retirar la puntuación del MMSE del ADCS-PACC por no mostrar la suficiente sensibilidad para detectar cambios cognitivos en fases asintomáticas de la EA (Lim, Snyder, et al., 2016). En su lugar, se incluyó una medida de función ejecutiva que dio a un nuevo índice denominado ZAVEN (*Z-scores of Attention, Verbal fluency, Episodic memory for Nondemented older adults*) formado por la prueba clave de números, una tarea de fluencia fonética (FAS), el recuerdo total del CVLT-II y de memoria de historias. También se creó un índice de memoria con pruebas de memoria verbal y visual. Al cabo de seis años, los sujetos con  $\beta$ A positivo (SUVR PiB: 1.5-1.9) disminuían en mayor medida respecto a los negativos en el ADCS-PACC sin MMSE, el ZAVEN y el índice de memoria episódica, pero no en el ADCS-PACC con MMSE. Y las personas con niveles muy altos de  $\beta$ A (SUVR PiB > 1.9) declinaban con mayor rapidez en los cuatro índices que los sujetos positivos con menor carga de  $\beta$ A (SUVR PiB: 1.5-1.9). En otro estudio longitudinal con datos del ADNI, Insel y sus colaboradores (2015) analizaron la relación entre tres biomarcadores de LCR ( $\beta$ A, t-tau, p-tau), el test de sustitución de dígitos y dos índices combinados (Insel et al., 2015). El primero de ellos estaba compuesto por la

puntuación del ADAS-11, el TMTB y la prueba de memoria de historias (WMS); el segundo por la puntuación del ADAS-11, el TMTB y el recuerdo demorado de una lista de palabras (dAVLT). En la visita basal, aquellos con  $\beta$ A positivo rendían más bajo en el segundo índice que los negativos, y las personas con p-tau positivo obtenían una puntuación menor en el test de sustitución de dígitos que los p-tau negativos. No se hallaron diferencias significativas con el resto de los índices. Se les realizó un seguimiento anual durante siete años, se estudiaron las trayectorias de los rendimientos en los dos índices y en cada prueba por separado. Lo que se halló fue que ambos índices eran sensibles al declive cognitivo relacionado con  $\beta$ A y la p-tau, y que solo el índice formado por la lista de palabras dAVLT se relacionaba con la tau total. Estos resultados indican que el estudio de índices cognitivos que combinan pruebas de diferentes dominios cognitivos, y en concreto, de memoria y función ejecutiva, pueden ser más sensibles a la presencia de biomarcadores de amiloidosis que las pruebas por separado (Mortamais et al., 2017).

El estudio de la cognición en la fase preclínica de la EA con biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración es un campo de investigación emergente. La mayoría de los resultados obtenidos hasta el momento parecen señalar que las personas con biomarcadores positivos rinden peor en pruebas de memoria y función ejecutiva, aunque los rendimientos se encuentren dentro de la normalidad. En la actualidad existen dos pruebas de memoria, el FNAME y el MBT, que parecen ser sensibles a la presencia de amiloidosis y que, en los próximos años, podrían llegar a ser pruebas que ayuden a la detección precoz de la EA en fase preclínica. También se ha observado que la creación de índices combinados de memoria y función ejecutiva podrían ser de utilidad; sin embargo, aún no hay un acuerdo sobre qué índices aplicar. Gran parte de los trabajos revisados se han realizado en sujetos mayores de 65 años y con PET. Aún queda por explorar el perfil cognitivo de la fase preclínica de la EA en edades previas (menores de 65 años) y con biomarcadores de LCR que permiten detectar la presencia de  $\beta$ A de manera más temprana que el PET.

## **JUSTIFICACIÓN**



La enfermedad de Alzheimer (EA) se desarrolla como resultado de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. El genotipo ApolipoproteínaE  $\epsilon$ 4 (APOE4) y el antecedente familiar de demencia son factores de riesgo claramente establecidos para la EA “esporádica” de comienzo tardío. Hasta el momento, se han evidenciado cambios en la conectividad cerebral y en la cognición relacionados con dichos factores de riesgo en personas asintomáticas; no obstante, sigue sin existir un acuerdo en cuanto a si las funciones cognitivas están implicadas. Así mismo, estudios recientes han mostrado que el efecto de los factores de riesgo sobre la cognición puede diferir en función de la edad; aunque son escasos los estudios realizados en personas menores de 65 años. Igualmente, el índice de riesgo de demencia CAIDE permite identificar a las personas en riesgo de desarrollar demencia en un futuro y nos ofrece la oportunidad de explorar el estado cognitivo de dichas personas en riesgo.

Es sabido que el proceso etiopatogénico y neuropatológico de la EA comienza hasta 10-20 años antes de la aparición de los primeros síntomas; sin embargo, apenas se han publicado trabajos que consideren la presencia de biomarcadores positivos de amiloidosis y neurodegeneración en el estudio de la cognición de personas en riesgo. Dicho de otra manera, para conocer el perfil cognitivo de las personas en riesgo es necesario tener en cuenta la presencia de individuos en fase preclínica de la EA.

Por último, el estudio de la cognición en la fase preclínica de la EA con biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración es un campo de investigación emergente. La mayoría de los resultados obtenidos hasta el momento parecen señalar que las personas con biomarcadores positivos rinden peor en pruebas de memoria y función ejecutiva, aunque los rendimientos se encuentren dentro de la normalidad. Gran parte de los trabajos revisados se han realizado en sujetos mayores de 65 años y con PET. Aún queda por explorar el perfil cognitivo de la fase preclínica de la EA en edades previas (menores de 65 años) y con biomarcadores de LCR que permiten detectar la presencia de  $\beta$ A de manera más temprana que el PET.

En resumen, la identificación de las personas en riesgo de desarrollar demencia es fundamental para el desarrollo y la aplicación de programas de prevención. La caracterización neuropsicológica de las personas en riesgo de desarrollar demencia puede contribuir a lograr este objetivo. El Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA) nos ofrece la oportunidad de estudiar el perfil cognitivo de una cohorte de personas asintomáticas bien fenotipadas con datos clínicos y neuropsicológicos, información de la historia familiar y del genotipo APOE4, y biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración.





## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



**HIPÓTESIS**

1. Las personas en riesgo de desarrollar demencia por ser portadoras del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E y/o tener historia de demencia en un familiar directo presentan un perfil cognitivo específico. El efecto de ambos factores de riesgo sobre la cognición difiere en función de la edad.
2. Las personas con riesgo aumentado de desarrollar demencia según el índice de riesgo de demencia CAIDE presentan un perfil cognitivo distinto de aquellas con menor riesgo.
3. Las personas sanas con niveles bajos de  $\beta A$  en LCR y las personas con niveles altos de tau total o tau fosforilada presentan rendimientos cognitivos más bajos que las personas sanas con biomarcadores normales.

**OBJETIVOS****OBJETIVO GENERAL**

Demostrar que las personas con riesgo aumentado de desarrollar enfermedad de Alzheimer y las personas con enfermedad de Alzheimer preclínica presentan un perfil neuropsicológico específico. Se considera que muestran un riesgo aumentado aquellas personas que tienen antecedente familiar directo de demencia, son portadoras de APOE  $\epsilon 4$  y puntúan alto en el índice de riesgo de demencia CAIDE.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Definir el perfil cognitivo de las personas con historia familiar de demencia respecto de aquellas sin historia familiar.
  - a. Estudiar las puntuaciones obtenidas en pruebas de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, lenguaje, percepción y capacidad constructiva en personas con antecedente familiar directo de demencia.
  - b. Analizar si las características cognitivas según la historia familiar difieren en función de la edad, en menores y mayores de 60 años.
  - c. Examinar el perfil cognitivo de las personas con antecedente familiar teniendo en cuenta que algunos se encuentran en fase preclínica de la EA.
2. Caracterizar el perfil cognitivo de las personas portadoras de ApoE  $\epsilon 4$  respecto de las no portadoras de ApoE  $\epsilon 4$ .
  - a. Analizar los rendimientos obtenidos en pruebas de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, lenguaje, percepción y capacidad constructiva en personas portadoras de ApoE  $\epsilon 4$ .
  - b. Explorar si el perfil cognitivo según el estatus ApoE  $\epsilon 4$  difiere en función de la edad, menores y mayores de 60 años.
  - c. Estudiar las características cognitivas de las personas portadoras de ApoE  $\epsilon 4$  considerando que algunas de ellas se hallan en fase preclínica de la EA.
3. Estudiar el perfil cognitivo de las personas con ambos factores de riesgo, portadoras de ApoE  $\epsilon 4$  y con antecedente familiar de demencia respecto a aquellas sin ninguno de los dos.

4. Explorar el rendimiento cognitivo en personas con riesgo aumentado según el índice CAIDE en pruebas de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, lenguaje, percepción y capacidad constructiva.
  - a. Analizar el efecto del estatus ApoE  $\epsilon 4$  y de la historia familiar de demencia en la relación entre el índice CAIDE y cognición.
  - b. Estudiar el efecto de los biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración en la relación entre el índice CAIDE y cognición.
  
5. Conocer el rendimiento cognitivo de personas con biomarcadores positivos ( $\beta A_{1-42}$ , t-tau y p-tau) respecto a aquellas con biomarcadores negativos en pruebas de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, lenguaje, percepción y capacidad constructiva.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**





## 1 DISEÑO

Estudio transversal sobre una cohorte de conveniencia en el que se analizan los rendimientos en pruebas neuropsicológicas.

## 2 COHORTE OBJETO DE ESTUDIO

Los participantes en el presente proyecto de investigación forman parte de la cohorte del Proyecto Gipuzkoa Alzheimer (PGA). La Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa (Donostia-San Sebastián, Gipuzkoa) puso en marcha en el año 2010 el estudio PGA. El objetivo principal del estudio PGA es caracterizar la EA en fases preclínica y prodrómica y aportar conocimiento dirigido a mejorar el diagnóstico precoz y temprano de la EA, así como sentar las bases para el diseño y puesta en marcha de estudios y programas sobre la prevención de la enfermedad.

El protocolo del estudio PGA fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área Sanitaria de Gipuzkoa el 20 de octubre de 2010.

Los criterios de inclusión y exclusión para participar en el PGA se detallan a continuación:

### ***Criterios de inclusión***

- Hombres y mujeres sin demencia con edades comprendidas entre 40 y 80 años, inclusive.
- Firma de los correspondientes consentimientos informados del estudio y los específicos para la recogida y almacenamiento de muestras biológicas y genéticas, y para resonancia magnética y punción lumbar.
- Disponibilidad de una persona acompañante/informadora.

### ***Criterios de exclusión***

- Demencia leve, moderada o grave de acuerdo con los criterios DSM-IV y estadio CDR  $\geq 1$ .
- Antecedentes significativos de enfermedad neurológica de cualquier naturaleza que pudiera ser causa de deterioro cognitivo-demencia. El antecedente de ictus sintomático que no haya dejado secuelas cognitivas significativas (afasia, por ejemplo) no es criterio de exclusión.
- Antecedentes de enfermedad psiquiátrica diagnosticada que pudiera ser causa de deterioro cognitivo y/o demencia. No se excluyeron personas con ánimo bajo y síntomas leves de ansiedad que no constituyan un diagnóstico específico.
- Enfermedad sistémica grave o no controlada que pueda ser causa de deterioro cognitivo y/o demencia o pueda limitar la participación en el seguimiento longitudinal del estudio.

-Limitación sensorial, ceguera o sordera grave, cualquier otra limitación significativa (afasia grave, ansiedad excesiva, falta de fluencia/comprensión suficiente en euskera o castellano) para la administración de las pruebas cognitivas.

-Contraindicación para la resonancia magnética: marcapasos, otras prótesis metálicas, metralla, claustrofobia, tatuajes extensos.

-Negativa a la firma de los consentimientos informados.

La punción lumbar y donación de líquido cefalorraquídeo fue voluntaria. La negativa a dar consentimiento informado para la punción lumbar no fue criterio de exclusión.

Dado que el objetivo del presente trabajo de tesis es el estudio del perfil cognitivo de personas sin síntomas cognitivos, además de los criterios de inclusión mencionados, se aplicó un criterio de inclusión adicional que fue la ausencia de deterioro cognitivo definido por una puntuación de 0 en la Escala de Evaluación Clínica de Demencia (*Clinical Dementia Rating*, CDR).

### 3 PROCEDIMIENTOS

#### 3.1 Reclutamiento

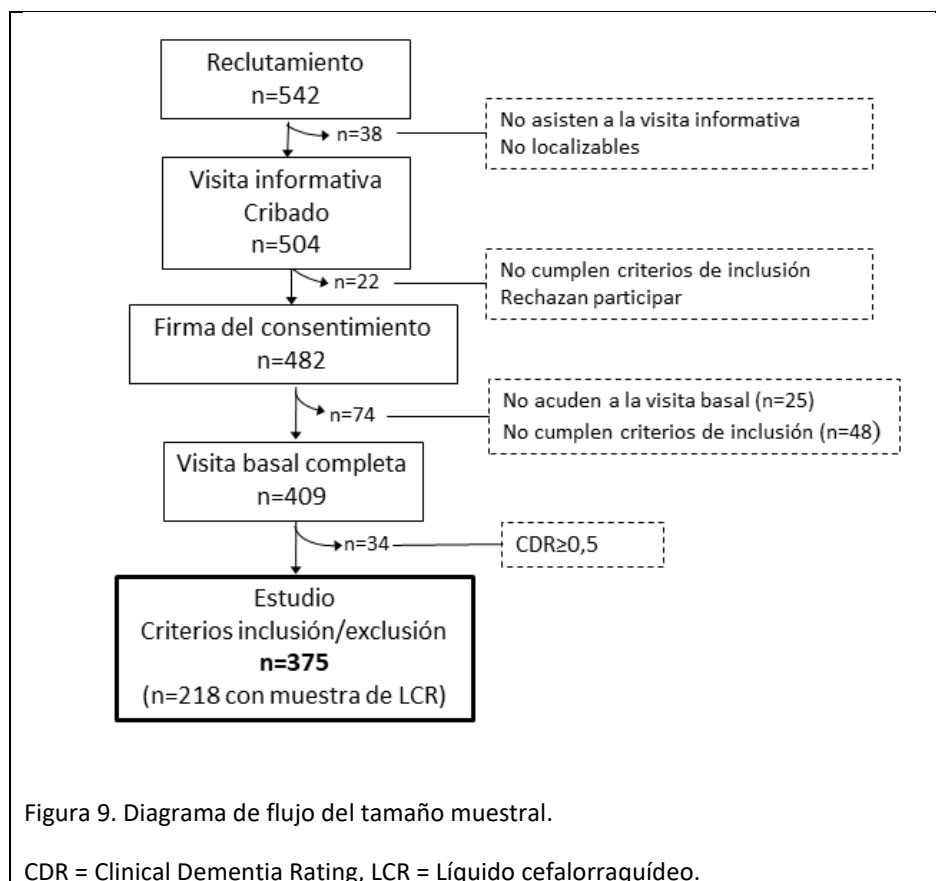
El proceso de reclutamiento para el PGA se realizó a través de anuncios en prensa, radio y charlas en asociaciones de familiares de enfermos de alzhéimer (AFAGI) en las que se solicitaba la participación de voluntarios sanos para un estudio longitudinal sobre la EA. Todas las personas que llamaron a la Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa fueron citadas para una entrevista individual en la que un miembro del equipo investigador les explicó todos los detalles del estudio, así como los riesgos y beneficios de su participación. Una vez leída al participante la hoja de información aprobada por el CEIC (**ANEXO I**), aclaradas las posibles dudas y revisados los criterios de inclusión y exclusión, los consentimientos informados fueron firmados por ambas partes, el investigador y el participante (**ANEXO II**). Se firmó también el documento relativo a la autorización requerida por la ley de protección de datos (**ANEXO III**).

#### 3.2 Visita basal

Después de finalizar la fase de reclutamiento, todos los voluntarios fueron citados para acudir una mañana y una tarde al centro de investigación y realizar todas las pruebas que forman parte del protocolo del PGA. Todos los participantes fueron valorados por el neurólogo, la enfermera, la nutricionista y dos neuropsicólogos. Se realizó una extracción de sangre, una resonancia magnética cerebral y, en cada caso concreto, una punción lumbar en otra sesión añadida. Una vez realizadas las valoraciones, el equipo multidisciplinar asignó por consenso una etiqueta diagnóstica a cada participante.

Entre junio de 2011 y enero de 2013 se realizó la visita basal a 409 voluntarios asintomáticos o paucisintomáticos entre 40 y 80 años (ver **Figura 9**). Las visitas se formalizaron en dos sesiones con un intervalo de tiempo de una semana. La duración total de la visita fue de aproximadamente nueve horas e incluyó las siguientes pruebas de evaluación: 1) Enfermería (toma de muestras biológicas, electrocardiograma, toma de constantes, medidas antropométricas); 2) Neurología (antecedentes personales, fármacos, historia familiar, historia clínica, exploración neurológica, cuestionarios de síntomas cognitivos, ansiedad y depresión); 3) Neuropsicología (pruebas de función cognitiva); 4) Neuroimagen (RM estructural, RM funcional); 5) Nutrición y estilos de vida (alimentación, actividad física, consumo de suplementos, consumo de alcohol, consumo de tabaco, consumo de otras drogas, calidad de sueño); 6) Entrevista estructurada y administración de cuestionarios a un informador (previa autorización del voluntario) sobre síntomas cognitivos, síntomas conductuales y psicológicos y

capacidad funcional; 7) Punción lumbar y recogida de muestras de LCR, esta prueba se planteó como opcional y se realizó a aquellos voluntarios que dieron su consentimiento específico para esta prueba.



### 3.3 Valoración neuropsicológica

El protocolo de la valoración neuropsicológica del PGA se diseñó con el objetivo doble de evaluar las capacidades cognitivas para establecer un diagnóstico sindrómico y, además, detectar diferencias cognitivas sutiles en personas sin demencia. Así mismo, se puso especial interés en evaluar la memoria de manera exhaustiva con la administración de diversas pruebas. Igualmente, fue requisito para la inclusión de las pruebas en el protocolo que existieran datos normativos de una población de referencia.

En la valoración neuropsicológica se invirtieron dos horas. Para evitar el cansancio de los participantes y la interferencia entre las pruebas de memoria, se dividió la evaluación en dos sesiones de una hora separadas por un intervalo de una semana (ver **Tabla 5**).

El estado mental global de los participantes se valoró con el test Miniexamen del estado mental (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) y la escala Clínica de Evaluación de la Demencia (CDR) (Morris, 1993). El nivel de inteligencia premórbida se evaluó con el subtest vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III (WAIS-III) (Wechsler, 2001).

Tabla 5. Protocolo de neuropsicología de la visita basal del PGA por orden de aplicación

Primera sesión <sup>a</sup>	Segunda sesión
Recogida de datos sociodemográficos	
Figura compleja de Rey: copia	TAVEC aprendizaje y recuerdo inmediato
Test de colores y palabras Stroop	Subtest de letras y números de WAIS-III
Subtest de vocabulario de WAIS-III	Subtest del mapa del Zoo de BADS
Subtest de dígitos de WAIS-III	Subtest de clave de números de WAIS-III: copia
Figura compleja de Rey a corto plazo	Test de orientación de Líneas
Fluencia verbal: animales y p	Subtest de clave de números de WAIS-III: recuerdo
Test de 15 objetos	Subtest de vocabulario de TBDA
Subtest de comprensión de TBDA	<i>Test de rastreo Trail Making</i>
Subtest de repetición de TBDA	TAVEC aprendizaje y recuerdo demorado <sup>b</sup>
Descripción de la lámina de WAB	
Figura Compleja de Rey a largo plazo <sup>b</sup>	

*Nota:* PGA = Proyecto Gipuzkoa Alzheimer; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III, TBDA = Test de Boston para el Diagnóstico de Afasia, WAB = Batería de Afasias de Western, TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, BADS = *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*.

<sup>a</sup>El miniexamen del estado mental, la escala hospitalaria de depresión y ansiedad, el test de alteración de la memoria y test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke no se muestran porque fueron realizados en las consultas de neurología y enfermería.

<sup>b</sup>El recuerdo diferido fue administrado después del intervalo de tiempo determinado por el manual.

La memoria episódica verbal se valoró con el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet & Alexandre, 1998), el Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (FCSRT) (Buschke, 1984) y el Test de Alteración de la Memoria (TAM) (Rami, Molinuevo, Sanchez-Valle, Bosch, & Villar, 2007), que también incluye preguntas de memoria semántica y orientación temporo-espacial; la memoria episódica visual, con el recuerdo a corto y largo plazo de la figura compleja de Rey (FCR) (Rey, 2009); el aprendizaje implícito, con el aprendizaje incidental del subtest clave de números (Wechsler, 2001). La capacidad visuoperceptiva, se valoró con el Test de los 15 objetos (15-O) (Pillon et al., 1989) y la prueba de Orientación de Líneas (TOL) (Benton, Varney, & Hamsher, 1978). La capacidad constructiva con la copia de la FCR. El lenguaje se evaluó con los subtests de repetición, comprensión y vocabulario del test de Boston para el Diagnóstico de Afasia (TBDA) (Goodglass, 2005) y la descripción de una lámina de la Batería de Afasias de Western (WAB) (Kertesz & Poole, 1974). La capacidad atencional y las funciones ejecutivas se evaluaron mediante el subtest de dígitos

de WAIS-III (Wechsler, 2001), las tareas de fluencia verbal fonética y semántica (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009), el test de rastreo *Trail Making* (TMT) (Reitan & Wolfson, 1985), el subtest de clave de números de WAIS-III (Wechsler, 2001), el test de colores y palabras, Stroop (Golden, 2007) y el subtest del mapa del Zoo de la batería *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS) (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996).

Se administraron cuestionarios para valorar la presencia de síntomas de depresión y ansiedad con la Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad (HADS) (Snaith & Zigmond, 1986) y el nivel de estrés un mes antes de la visita fue evaluado con el Cuestionario de Estrés Autopercebido (PSQ) (Levenstein et al., 1993).

Las evaluaciones fueron llevadas a cabo por las dos neuropsicólogas del equipo (una de ellas la autora del presente trabajo), a excepción del FCSRT y el CDR, que fueron realizadas por el neurólogo, y el MMSE y el TAM por la enfermera en la primera sesión de la visita basal.

## 4 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

### 4.1 Variables sociodemográficas

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables demográficas: sexo (mujer/hombre), edad (años), nivel educativo (años) y el índice de posición social (IPS). El nivel educativo se midió según los años de escolarización. Para calcular los años de escolarización, se restaron 6 años a la edad de finalización de los estudios, ya que se entiende que la educación reglada comienza a esa edad. El IPS se determinó a través del índice de Hollingshead, teniendo en cuenta el nivel de estudios alcanzado y la ocupación (Hollingshead, 2011). Este índice tiene una puntuación mínima de 11 y una puntuación máxima de 77; la mayor puntuación indica un IPS más bajo.

### 4.2 Variables clínicas

En la consulta de neurología se valoró el estado cognitivo global y la posible existencia de síntomas psicopatológicos a través de una entrevista semiestructurada. La información relativa al antecedente familiar de demencia también fue recogida durante esa sesión.

#### 4.2.1 Estado cognitivo y funcional

Con la información recabada en la consulta de neurología y la obtenida de los informadores de cada participante, se cumplimentó la escala CDR (Morris, 1993). El CDR es una escala de cinco niveles que se utiliza para valorar el grado de deterioro en seis dominios cognitivos y funcionales en personas con EA u otras enfermedades neurodegenerativas. Se evalúa la memoria, la orientación, el razonamiento y la resolución de problemas, las actividades fuera de casa, las actividades domésticas y aficiones, y el cuidado personal. La información necesaria para calificar cada dominio se consigue en una entrevista semiestructurada con el paciente y un informador fiable. Además de la puntuación en cada dominio, se obtiene una puntuación global que se calcula con un algoritmo (**ANEXO IV**). Esta puntuación es útil para caracterizar el nivel de deterioro y demencia: 0 para normalidad; 0.5 para demencia muy leve; 1 para demencia leve; 2 para demencia moderada; y 3 para demencia severa.

#### 4.2.2 Ansiedad y depresión

Con el fin de valorar la presencia de sintomatología ansiosa o depresiva, los sujetos cumplimentaron la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) validada en España de forma autoadministrada (Snaith & Zigmond, 1986; Terol et al., 2007). La escala HADS evalúa la ansiedad con una puntuación que oscila entre 0 y 21, y la depresión con un rango de

puntuación establecido entre 0 y 21. En ambos casos, una puntuación superior a 10 puntos indica presencia de ansiedad y/o depresión.

#### 4.2.3 Estrés

El Cuestionario de Estrés Percibido (PSQ) es una prueba de medición de estrés diseñada específicamente para la investigación clínica psicosomática y está constituida por 30 ítems (Levenstein et al., 1993). Los seis factores que se obtienen de la versión española son: tensión-fatiga, conflicto-aceptación social, sobrecarga-acoso, energía-disfrute, autorrealización-satisfacción y miedo-ansiedad (Sanz-Carrillo, García-Campayo, Rubio, Santed, & Montoro, 2002). A partir de la puntuación total obtenida, se calcula una fórmula para extraer el índice del PSQ. A mayor puntuación obtenida en dicho índice, menor es el nivel de estrés.

#### 4.2.4 Antecedente familiar

Se recopiló información detallada de la presencia de demencia, edad de inicio y tipo en abuelos, tíos, padres y hermanos. El antecedente familiar directo de demencia (HF+) fue definido como tener al menos un familiar de primer grado afectado (padres o hermanos). Se determinó que una persona no tenía historia familiar directa (HF-), si sus padres habían alcanzado los 75 años sin presentar demencia. Las personas con antecedente familiar no directo (tíos, primos o abuelos) no se incluyeron en los análisis.

### 4.3 Variables cognitivas

Las funciones cognitivas se evaluaron mediante la aplicación de una extensa batería neuropsicológica que incluía tests estandarizados que se utilizan ampliamente para la valoración cognitiva. Todas las pruebas cumplen adecuadamente los criterios psicométricos de fiabilidad y validez (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). A continuación, se describen las pruebas aplicadas, los índices combinados creados y la selección de puntuaciones brutas de la batería neuropsicológica utilizada en el presente trabajo de investigación.

#### 4.3.1 Descripción de las pruebas

El orden en el que se definen las pruebas aplicadas viene determinado por las capacidades cognitivas que evalúan de la siguiente manera: cognición global, inteligencia premórbida, memoria, capacidad constructiva, función perceptiva, lenguaje, atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. El orden es orientativo ya que puede haber pruebas que evalúen más de una función cognitiva.



### Miniexamen del estado mental (MMSE)

Es una prueba de cribado del estado cognitivo global que contiene cinco subapartados y cuyo fin es evaluar aspectos diferentes de las funciones cognitivas, la orientación temporal y espacial, la memoria inmediata y diferida (fijación y recuerdo), la atención y el cálculo, el lenguaje y la capacidad constructiva (Folstein et al., 1975). Se concede un punto por cada respuesta correcta hasta obtener un máximo de 30 puntos. A mayor puntuación, mejor rendimiento por parte del sujeto.

### Subtest de vocabulario (incluido en WAIS-III)

El Subtest Vocabulario de WAIS-III es una prueba para valorar la vertiente expresiva del lenguaje, el nivel de vocabulario y la memoria semántica (Wechsler, 2001). Ha demostrado ser útil para estimar el nivel intelectual premórbido (Lezak et al., 2012). Las puntuaciones son estables a lo largo del tiempo, siempre y cuando la persona no presente una patología del habla. La prueba consiste en definir oralmente un conjunto de 33 palabras que se presentan de forma oral y escrita. Las palabras están ordenadas por orden de dificultad creciente, siendo las primeras las más frecuentes y menos abstractas y las últimas las menos frecuentes y más abstractas. Para cada definición se puede otorgar una puntuación de 2, 1 o 0 puntos, según los criterios de corrección indicados en el manual. Si se cometen 8 fallos consecutivos, se da por finalizada la tarea. A mayor puntuación, mejor rendimiento obtenido.

### Test de Alteración de la Memoria (TAM)

Constituye un test de cribado de memoria global formado por cinco subtest: memoria inmediata, orientación temporal, memoria semántica, recuerdo libre y recuerdo facilitado (**ANEXO V**) (Rami et al., 2007). El primer apartado consiste en el aprendizaje de cinco palabras y dos frases. En orientación temporal se pregunta el año, la estación, el mes, la fecha y el día de la semana. En el apartado de memoria semántica se evalúan 15 cuestiones relacionadas con conceptos generales. En la última sección se pide el recuerdo libre de las cinco palabras y las dos frases del inicio, y posteriormente, se facilitan las claves. La puntuación máxima es 50, el punto de corte para la detección de deterioro cognitivo leve es 37 puntos con una sensibilidad de 96% y una especificidad de 76%, y para el diagnóstico temprano de demencia el punto de corte es de 28 puntos con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98%.

### Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)

Esta prueba, que evalúa la memoria episódica y la capacidad de aprendizaje, consiste en recordar y reconocer una lista de palabras presentada como una lista de la compra (Benedet & Alejandre, 1998). El "TAVEC" consta de tres listas: una lista de aprendizaje (frutas, especias, herramientas y prendas de vestir), una lista de interferencia (frutas, especias, peces y utensilios de cocina) y una lista de reconocimiento de palabras. Las listas de aprendizaje y de interferencia se componen de dieciséis palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas, de las cuales dos son comunes a ambas listas y otras dos son privativas de cada lista. En la primera fase, el neuropsicólogo lee la primera lista de palabras en voz alta y, a continuación, el evaluado debe repetir el máximo número de palabras que le sea posible recordar sin importar el orden. Se repite cinco veces seguidas. Una vez finalizada la fase de aprendizaje, se lee la lista de interferencia y se le pide al participante que diga todos los elementos que recuerde. Seguidamente, se le pide que evoque de manera libre todas las palabras de la primera lista que pueda recordar, y después se le facilitan las pistas semánticas para todas las palabras (frutas, especias, herramientas y prendas de vestir). Al cabo de 20 minutos, se le vuelve a solicitar el recuerdo libre y con pistas semánticas de la primera lista. Finalmente, se lee la lista de reconocimiento en voz alta para que el evaluado indique si la palabra leída pertenece a la lista de aprendizaje o no. La estructura del TAVEC es la siguiente:

1. Aprendizaje de la lista A (cinco ensayos).
2. Aprendizaje de la lista de interferencia (Lista B).
3. Prueba de Recuerdo Libre a Corto Plazo (Lista A).
4. Prueba de Recuerdo con Claves Semánticas a Corto Plazo (Lista A).
5. Prueba de Recuerdo Libre a Largo Plazo (Lista A).
6. Prueba de Recuerdo con Claves Semánticas a Largo Plazo (Lista A).
7. Prueba de Reconocimiento (Lista A).

Del test TAVEC se pueden obtener un gran número de índices que permiten valorar los diferentes procesos implicados en la codificación, el aprendizaje, el almacenamiento y la evocación de la información verbal. También ofrece información cualitativa sobre las estrategias de codificación empleadas, de tipo semántico o serial, o si evidencia el efecto de primacía y de recencia.

### Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke (FCSRT)

Esta prueba permite valorar la memoria episódica y su particularidad se basa en el aprendizaje guiado de una lista de 16 palabras escritas (Buschke, 1984). Se compone de evocación

inmediata y diferida, tanto de forma espontánea, como de forma facilitada con administración de pistas semánticas. En la primera parte de la prueba se muestran cuatro láminas con cuatro palabras distribuidas en cuatro cuadrantes. El evaluado lee en voz alta las cuatro palabras y a continuación se le pide que identifique cada una de las palabras nombradas con una de las categorías (*“categorías de la lámina 1: ave, material de lectura, verdura, calzado”*). Por ejemplo, *“entre las cuatro palabras citadas hay un ave, ¿cuál es?”*. Y así, sucesivamente con cada lámina. Una vez finalizada la codificación, se realiza una tarea de interferencia de 20 segundos, puede ser, por ejemplo, un ejercicio de cálculo y, a continuación, se le solicita la evocación libre de las 16 palabras. Si no recuerda correctamente alguno de los elementos, se le facilita la clave semántica. Si, aun y todo, no emite ninguna respuesta o es incorrecta, se le dice la palabra exacta acompañada de la clave semántica; por ejemplo, *“el nombre de ave es cuervo”*. La fase de aprendizaje consta de tres ensayos. Aproximadamente, a los 30 minutos, se le pedirá que recuerde todas las palabras de la lista, sin importar el orden. Si la respuesta no es correcta, el evaluador le facilitará pistas semánticas para que trate de recordarlas (recuerdo facilitado). De esta prueba se derivan las puntuaciones del recuerdo libre y facilitado, tanto inmediato como diferido. De esta manera, el FCSRT permite diferenciar entre los déficits de memoria por afectación del proceso evocativo de aquellos con alteración del proceso de almacenamiento de la información.

#### Figura compleja de Rey (FCR)

La FCR, prueba que sirve para evaluar la capacidad constructiva visual y la memoria episódica visual, consiste en copiar un dibujo geométrico complejo (**ANEXO VI**) y reproducirlo de memoria transcurridos 3 y 30 minutos desde la realización de la copia (Rey, 2009). La figura se compone de 18 elementos de los cuales se puntúan dos aspectos, si está bien colocado en el espacio respecto al resto de elementos que conforman la figura y si está bien dibujado. En el caso de que el elemento no esté bien dibujado, ni situado, pero sea reconocible, recibe 0.5 puntos. De esta manera, por cada elemento puede recibir, 0, 0.5, 1 o 2 puntos. Los elementos fueron corregidos según los criterios de Meyers y Meyers (Meyers & Meyers, 1996).

#### Test de 15 objetos

El test 15-O es una prueba válida para evaluar la función visuoperceptiva, en concreto la percepción visual de objetos (Pillon et al., 1989). Breve, fácil de administrar y de puntuar, consiste en la presentación de una lámina con 15 figuras de objetos superpuestos (**ANEXO VII**). Se diseñó en 1989 para evaluar el entrecimiento en el procesamiento cognitivo de los enfermos de Parkinson. El valor que se recogía era el tiempo necesario para identificar todas

las figuras. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que, si en lugar de registrar el tiempo, se contabiliza el número de figuras identificadas, también es válida para evaluar la función visuoperceptiva en pacientes con DCL y demencia (Alegret et al., 2009).

#### Test de orientación de líneas

El test de orientación de líneas evalúa la función visuoespacial y, en concreto, la capacidad para estimar las relaciones espaciales entre segmentos de líneas con ángulos diferentes (Benton et al., 1978). En cada ítem se presentan en la parte superior de la lámina dos segmentos de líneas con distinta orientación y/o ángulo que deben compararse con un “abanico” de líneas situadas de forma radial en la parte inferior de la lámina, numeradas del 1 al 11 (**ANEXO VIII**). Se debe juzgar qué línea de abajo se encuentra en la misma posición que la línea que se muestra arriba. En los ítems de práctica, las líneas de estímulo tienen la misma longitud que las del “abanico”, pero en los demás ítems, las líneas de estímulo son más cortas. Se concede un punto si el individuo localiza ambas líneas de cada ítem. En total son 30 ítems.

#### Subtest de vocabulario (incluido en TBDA)

El subtest de vocabulario es una prueba válida para evaluar la capacidad de denominación por confrontación visual (Goodglass, 2005). Se trata de un test formado por 60 ítems que consiste en una serie de dibujos ordenados en dificultad creciente en términos de su frecuencia. El neuropsicólogo presenta las figuras por orden, de una en una, dejando 20 segundos para la respuesta, a menos que el evaluado indique que no sabe la palabra, antes de que pasen los 20 segundos. Durante la prueba, el evaluador puede intervenir de dos maneras: en el caso de que el individuo dé una respuesta que pueda deberse a una percepción equivocada del dibujo, se le proporcionará la clave semántica; o si no da una respuesta correcta, bien espontáneamente o bien tras una clave semántica, se le proporcionará una clave fonética. Las claves semántica y fonética para cada ítem vienen determinadas por el manual de la prueba. Se otorga un punto si la respuesta espontánea es correcta o si después de la ayuda semántica, acierta. No recibe ningún punto si la respuesta es incorrecta o si la acierta después de la ayuda fonética. Con el fin de evitar confusiones con el subtest de vocabulario de WAIS-III, de ahora en adelante se nombrará como subtest de denominación.

#### Fluencia verbal semántica y fonética

Las tareas de fluencia verbal proporcionan información sobre la producción verbal, la memoria semántica, el lenguaje y las funciones ejecutivas (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009). La tarea de fluencia verbal semántica consiste en

producir oralmente en un minuto tantos nombres de animales como sea posible; y la tarea de fluencia verbal fonética, en emitir, también durante un minuto, tantas palabras que empiecen con la letra P como sea posible. Según las normas de administración aplicadas en el presente trabajo de tesis (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009), en la tarea de animales no se permiten decir palabras derivadas, y en la tarea con la letra P, tampoco se pueden decir nombres propios. Se da un punto por cada palabra correcta. No se consideran aptas las palabras que no cumplen el criterio establecido o son repetidas; en el caso de fluencia verbal semántica, si es un animal de la misma especie, y en la fluencia verbal fonética, si es una palabra derivada o es un nombre propio.

#### Subtest de dígitos (incluido en WAIS-III)

El subtest de dígitos de WAIS-III es una prueba válida para evaluar la capacidad atencional y la memoria de trabajo (Wechsler, 2001). Fácil y rápida de administrar, consta de dos partes que consisten en secuencias de números presentadas de forma oral que se deben repetir en el orden directo o inverso a su presentación. La primera parte, dígitos en orden directo, contiene en total 16 secuencias de números que el evaluado debe repetir. Las primeras dos secuencias contienen dos cifras para mantener y repetir (span = 2) y las últimas dos secuencias, 9 cifras para mantener y repetir (span = 9). Cada dos secuencias se añade una cifra más de manera sucesiva, aumentando así gradualmente la dificultad de la tarea. La segunda parte, dígitos en orden inverso, está conformada por 14 secuencias de números que se deben repetir en orden inverso al dado por el evaluador. Las primeras dos secuencias contienen dos cifras que se deben mantener, manipular y repetir (span = 2) y las últimas dos secuencias están compuestas de 8 cifras (span = 8). Cada dos secuencias se añade una cifra más de manera sucesiva, aumentando así gradualmente la dificultad de la tarea. Cada parte se interrumpe si se cometen dos fallos consecutivos del mismo span. De esta prueba se obtienen tres puntuaciones: el número total de ítems acertados en ambas partes, el span de dígitos directos y el span de dígitos inversos.

#### El subtest de clave de Números (incluido en WAIS-III)

Es una prueba válida para la evaluación de la atención, la velocidad de procesamiento y la velocidad psicomotora (Wechsler, 2001). Este test consta de una serie de números (del 1 al 9) emparejados cada uno con un símbolo jeroglífico distinto. Mediante la ayuda de una clave, se debe escribir el símbolo que corresponde a cada número lo más rápido posible durante 120 segundos (**ANEXO IX**). Se obtiene un punto por cada símbolo dibujado correctamente.

### Test de colores y palabras, Stroop

Es una prueba que requiere de atención selectiva, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva y, más específicamente, de capacidad para inhibir una respuesta automática y seleccionar una respuesta en base a un criterio arbitrario (resistencia a la interferencia) (Golden, 2007). La prueba consta de tres láminas: en la primera, se deben leer en voz alta las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” ordenadas al azar; en la segunda, se deben denominar los colores de las tintas de una lista de elementos iguales impresos en tinta azul, roja o verde; y en la tercera, se deben decir los colores de la tinta con la que están escritas las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL”, y en las que nunca coincide el color de la tinta con el nombre de la palabra escrita (**ANEXO X**). La persona tiene que realizar las tareas durante 45 segundos lo más rápido que pueda sin cometer errores. Si se equivoca, el evaluador debe interrumpirle y pedirle que rectifique el error y entonces, continuar con la tarea. Se contabiliza el número de respuestas correctas en cada una de las tres láminas y se halla un índice de interferencia basado en las puntuaciones anteriores.

### Subtest de Letras y Números (incluido en WAIS-III)

Es una prueba válida para la evaluación de la atención y memoria de trabajo (Wechsler, 2001). Se trata de repetir una secuencia de letras y números aplicando un orden concreto. Primero, los números en orden ascendente y, luego, las letras en orden alfabético (**ANEXO XI**). Cada elemento se compone de tres ítems con el mismo número de letras y cifras. La secuencia más corta está formada por dos elementos y la más larga, por ocho. La prueba finaliza si el sujeto se equivoca en tres ítems de un mismo elemento. La puntuación total es la suma de respuestas correctas.

### Test de rastreo Trail Making (TMT)

Con el TMT se evalúa especialmente la atención alternante, además del componente de velocidad de procesamiento de la información y de rastreo visual (Reitan & Wolfson, 1985). Consta de dos partes: la parte A (TMT-A), en la que se trata de unir con una línea, en orden creciente y lo más rápido posible, números del 1 al 25 insertados en unos círculos en una lámina (**ANEXO XII**); se evalúan principalmente la velocidad de rastreo visuomotor, la coordinación visuomotora y la capacidad para mantener el orden de una secuencia numérica. Y la parte B (TMT-B), que consiste en unir con una línea, en orden creciente y alternante y lo más rápido posible, números del 1 al 25 y letras de la A a la L (1-A-2-B, etc.) (**ANEXO XIII**). Durante la ejecución de ambas pruebas, si el evaluado comete un error, se le debe

interrumpir, indicar cuál ha sido el último ítem correcto y pedirle que continúe con la tarea. Esta prueba también permite valorar la flexibilidad para modificar la conducta en función de los errores cometidos. Se contabiliza el tiempo invertido en la realización de ambas partes y el número de errores.

#### Subtest del mapa del Zoo (incluido en el BADS)

Es una prueba válida para la evaluación de la capacidad de planificación y resolución de problemas (Wilson et al., 1996). Se trata de visitar diferentes puntos en un mapa de un zoo, siguiendo una secuencia ordenada, bajo ciertas restricciones de paso, marcando su recorrido entre puntos con lápices de diferentes colores (**ANEXO XIV**). La prueba consta de dos partes similares en las que se presenta el mismo mapa. La diferencia radica en que, en la segunda parte, al individuo se le facilitan los pasos necesarios para poder realizar el recorrido de manera satisfactoria. Durante la realización de la prueba se recoge el tiempo invertido en la planificación y la ejecución de la prueba, se contabiliza el número de sitios requeridos visitados en el orden correcto y se suma el número de errores. De la combinación de esta información, se obtiene una puntuación final.

#### 4.3.2 Índices combinados

Se crearon índices combinados agrupando las puntuaciones según el dominio cognitivo evaluado: la memoria, la percepción y la construcción visual, el lenguaje, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva. Se realizó un análisis factorial confirmatorio de los índices creados de manera conceptual en dos pasos. Primero, se llevó a cabo un análisis de componentes principales con los 19 tests agrupados en 5 factores. Posteriormente, se aplicó el test de Rand para evaluar el grado de acuerdo entre ambas agrupaciones, conceptual vs empírica (Rand, 1971). El acuerdo fue de 0.8362, apoyando la agrupación conceptual. Además, se crearon dos subíndices de memoria con el fin de explorar el recuerdo a corto y a largo plazo. Para poder calcular los índices o puntuaciones combinadas, se transformaron las puntuaciones de cada test en puntuaciones Z, corrigiendo la puntuación de cada test en función de un grupo normativo independiente. A continuación, se halló el promedio de las puntuaciones Z de los tests que componen cada índice, dando lugar a una única puntuación para cada sujeto en cada índice. La media de la puntuación z es 0.00 y la desviación estándar es 1.00.

##### a) Índice de Memoria Global

Con el fin de obtener una puntuación combinada de memoria global, se creó un índice que incluye puntuaciones de pruebas que valoran la memoria visual y verbal, tanto a corto como a

largo plazo. Las pruebas incluidas fueron: TAM, total corregido por el grupo de referencia (Rami et al., 2007); FCSRT, total del recuerdo libre y facilitado inmediato corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009); TAVEC, total de la suma de los 5 ensayos y total del recuerdo con claves a largo plazo corregidos por edad (Benedet & Alejandre, 1998); y la FCR, recuerdo a los 30 minutos corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009).

#### b) Índice de Memoria a Corto Plazo

Se elaboró una puntuación combinada de aprendizaje y memoria a corto plazo de material verbal y visual basada en las siguientes puntuaciones: FCSRT, total del recuerdo libre y facilitado inmediato corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009); TAVEC, recuerdo con claves a corto plazo corregido por edad (Benedet & Alejandre, 1998); y FCR, recuerdo a los tres minutos corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009).

#### c) Índice de Memoria a Largo Plazo

Se obtuvo una puntuación combinada de aprendizaje y memoria a largo plazo de material verbal y visual basada en las siguientes puntuaciones: FCSRT, total del recuerdo libre y facilitado demorado corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009); TAVEC, recuerdo con claves a largo plazo corregido por edad (Benedet & Alejandre, 1998); y FCR, recuerdo a los 30 minutos corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009).

#### d) Índice de Percepción y Construcción Visual

Se calculó una puntuación que combinaba pruebas de percepción y capacidad constructiva visual con las siguientes pruebas: el test de 15-O corregido según el grupo normativo de referencia (Alegret et al., 2009); el test de orientación de líneas ajustado por edad, nivel educativo y sexo (Calvo et al., 2013; Peña-Casanova, Quintana-Aparicio, et al., 2009); y FCR, la puntuación de la copia corregido por edad y nivel educativo según Neuronorma (Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, Gramunt-Fombuena, et al., 2009).



#### e) Índice de Lenguaje

Se creó una puntuación combinada del lenguaje a partir de las siguientes pruebas: el subtest de denominación corregido por edad y años de educación (Aranciva et al., 2012; Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Aguilar, et al., 2009) y la fluencia verbal semántica corregida por edad y años de educación (Casals-Coll et al., 2013; Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009).

#### f) Índice de Velocidad de Procesamiento

Se creó una puntuación combinada de velocidad de procesamiento, basada en las siguientes pruebas: el subtest clave de números de WAIS-III, total corregido por edad (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Tamayo et al., 2012); el test de colores y palabras de Stroop, total palabras y total colores corregidos por edad y nivel educativo según Neuronorma (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana, et al., 2009; Rognoni et al., 2013); y el TMT, puntuación parte A corregida por edad y nivel educativo según Neuronorma (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Tamayo et al., 2012).

#### g) Índice de Función Ejecutiva

Con el fin de obtener una puntuación combinada de función ejecutiva, se elaboró un índice compuesto por las siguientes pruebas: el subtest de letras y números de WAIS-III, total corregido por edad (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Tamayo et al., 2012); la fluencia verbal fonética, total corregido por edad y nivel educativo según los criterios de Neuronorma (Casals-Coll et al., 2013; Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Gramunt-Fombuena, Quintana-Aparicio, et al., 2009); el subtest del mapa del zoo de BADS, total corregido por el grupo de referencia (Wilson et al., 1996); el test de colores y palabras de Stroop, índice de interferencia corregido por edad y grupo de referencia (Golden, 2007) y la puntuación de la parte B del TMT corregida por edad y nivel educativo según Neuronorma (Peña-Casanova, Quinones-Ubeda, Quintana-Aparicio, et al., 2009; Tamayo et al., 2012).

### 4.3.3 Puntuaciones brutas

La valoración neuropsicológica se compuso de un gran número de pruebas de las cuales se derivó una amplia cantidad de puntuaciones. Con el objetivo de evitar el error tipo I, se realizó una selección de 24 variables:

- MMSE total (rango de puntuación: 0-30)
- Subtest de vocabulario de WAIS-III total (rango de puntuación: 0-66). Se utilizó la puntuación estandarizada Z corregida por edad según los datos normativos del manual de WAIS-III
- TAM total (TAM, rango de puntuación: 0-50)
- FCSRT-total del recuerdo libre inmediato (FCSRT-inm libre, rango puntuación: 0-48)
- FCSRT-total del recuerdo libre y facilitado inmediato (FCSRT-inm total, rango puntuación: 0-48)
- FCSRT-total del recuerdo libre diferido (FCSRT-dif libre, rango puntuación: 0-48)
- FCSRT-total del recuerdo libre y facilitado diferido (FCSRT-dif total, rango puntuación: 0-48)
- FCR-recuerdo a corto plazo (FCR-CP, rango de puntuación: 0-36)
- FCR-recuerdo a largo plazo (FCR-LP, rango de puntuación: 0-36)
- FCR-copia (rango de puntuación: 0-36)
- Test de 15 objetos (15-O, rango de puntuación: 0-15)
- Test de orientación de líneas (TOL, rango de puntuación: 0-30)
- Subtest de denominación de TBDA total (Denom., rango de puntuación: 0-60)
- Fluencia verbal semántica total (FVs, puntuación: nº de palabras correctas totales)
- Subtest de clave de números de WAIS-III total (CN, rango de puntuación: 0-133)
- TMT-puntuación parte A (TMT-A, segundos empleados en realizar la prueba; un tiempo mayor indica un rendimiento peor)
- Subtest de dígitos de WAIS-III span directo (span dir., rango de puntuación: 0-9)
- Subtest de dígitos de WAIS-III span inverso (span inv., rango de puntuación: 0-8)
- Subtest de letras y números de WAIS-III total (let-num, rango de puntuación: 0-21)
- TMT-puntuación parte B (TMT-B, segundos empleados en realizar la prueba; un tiempo mayor indica un rendimiento peor)
- Test de colores y palabras de Stroop-índice de interferencia (Stroop-intrf., rango de puntuación: -30-30)
- Fluencia verbal fonética total (FVf, puntuación: nº de palabras correctas totales)
- Subtest del mapa del zoo de BADS versión 1 (zoo-v1, rango de puntuación: 0-8)
- Subtest del mapa del zoo de BADS total (zoo-total, rango de puntuación: 0-16)

#### 4.4 Genotipo ApoE

Se genotipó el ADN obtenido de las células sanguíneas para analizar el polimorfismo APOE utilizando procedimientos estándar (Wenham, Price, & Blandell, 1991). El análisis fue realizado en el laboratorio de neurociencias del Instituto Biodonostia sobre una muestra de ADN previamente almacenada en el Biobanco Vasco. Los participantes se clasificaron como portadores ApoE  $\epsilon$ 4, si tenían al menos un alelo  $\epsilon$ 4 (APOE4+), y como no portadores si no tenían ninguno (APOE4-).

#### 4.5 Índice de riesgo de demencia CAIDE

El modelo 1 de índice de riesgo CAIDE incluye la edad, la educación, el sexo, la tensión arterial sistólica, el índice de masa corporal, el colesterol total y la información sobre la actividad física (ver **Tabla 2**). Se calculó el índice de riesgo para cada sujeto a partir del método de puntuación explicado por los autores (Kivipelto et al., 2006). Se estableció el punto de corte de 9 para clasificar a los sujetos en dos grupos de riesgo alto (RA; puntuación de CAIDE  $\geq$ 9) y riesgo bajo (RB; puntuación de CAIDE  $<$ 9), siguiendo también las directrices de los autores.

##### 4.5.1 Presión arterial sistólica

Antes de la toma de tensión, el sujeto permaneció sentado durante cinco minutos. La medida de la tensión se realizó por duplicado, en ambos brazos. El resultado final se calculó como la media de las cuatro mediciones en mmHg.

##### 4.5.2 Índice de masa corporal

El IMC se calculó evaluando el peso y la talla como peso/talla<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>. La talla se midió al sujeto descalzo, en ropa interior y de pie, de espaldas al tallímetro (SECA, Bodymeter 206 cm, precisión 0.1 cm) con la cabeza, espalda, glúteos y talones en contacto con la pared y manteniendo la cabeza en el plano de Frankfort. El peso se midió con el bioimpedanciómetro tetrapolar InBody 230. La determinación se realizó al menos dos horas después del desayuno, con la vejiga vacía, en ropa interior y descalzo.

##### 4.5.3 Colesterol

El colesterol total (mg/dl) se analizó de una muestra de sangre extraída en ayunas en la primera sesión de la visita basal en el laboratorio del Hospital Universitario Donostia.

#### 4.5.4 Actividad física

Como parte del protocolo del área de Nutrición y Estilos de vida, se incluyó un cuestionario para valorar el grado de actividad física, el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) propuesto por la OMS (**ANEXO XV**) y validado en diferentes países, incluido España (Craig et al., 2003; Román Viñas, Ribas Barba, Ngo, & Serra Majem, 2013). De la información recogida en el IPAQ, se seleccionó aquella que permitió calcular la variable de actividad física según el criterio pautado por el índice CAIDE, que califica como activa a la persona que realiza una actividad física vigorosa dos o más días por semana durante al menos veinte minutos cada uno de esos días.

### 4.6 Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

Se analizaron los niveles de  $\beta A_{1-42}$ , proteína tau y p-tau en una muestra de LCR recogida mediante punción lumbar.

#### 4.6.1 Realización de la punción lumbar

La punción lumbar se realizó entre las 8:00 y las 12:00 de la mañana. Previamente, se valoró en cada sujeto la presencia de hipertensión intracraneal (valoración de fondo de ojo e imagen de RM), trombopenia (recuento de plaquetas en la analítica de sangre  $< 80.000\mu l$ ), toma de anticoagulantes o doble antiagregación.

La punción lumbar se llevó a cabo según los procedimientos estándar: colocado el sujeto en decúbito lateral izquierdo, se localiza el espacio intervertebral L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> o L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> y se esteriliza la zona con povidona yodada para administrar anestesia local con mepivacaína hidrocloreuro al 2% (salvo historia de hipersensibilidad) con aguja hipodérmica. Una vez anestesiada la zona, se procede a introducir la aguja espinal atraumática Whitacre-22G hasta alcanzar el saco dural, se extraen 9 ml de LCR y se retira la aguja. Tras la punción, el sujeto queda en decúbito supino o lateral en reposo durante una hora en la camilla. Con el fin de disminuir el riesgo de cefalea postpunción, se recomienda la ingesta de abundantes líquidos y reposo relativo durante las siguientes 24 horas.

#### 4.6.2 Manipulación y análisis de las muestras de líquido cefalorraquídeo

Inmediatamente después de la extracción, la muestra de LCR, recogida en tubos de polipropileno, se volteó tres veces y se centrifugó a 4°C y 4000 rpm durante diez minutos. Una

vez centrifugada, se prepararon alícuotas de 0.5 ml que se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. En caso de punción traumática, se desecharon los dos primeros mililitros.

Las muestras de LCR se analizaron mediante ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas-ELISA comercial específico para cada biomarcador (INNOTEST®), en el laboratorio de Neurociencias del Hospital Sant Pau en Barcelona. Este laboratorio participa en el programa de control de calidad de biomarcadores de LCR de la *Alzheimer's Association*. Se determinaron los niveles de  $\beta_{\text{A}_{1-42}}$  (INNOTEST®  $\beta$ -AMYLOID(1-42)), niveles de proteína *tau* total (INNOTEST® hTAU Ag) y niveles de p-tau (INNOTEST® PHOSPHO-TAU181P).

#### 4.6.3 Medidas de AB y tau

Se consideraron positivos los biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración en LCR en función del punto de corte definido en el trabajo de Alcolea y sus colaboradores (Alcolea et al., 2015). El punto de corte establecido para  $\beta_{\text{A}_{1-42}}$  fue de 550 pg/ml, para t-tau de 350 pg/ml y para p-tau de 61 pg/ml. Para  $\beta_{\text{A}_{1-42}}$ , se añadió un 5% de intervalo de confianza al punto de corte original según la aproximación de Landau y su equipo (Landau et al., 2013) alcanzando un valor de 580 pg/ml.

#### 4.7 Hiperintensidades en sustancia blanca

Dado que el índice de riesgo CAIDE se basa, en gran parte, en factores de riesgo vascular, se incluyó una variable para tener en cuenta la presencia de daño vascular cerebral en los individuos de la muestra. Se cuantificaron las hiperintensidades en sustancia blanca dado que son un signo de lesiones en la sustancia blanca cerebral relacionado con la patología vascular (De Leeuw et al., 2001; Wardlaw & Pantoni, 2014). El neuroradiólogo del equipo aplicó la escala Fazekas para semicuantificar la carga de hiperintensidades en sustancia blanca en secuencias de recuperación de inversión atenuada de fluido (*fluid attenuation inversion recovery, FLAIR*) de RM (Fazekas, Chawluk, Alavi, Hurtig, & Zimmerman, 1987). El rango de la escala Fazekas va de 0 a 3: se otorga una puntuación de 0 en ausencia de hiperintensidades, 1 si se observan lesiones focales, 2 al comienzo de la aparición de lesiones confluentes, y 3 si las lesiones confluentes son difusas.

## 5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov para saber si las variables seguían una distribución normal (K-S,  $p > .05$ ), en cuyo caso los datos descriptivos se mostraban con la media y la desviación estándar. Los datos descriptivos de las variables que no cumplían el supuesto de normalidad se expresaron con la mediana y el rango intercuartil (IQ), percentil 25 y 75. La comparación entre grupos de las variables paramétricas se realizó mediante el estadístico *t*-test. Para comparar entre los grupos las variables no paramétricas se utilizó el test de Mann-Whitney. Las variables categóricas se mostraron con la *n* y el porcentaje. Los datos cualitativos se examinaron mediante tablas de contingencia, el test exacto de Fisher's o la prueba  $\chi^2$ , según fuera apropiado. El tamaño del efecto fue calculado con la *d* de Cohen ( $t \cdot \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}$ ) para las variables continuas paramétricas, con la *r* de Rosenthal ( $z/\sqrt{N}$ ) para las no paramétricas y con la *V* de Cramer ( $\sqrt{\chi^2/N \cdot m}$ ) para las variables categóricas. Con el objeto de evitar el error tipo I, se redujo el número de variables mediante la creación de índices combinados por funciones cognitivas y, así mismo, se llevó a cabo una selección de variables a priori. Debido al carácter exploratorio de los objetivos del presente trabajo de investigación, no se corrigieron los análisis por comparaciones múltiples. Si alguna comparación resultaba significativa entre los grupos ( $p < .05$ ), se profundizó en el hallazgo obtenido mediante la creación de modelos lineales generalizados.

Con el objeto de examinar el efecto de la edad, se estratificó la muestra en dos grupos: uno con los sujetos de 60 años de edad o más, y otro con los menores de 60 años. El criterio de la edad fue establecido según lo descrito en la literatura: en torno a los 60 años parece haber un efecto diferencial de los factores de riesgo sobre la cognición (Caselli et al., 2009; Ercoli et al., 2005; Liu et al., 2010; Nilsson et al., 2006)

### 5.1 Análisis multivariantes. Modelos lineales generalizados

Si en la comparación entre grupos se obtenía un resultado significativo, se creaban modelos lineales generalizados con la variable cognitiva como variable dependiente. Como variables predictoras se incluían los factores de riesgo objeto de estudio y las variables que pudieran tener un efecto sobre la variable dependiente (edad, años de educación, sexo...). Además, en los modelos creados para el estudio del efecto del antecedente familiar y del estatus APOE sobre la cognición, se incluyeron los biomarcadores de la EA. En los modelos realizados para el estudio del efecto del índice CAIDE sobre la cognición se añadieron también como covariables la medida de las hiperintensidades en sustancia blanca y el estatus APOE, que también fue

incluido para el estudio del efecto de los biomarcadores. Las variables categóricas se introdujeron como factores y las variables continuas como covariables.

## 5.2 Análisis de moderación y de mediación

Si en los modelos lineales generalizados se observaba que alguna de las variables predictoras resultaba significativa (CAIDE, biomarcadores, estatus APOE, hiperintensidades en sustancia blanca), se llevaban a cabo análisis de moderación y de mediación con el objeto de entender mejor las asociaciones encontradas.

Para considerar que una variable era un mediador se debían cumplir cuatro condiciones (Field, 2013). En primer lugar, la variable predictora debía predecir la variable de estudio; en segundo lugar, la variable predictora debía predecir al mediador; en tercer lugar, el mediador debía predecir la variable de estudio; y por último, el efecto de la variable predictora sobre la variable de estudio debía ser menor cuando se incluía el mediador en el modelo que cuando no se introducía. Si no se cumplían los supuestos para considerar a la variable como un mediador, se estudiaba la relación de moderación.

El nivel de confianza considerado en todos los análisis estadísticos realizados en este proyecto ha sido del 95%. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS versión 21 para Windows. Los análisis de mediación y moderación se realizaron con el complemento PROCESS v2.16.3 de Andrew F. Hayes (<http://www.afhayes.com>) para SPSS.





## **RESULTADOS**



## 1 DESCRIPTIVOS

Para el presente trabajo de tesis se incluyeron a los 375 individuos de la cohorte del PGA (n = 409) cognitivamente sanos (CDR = 0). A continuación, se presentan los datos descriptivos de la información demográfica y clínica, del genotipo APOE, de la historia familiar, del índice de riesgo de demencia CAIDE y de la valoración neuropsicológica. Por último, se muestran las características de la submuestra con información de biomarcadores de LCR.

### 1.1 Datos demográficos y clínicos

Los descriptivos de los datos demográficos y de las variables psicopatológicas de ansiedad, depresión y estrés de toda la muestra se describen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de la muestra

Características	Mdn (Pc25 – Pc75) n (%)	n
Edad	57.00 (52.75-62.08)	375
Sexo: hombre	161 (43)	375
Educación: años	14.00 (12.00-17.00)	375
IPS		375
- Alto	7 (2)	
- Medio alto	161 (43)	
- Medio	129 (34)	
- Medio bajo	36 (10)	
- Bajo	42 (11)	
Ansiedad (HADS)	6.00 (4.00-8.00)	375
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-4.00)	375
Estrés (PSQ)	0.24 (0.12-0.38)	374

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas n (%). IPS = índice de posición social, HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad, PSQ = Cuestionario de estrés percibido.

### 1.2 Antecedente familiar

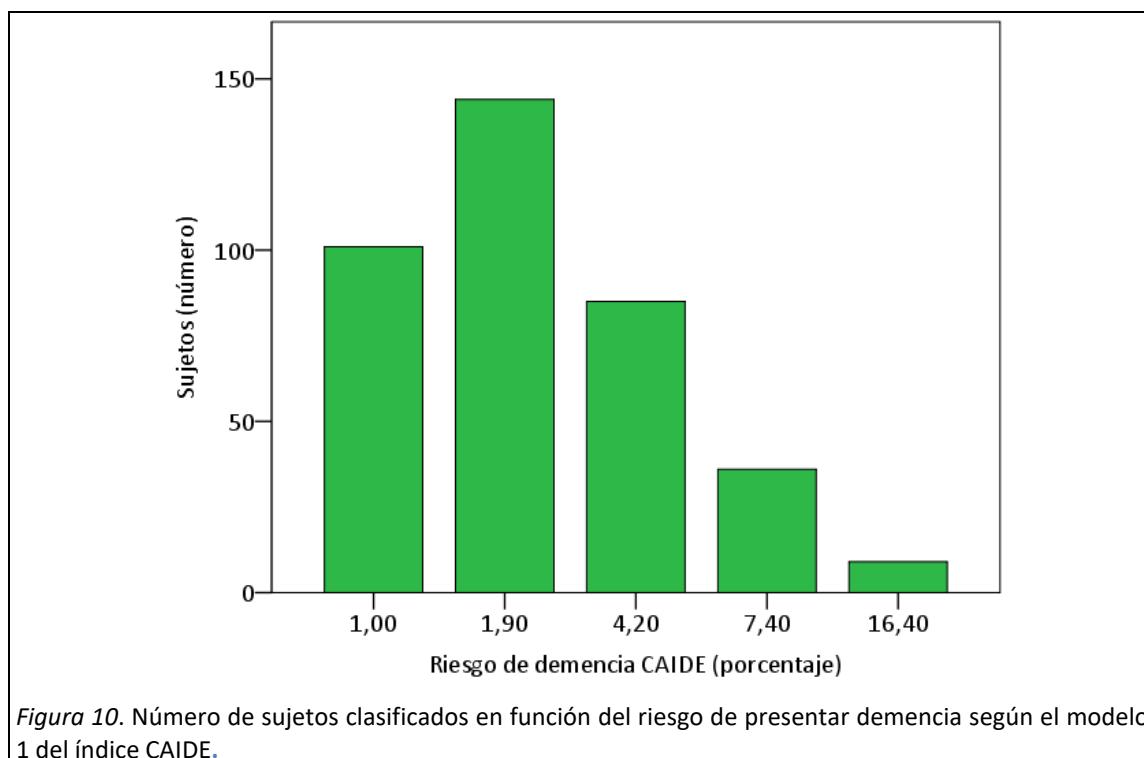
Entre los 375 individuos que componen la muestra del estudio, 252 (67%) tenían antecedente familiar de demencia directo, 48 (13%) presentaban antecedente familiar no directo y 85 (20%) no tenían antecedente familiar. Entre aquellos sin antecedente familiar, en 37 de ellos algunos de los progenitores no habían alcanzado la edad 75 años. En 156 personas el antecedente era materno, en 63 paterno, en 27 casos correspondía a ambos progenitores, y en 6 al hermano o a la hermana.

### 1.3 Genotipo APOE

Se obtuvo información del genotipo APOE de 373 sujetos de la totalidad de la muestra (n = 375). La distribución de los sujetos según el genotipo APOE fue de la siguiente manera: 26 presentaban el genotipo 2/3 (7%), 252 el 3/3 (68%), 91 el 3/4 (24%) y 4 el 4/4 (1%). En nuestro estudio se compararon los 95 sujetos que eran portadores del alelo  $\epsilon 4$  (25%), frente a los 278 no portadores.

### 1.4 Índice de Riesgo de Demencia CAIDE

Se calculó el índice de riesgo de demencia CAIDE (ver **Tabla 2** y **Tabla 3**) para todos los sujetos participantes en el estudio, así como el porcentaje de riesgo correspondiente (ver **Figura 10**). Para el presente trabajo de investigación se clasificaron a los sujetos en dos grupos de riesgo según el punto de corte establecido (Kivipelto et al., 2006). De los 375 individuos, 82 (22%) fueron catalogados en el grupo de riesgo alto (RA; CAIDE  $\geq 9$ ) y 293 en el grupo de riesgo bajo (RB; CAIDE  $< 9$ ).



### 1.5 Índices cognitivos y puntuaciones brutas

En la **Tabla 7** se muestran los datos descriptivos de los índices cognitivos de toda la muestra y en la **Tabla 8**, los de las puntuaciones brutas de las pruebas analizadas en el presente trabajo de tesis.

*Tabla 7.* Descriptivos de los índices cognitivos de toda la muestra (n = 375)

Índice	<i>Mdn (Pc25 – Pc75)</i> <i>M (DE)</i>
Memoria global <sup>a</sup>	0.28 (0.60)
Memoria a corto plazo	0.14 (-0.37-0.62)
Memoria a largo plazo	0.53 (-0.10-1.02)
Percepción/construcción	0.04 (-0.54-0.50)
Lenguaje	0.50 (0.00-1.16)
Velocidad procesamiento <sup>a</sup>	0.42 (0.57)
Función ejecutiva <sup>a</sup>	0.03 (0.50)

*Nota:* <sup>a</sup>Variable paramétrica.

Tabla 8. Descriptivos de las puntuaciones brutas de toda la muestra

Prueba	Mdn (Pc25 – Pc75) M (DE)	n
Vocabulario (WAIS-III)	1.00 (0.66-1.66)	374
MMSE	29.00 (28.00-30.00)	375
<i>Memoria</i>		
TAM	46.00 (44.00-48.00)	372
FCSRT-inm libre	29.00 (25.00-33.00)	375
FCSRT-inm total	45.00 (42.00-47.00)	375
FCSRT-dem libre	12.00 (10.00-14.00)	375
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	375
FCR-CP <sup>a</sup>	18.04 (5.76)	373
FCR-LP <sup>a</sup>	17.65 (5.82)	374
<i>Percepción y construcción visual</i>		
FCR- copia	33.00 (30.50-35.00)	375
15-O	13.00 (12.00-14.00)	375
TOL	26.00 (23.00-28.00)	375
<i>Lenguaje</i>		
Denom.	56.00 (53.00-58.00)	375
FVs	24.00 (20.00-28.00)	375
<i>Velocidad de procesamiento</i>		
CN	72.00 (56.00-81.00)	375
TMT-A	32.00 (25.00-40.00)	375
<i>Atención y función ejecutiva</i>		
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	375
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	375
Let y num	10.00 (9.00-12.00)	374
TMT-B	64.00 (53.00-85.00)	375
Stroop intrf	-1.64 (-6.52-4.02)	374
FVf	18.00 (15.00-21.00)	375
Zoo-v1	2.00 (1.00-7.00)	375
Zoo-v2	10.00 (8.00-14.00)	375

*Nota:* WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III, MMSE = Miniexamen del estado mental; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>Variable paramétrica.

## 1.6 Descriptivos de la submuestra con LCR disponible

Para la obtención de la muestra de LCR y análisis de biomarcadores, 218 participantes (58%) dieron su consentimiento. Según se muestra en la **Tabla 9**, no se observaron diferencias significativas entre aquellos individuos con muestra de LCR disponible y sin ella en las características sociodemográficas, el nivel de inteligencia estimado, las variables psicopatológicas de ansiedad, depresión y estrés, y el estado cognitivo general. Tampoco se hallaron diferencias entre ambos grupos en la proporción de sujetos con historia familiar de demencia en primer grado y portadores del alelo  $\epsilon 4$ .

*Tabla 9.* Comparación de las características de las submuestras según la disponibilidad de biomarcadores en LCR

Características	LCR		U / $\chi^2$	p
	NO (n = 157)	SI (n = 218)		
Edad	56.50 (52.75-61.67)	57.08 (52.83-62.17)	16515.00	.564
Sexo: hombre	62 (40)	99 (45)	1.31	.253
Educación: años	15.00 (12.00-17.00)	14.00 (12.00-17.00)	16532.50	.573
IPS			3.79	.101
- Alto	2 (1)	5 (2)		
- Medio alto	70 (45)	91 (42)		
- Medio	47 (30)	82 (38)		
- Medio bajo	18 (11)	18 (8)		
- Bajo	20 (13)	22 (10)		
Vocabulario (WAIS-III)	1.00 (0.66-1.66)	1.33 (0.66-1.66)	15304.50	.090
Ansiedad (HADS)	6.00 (4.00-8.00)	5.00 (4.00-7.00)	16627.50	.637
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	16415.50	.494
Estrés (PSQ)	0.25 (0.12-0.38)	0.23 (0.12-0.37)	16333.50	.497
MMSE	29.00 (28.00-30.00)	29.00 (28.00-30.00)	16308.00	.420
HF+	100 (64)	152 (70)	1.45	.228
APOE4+	41 (26)	54 (25)	0.14	.713

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas n (%). La U corresponde al test de Mann-Whitney.  $\chi^2$  corresponde al test chi-cuadrado. LCR = líquido cefalorraquídeo; IPS = índice de posición social; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE = Miniexamen del estado mental; HF+ = Con historia familiar de demencia en primer grado; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E.

Respecto a los biomarcadores de LCR, la media (desviación típica) del nivel de  $\beta A_{1-42}$  fue de 833.94 (217.94), de t-tau fue de 223.08 (88.86), y de p-tau fue de 43.23 (13.94).

Tomando como referencia el punto de corte para cada biomarcador, 28 sujetos (13%) fueron positivos para  $\beta A_{1-42}$ , 22 (10%) para t-tau y 24 (11%) para p-tau.

Según los criterios de clasificación de las fases de la EA preclínica de la NIA-AA, en el estadio 0 sin biomarcadores positivos se encontraban 168 (77%) sujetos; en el estadio 1 con biomarcadores de amiloidosis positivos, 23 (11%); y en el estadio 2 con ambos biomarcadores

de amiloidosis y neurodegeneración positivos, 5 (2%). Un total de 22 (9%) personas fueron clasificadas como SNAP al presentar positivos solo los biomarcadores de neurodegeneración.

Si se considera la clasificación A/T/N, el estado de los biomarcadores de los sujetos de la muestra se expone en la **Tabla 10**.

*Tabla 10.* Número de sujetos según la clasificación A/T/N

Clasificación A/T/N	n (%)	Correspondencia con la clasificación de Spearling et al. (2011) y Jack et al. (2016)
A-/T-/N-	168 (77)	Estadio 0
A+/T-/N-	23 (11)	Estadio 1
A+/T+/N-	0	-
A+/T-/N+	0	-
A+/T+/N+	5 (2)	Estadio 2
A-/T+/N-	5 (2)	SNAP
A-/T-/N+	3 (1)	SNAP
A-/T+/N+	14 (6)	SNAP

*Nota:* A = biomarcador de  $\beta$ -amiloide ( $\beta A_{1-42}$  en LCR); T = biomarcador de tau (tau fosforilada en LCR); N = biomarcador de neurodegeneración o daño neuronal (tau total en LCR); SNAP = sospecha de patología no amiloide.



## 2 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS CON ANTECEDENTE FAMILIAR DE DEMENCIA

Para el estudio de la cognición de las personas en riesgo por tener antecedente familiar de demencia, se incluyeron 290 sujetos de los 375 de la muestra inicial.

### 2.1 Características de la muestra

Las personas con historia familiar de demencia en primer grado eran significativamente más jóvenes que el grupo sin antecedente (ver **Tabla 11**). En el resto de las variables demográficas y psicopatológicas no había diferencias entre ambos grupos. El porcentaje de individuos portadores del alelo  $\epsilon 4$  en el grupo HF+ era algo mayor que en el grupo HF- ( $p = .052$ ). En cuanto a la positividad de los biomarcadores, no había diferencias entre ambos grupos.

Tabla 11. Características demográficas según el antecedente familiar de demencia

Características	HF- (n = 38)	HF+ (n = 252)	U / $\chi^2$	P
<b>Edad<sup>a</sup></b>	<b>60.13 (7.34)</b>	<b>57.07 (6.68)</b>	<b>2.61</b>	<b>.009</b>
Sexo: hombre	21 (55)	105 (42)	2.48	.115
Educación: años	15.00 (12.00-17.00)	14.00 (11.00-17.00)	4026.00	.112
IPS			3.65	.445
- Alto	1 (3)	2 (1)		
- Medio alto	15 (39)	106 (42)		
- Medio	14 (37)	86 (34)		
- Medio bajo	6 (16)	26 (10)		
- Bajo	2 (5)	32 (13)		
Vocabulario (WAIS-III)	1.33 (0.66-01.66)	1.00 (0.66-1.66)	4149.00	.192
Ansiedad (HADS)	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (4.00-8.00)	4718.50	.885
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	4624.00	.730
Estrés (PSQ)	0.31 (0.12-0.41)	0.26 (0.12-0.38)	4600.50	.726
MMSE	29.00 (27.00-29.00)	29.00 (28.00-30.00)	3880.00	.051
APOE4+	5 (13)	70 (28)	3.77	.052

Nota: Mediana (rango IQ), excepto las variables categóricas n (%). La U corresponde al test de Mann-Whitney.  $\chi^2$  corresponde al test chi-cuadrado. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. HF- = sin antecedente familiar de demencia; HF+ = con antecedente familiar de demencia; IPS = índice de posición social; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE = Miniexamen del estado mental; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de apolipoproteína E.

<sup>a</sup>Variable paramétrica. Media (desviación estándar). Se aplica t-test.

## 2.2 Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar de demencia.

Al comparar el rendimiento en los índices cognitivos entre HF+ y HF-, se hallaron puntuaciones similares en todos los índices estudiados (ver **Tabla 12**).

*Tabla 12.* Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar de demencia

Índice	HF- (n = 38)	HF+ (n = 252)	U /t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global <sup>b</sup>	0.32 (0.53)	0.30 (0.61)	0.19	.846	0.03
Memoria a corto plazo <sup>b</sup>	0.17 (0.64)	0.14 (0.67)	0.25	.802	0.04
Memoria a largo plazo	0.58 (0.01-1.01)	0.59 (-0.02-1.04)	4681.50	.855	0.01
Percepción/construcc.	-0.01 (-0.43-0.50)	0.07 (-0.49-0.50)	4684.50	.830	0.01
Lenguaje	0.33 (0.00-0.84)	0.50 (0.00-1.16)	4039.50	.120	0.09
Velocidad procesam. <sup>b</sup>	0.52 (0.48)	0.43 (0.56)	0.93	.352	0.16
Función ejecutiva <sup>b</sup>	-0.04 (0.46)	0.03 (0.51)	0.78	.434	0.14

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. HF = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; Percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 2.3 Comparación de las puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia

Como resultado de la comparación de las puntuaciones obtenidas en cada prueba entre ambos grupos, se observó que no había diferencias significativas entre ambos grupos (ver **Tabla 13**).

Tabla 13. Comparación de las puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia

Prueba	HF- (n = 38)	HF+ (n = 252)	U /t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	47.50 (44.00-49.00)	46.00 (44.00-48.00)	4410.50	.475	0.04
FCSRT-inm libre <sup>b</sup>	28.89 (4.46)	29.40 (5.72)	-.52	.605	0.09
FCSRT-inm total	46.00 (42.00-47.00)	45.00 (43.00-47.00)	4543.50	.609	0.03
FCSRT-dem libre	12.00 (11.00-13.00)	12.00 (10.00-14.00)	4689.50	.837	0.01
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	4488.00	.457	0.04
FCR-CP <sup>b</sup>	17.99 (6.08)	18.02 (5.82)	-.03	.974	0.01
FCR-LP <sup>b</sup>	17.80 (5.79)	17.73 (5.90)	.07	.941	0.01
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	33.00 (31.00-35.00)	33.00 (31.00-35.00)	4762.00	.957	0.00
15-O	13.00 (12.00-14.00)	13.00 (12.00-14.00)	4425.00	.441	0.05
TOL	26.00 (23.00-29.00)	26.00 (23.00-28.00)	4641.00	.759	0.02
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	55.00 (53.00-57.00)	56.00 (53.00-58.00)	4474.50	.513	0.04
FVs	22.89 (5.93)	24.38 (6.41)	-1.34	.181	0.23
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	70.50 (59.00-78.00)	73.00 (56.00-81.00)	4684.00	.829	0.01
TMT-A	32.00 (27.00-39.00)	32.00 (25.00-40.00)	4771.00	.972	0.00
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	4690.50	.834	0.01
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	4081.50	.122	0.09
Let y num	10.00 (9.00-11.00)	10.00 (9.00-12.00)	4573.00	.680	0.02
TMT-B	64.50 (51.00-74.00)	64.00 (53.00-88.50)	4269.50	.282	0.06
Stroop intrf	-3.70 (-8.94-2.15)	-1.14 (-6.17-4.20)	3905.50	.111	0.09
FVf	17.00 (14.00-20.00)	18.00 (15.00-21.00)	4220.00	.237	0.07
Zoo-v1	2.50 (0.00-4.00)	3.00 (1.00-7.00)	4350.00	.358	0.05
Zoo-v2	10.00 (8.00-12.00)	10.00 (8.00-15.00)	4294.50	.302	0.06

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

## 2.4 Estudio del perfil cognitivo de los individuos con antecedente familiar estratificado por edad

Con el objeto de explorar si el efecto de la historia familiar sobre la cognición podría diferir en función de la edad, se estratificó la muestra en dos grupos: en uno de ellos se agruparon los menores de 60 años ( $n = 190$ ) y en el otro aquellos que tenían una edad igual o superior a 60 años ( $n = 100$ ), y se repitieron los análisis.

### 2.4.1 Comparación de los índices y las puntuaciones en función de la historia familiar en personas menores de 60 años

El rendimiento obtenido en los índices cognitivos entre los HF- e HF+ fue similar en todos excepto en lenguaje, que fue diferente: aquellos con antecedente familiar de demencia rindieron significativamente más alto y el tamaño del efecto fue pequeño (ver **Tabla 14**). Por el contrario, en las puntuaciones brutas obtenidas en cada prueba, no se hallaron diferencias entre ambos grupos (ver **Tabla 15**).

*Tabla 14.* Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar en menores de 60 años

Índice	HF- ( $n = 22$ )	HF+ ( $n = 168$ )	$U/t$	$p$	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global <sup>b</sup>	0.27 (0.46)	0.36 (0.59)	-.64	.522	0.15
Memoria a corto plazo	0.18 (-0.40-0.59)	0.32 (-0.31-0.71)	1717.50	.591	0.04
Memoria a largo plazo	0.58 (-0.02-0.87)	0.67 (0.07-1.16)	1569.50	.267	0.08
Percepción/construcc <sup>b</sup>	0.03 (0.63)	0.16 (0.71)	-.81	.421	0.18
<b>Lenguaje</b>	<b>0.25 (-0.17-0.84)</b>	<b>0.67 (0.17-1.17)</b>	<b>1372.00</b>	<b>.049</b>	<b>0.14</b>
Velocidad procesam <sup>b</sup>	0.55 (0.50)	0.42 (0.60)	.94	.349	0.21
Función ejecutiva <sup>b</sup>	-0.15 (0.47)	0.06 (0.50)	-1.887	.061	0.43

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas.  $U$  corresponde al test de Mann-Whitney,  $t$  corresponde al t-test. HF = con antecedente familiar de demencia, HF- = sin antecedente familiar de demencia; Percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup> $d$  de Cohen para variables continuas paramétricas.  $r$  de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

Tabla 15. Comparación de puntuaciones brutas según la historia familiar en los menores de 60 años

Prueba	HF- (n = 22)	HF+ (n = 168)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	48.00 (44.00-49.00)	47.00 (44.00-49.00)	1733.50	.698	0.03
FCSRT-inm libre <sup>b</sup>	30.18 (4.24)	30.44 (5.42)	-.22	.830	0.05
FCSRT-inm total	47.00 (44.00-48.00)	46.00 (43.00-47.00)	1613.50	.328	0.07
FCSRT-dem libre	12.00 (12.00-13.00)	13.00 (11.00-14.00)	1607.00	.315	0.07
FCSRT-dem total	16.00 (16.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	1647.50	.306	0.07
FCR-CP <sup>b</sup>	18.20 (6.17)	18.99 (5.74)	-.60	.550	0.14
FCR-LP <sup>b</sup>	17.89 (5.81)	18.75 (5.81)	-.65	.515	0.15
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	32.75 (31.00-34.00)	33.00 (32.00-35.00)	1562.00	.234	0.09
15-O	14.00 (13.00-15.00)	14.00 (13.00-15.00)	1776.00	.759	0.02
TOL	26.00 (23.00-29.00)	27.00 (24.00-29.00)	1751.50	.689	0.03
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	55.00 (53.00-58.00)	57.00 (54.00-58.00)	1599.00	.302	0.07
FVs <sup>b</sup>	24.36 (6.49)	25.50 (6.18)	-.81	.421	0.18
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	74.50 (66.00-88.00)	75.00 (64.00-86.00)	1775.00	.763	0.02
TMT-A	28.00 (24.00-35.00)	30.00 (24.00-37.50)	1624.50	.356	0.07
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.50 (5.00-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	1749.50	.674	0.03
Span inv	5.00 (5.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	1470.50	.102	0.12
Let y num	10.50 (9.00-12.00)	11.00 (9.00-12.00)	1641.00	.388	0.06
TMT-B	58.00 (43.00-69.00)	61.00 (51.00-79.50)	1566.00	.245	0.08
Stroop intrf	-3.77 (-8.90-4.55)	0.21 (-4.33-4.94)	1494.50	.145	0.11
FVf	17.50 (13.00-22.00)	19.00 (16.00-22.00)	1568.50	.248	0.08
Zoo-v1	3.00 (0.00-3.00)	3.00 (1.00-8.00)	1608.50	.317	0.07
Zoo-v2	10.00 (5.00-11.00)	11.00 (8.00-15.00)	1535.00	.193	0.09

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 2.4.1.1 Análisis multivariante del índice del lenguaje en los menores de 60 años

#### 2.4.1.1.1 Efecto del sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el índice de lenguaje y la historia familiar en personas menores de 60 años

Dado que las puntuaciones a partir de las cuales se calculó el índice del lenguaje se ajustaron por edad y años de educación, para el estudio del efecto de las covariables se introdujeron como variables predictoras el sexo y la inteligencia estimada. El resultado del modelo indicó que el test de vocabulario estaba relacionado con el índice de lenguaje, pero el antecedente familiar de demencia perdía la significación (ver **Tabla 16**). El sexo mostraba un efecto cercano a la significación y reflejaba una tendencia a la baja en la puntuación de los hombres respecto a las mujeres.

*Tabla 16.* Regresión lineal generalizada del índice de lenguaje y de la historia familiar de demencia en personas menores de 60 años

Variables	B	ET	p
(Intersección)	0.172	0.182	.347
HF+	0.307	0.167	.066
HF-	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.213	0.110	.051
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.314</b>	<b>0.076</b>	<b>&lt;.001</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 2.4.1.1.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre el índice de lenguaje y historia familiar en personas menores de 60 años

En el estudio del efecto de los biomarcadores, los modelos fueron ajustados por el sexo y el nivel de inteligencia estimada. En el grupo de los menores de 60 años el número de personas con LCR disponible fue de 100 personas con antecedente familiar, y de 11 personas sin historia familiar. Los resultados indicaron que la presencia de historia familiar de demencia, los biomarcadores y su interacción no ejercían efecto alguno sobre el índice del lenguaje compuesto por la tarea de fluencia verbal semántica y el subtest de denominación de Boston (ver **Tabla 17**). No obstante, el sexo y la inteligencia estimada mostraban un efecto significativo.

Tabla 17. Regresión lineal generalizada del índice de lenguaje, de la historia familiar de demencia y de los biomarcadores de LCR en menores de 60 años

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	-0.407	1.025	.691	-0.957	1.023	.350	-0.141	1.151	.902
HF+	1.085	1.057	.305	1.611	1.019	.114	0.824	1.166	.480
HF-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.350</b>	<b>0.141</b>	<b>.013</b>	<b>-0.349</b>	<b>0.141</b>	<b>.013</b>	<b>-0.356</b>	<b>0.141</b>	<b>.012</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.381</b>	<b>0.099</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.387</b>	<b>0.098</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.379</b>	<b>0.098</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta$ A <sub>1-42</sub>	0.000	0.001	.800						
HF+* $\beta$ A	0.000	0.001	.722						
HF-4* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.004	0.005	.419			
HF+*t-tau				-0.005	0.006	.368			
HF-*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.000	0.029	.990
HF+*p-tau							-0.003	0.030	.924
HF-*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer;  $\beta$ A = beta amiloide; t-tau = tau total; p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 2.4.2 Comparación de los índices y las puntuaciones en función de la historia familiar en personas de 60 años o mayores

En las personas mayores de 60 años no se hallaron diferencias en las características neuropsicológicas según el antecedente familiar de demencia (ver **Tabla 18** y **Tabla 19**).

Tabla 18. Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar de demencia en mayores de 60 años

Índice	HF- (n = 16)	HF+ (n = 84)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global <sup>b</sup>	0.38 (0.63)	0.19 (0.63)	1.15	.253	0.31
Memoria a corto plazo <sup>b</sup>	0.19 (0.70)	0.00 (0.63)	1.06	.293	0.29
Memoria a largo plazo <sup>b</sup>	0.59 (0.69)	0.34 (0.70)	1.32	.190	0.36
Percepción/construcc.	0.03 (-0.81-0.57)	-0.20 (-0.93-0.36)	560.00	.292	0.11
Lenguaje	0.50 (0.08-0.91)	0.33 (-0.17-1.00)	646.50	.810	0.02
Velocidad procesam. <sup>b</sup>	0.49 (0.46)	0.45 (0.48)	0.26	.800	0.07
Función ejecutiva <sup>b</sup>	0.12 (0.39)	-0.04 (0.53)	1.09	.277	0.31

Nota: Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. U corresponde al test de Mann-Whitney, t corresponde al t-test. HF = con antecedente familiar de demencia, HF- = sin antecedente familiar de demencia; percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>d de Cohen para variables continuas paramétricas. r de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

Tabla 19. Comparación de puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia en mayores de 60 años

Prueba	HF- (n = 16)	HF+ (n = 84)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	46.50 (44.00-48.50)	46.00 (43.00-48.00)	573.00	.349	0.09
FCSRT-inm libre	27.13 (4.27)	27.31 (5.75)	-.12	.903	0.03
FCSRT-inm total	44.00 (39.50-46.50)	44.00 (42.00-46.00)	665.00	.947	0.01
FCSRT-dem libre	12.00 (10.50-14.00)	11.00 (9.00-13.00)	561.50	.295	0.10
FCSRT-dem total	16.00 (14.50-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	649.00	.806	0.02
FCR-CP <sup>b</sup>	17.69 (6.15)	16.08 (5.52)	1.051	.296	0.29
FCR-LP <sup>b</sup>	17.69 (5.94)	15.70 (5.59)	1.290	.200	0.35
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	34.00 (31.50-35.00)	32.75 (29.50-34.00)	506.00	.116	0.16
15-O	13.00 (11.00-13.50)	13.00 (11.00-14.00)	663.00	.932	0.01
TOL	26.50 (21.00-29.00)	25.00 (22.00-28.00)	554.50	.267	0.11
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	55.50 (51.50-57.00)	54.00 (51.00-57.00)	606.50	.536	0.06
FVs	19.00 (17.50-24.00)	22.00 (17.50-25.50)	609.00	.553	0.06
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	58.00 (50.50-74.00)	58.00 (46.50-74.50)	671.00	.992	0.00
TMT-A	35.50 (33.00-43.00)	37.00 (28.00-45.50)	635.50	.731	0.03
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (5.00-7.00)	606.50	.521	0.06
Span inv	4.50 (4.00-5.50)	5.00 (4.00-5.00)	630.50	.677	0.04
Let y num	10.00 (9.00-11.00)	9.00 (8.00-12.00)	579.50	.418	0.08
TMT-B	73.00 (61.50-81.00)	76.50 (62.00-106.50)	574.00	.357	0.09
Stroop intrf	-3.66 (8.48)	-3.61 (8.84)	-.02	.984	0.01
FVf	16.50 (14.00-17.50)	16.00 (13.50-19.00)	647.00	.814	0.02
Zoo-v1	2.00 (0.50-5.00)	2.00 (0.50-6.00)	666.00	.955	0.01
Zoo-v2	9.50 (8.00-12.00)	10.00 (8.00-13.00)	668.50	.974	0.00

Nota: Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. U corresponde al test de Mann-Whitney, t corresponde al t-test. HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>d de Cohen para variables continuas paramétricas. r de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.



### 3 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LOS PORTADORES DEL ALELO E4

Para el estudio de la cognición en personas en riesgo por ser portadoras de APOE4, se incluyeron a aquellos individuos con información disponible sobre el genotipo APOE. De la muestra inicial,  $n = 375$ , un total de 373 sujetos cumplieron el criterio.

#### 3.1 Características de la muestra según el genotipo APOE4

No se observaron diferencias significativas entre los portadores y no portadores del alelo  $\epsilon 4$  en las variables demográficas, de inteligencia estimada, psicopatológicas, el MMSE y la HF (ver **Tabla 20**). El número de sujetos con genotipo 2/3 fue de 26 (7%), con 3/3 fue de 252 (68%), con 3/4 fue de 91 (24%) y con 4/4 fue de 4 (1%). La proporción de sujetos  $\beta A+$  (24%) en el grupo de portadores del alelo  $\epsilon 4$  fue significativamente mayor que en el grupo de no portadores (9%),  $\chi^2(1, 218) = 8.087$ ;  $p = .004$ . El porcentaje de personas con niveles de t-tau y p-tau positivos fue similar entre ambos grupos,  $\chi^2(1, 218) = 1.765$ ;  $p = .184$ ;  $\chi^2(1, 218) = 2.345$ ;  $p = .126$ , respectivamente.

Tabla 20. Características de los portadores y no portadores del alelo  $\epsilon 4$

Características	APOE4- ( $n = 278$ )	APOE4+ ( $n = 95$ )	$U / \chi^2$	$p$
Edad	57.13 (53.00-62.08)	55.83 (51.17-61.00)	11926.50	.159
Sexo: hombre	116 (42)	43 (45)	0.36	.547
Educación: años	14.00 (11.00-17.00)	15.00 (12.00-17.00)	13203.00	.998
IPS			7.93	.094
- Alto	7 (3)	0 (0)		
- Medio alto	112 (40)	48 (51)		
- Medio	104 (37)	24 (25)		
- Medio bajo	26 (9)	10 (11)		
- Bajo	29 (10)	13 (14)		
Vocabulario (WAIS-III)	1.00 (0.66-1.66)	1.33 (0.66-1.66)	12771.50	.666
Ansiedad (HADS)	6.00 (4.00-8.00)	5.00 (4.00-7.00)	11947.50	.163
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	13011.00	.828
Estrés (PSQ)	0.24 (0.12-0.39)	0.25 (0.13-0.34)	13078.50	.930
MMSE	29.00 (28.00-29.00)	29.00 (28.00-30.00)	11519.00	.054
HF+	180 (65)	70 (74)	3.77	.052

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas  $n$  (%). La  $U$  corresponde al test de Mann-Whitney,  $\chi^2$  corresponde al test Chi-cuadrado. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  Apolipoproteína E; IPS = Índice de Posición Social; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE= Miniexamen del estado mental; HF+ = con historia familiar de demencia.

### 3.2 Comparación de los índices cognitivos según el genotipo APOE4

Al comparar el rendimiento en los índices cognitivos entre portadores y no portadores del alelo  $\epsilon 4$ , no se observaron diferencias significativas (ver **Tabla 21**).

*Tabla 21.* Comparación de los índices cognitivos según genotipo APOE4

Índice	APOE4- (n = 278)	APOE4+ (n = 95)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global	0.30 (-0.14-0.64)	0.40 (-0.14-0.78)	11958.00	.325	0.05
Memoria a corto plazo <sup>b</sup>	0.12 (0.66)	0.11 (0.72)	0.17	.866	0.02
Memoria a largo plazo	0.53 (-0.10-1.01)	0.53 (-0.13-1.03)	12989.50	.932	0.00
Percepción/construcc.	-0.01 (-0.61-0.47)	0.19 (-0.36-0.61)	11502.00	.060	0.10
Lenguaje	0.50 (0.00-1.00)	0.67 (0.00-1.33)	11711.50	.099	0.09
Velocidad procesam.	0.42 (0.02-0.75)	0.50 (0.08-0.91)	12386.50	.394	0.04
Función ejecutiva <sup>b</sup>	0.02 (0.50)	0.07 (0.54)	-0.79	.430	0.09

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  Apolipoproteína E; Percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 3.3 Comparación de las puntuaciones brutas según el genotipo APOE4

Como resultado de la comparación entre el grupo APOE4+ y APOE4-, se halló que las puntuaciones obtenidas en el test de 15 objetos eran significativamente mayores en el grupo APOE4+ que en el grupo APOE4- (ver **Tabla 22**). El tamaño del efecto de la diferencia era pequeño. Se observó una tendencia a la significación en el recuerdo demorado libre en el FCSRT y en la puntuación total de la versión 1 del subtest del Mapa del Zoo. En ambas variables, el grupo APOE4+ obtuvo una mayor puntuación.

Tabla 22. Comparación de puntuaciones brutas según genotipo APOE4

Prueba	APOE4- (n = 278)	APOE4+ (n = 95)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	46.00 (43.00-48.00)	46.00 (44.00-48.00)	14237.50	.292	0.05
FCSRT-inm libre	28.00 (24.00-32.00)	28.00 (25.00-32.00)	14893.50	.520	0.03
FCSRT-inm total	45.00 (42.00-47.00)	45.00 (41.00-47.00)	15430.50	.904	0.01
FCSRT-dem libre	12.00 (10.00-13.00)	12.00 (10.00-14.00)	13777.00	.080	0.09
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	15260.50	.744	0.02
FCR-CP <sup>b</sup>	17.98 (5.81)	17.58 (5.85)	0.64	.521	0.08
FCR-LP <sup>b</sup>	17.48 (5.92)	17.52 (5.78)	-0.08	.936	0.01
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	33.00 (30.00-35.00)	33.00 (31.00-35.00)	14879.50	.509	0.03
<b>15-O</b>	<b>13.00 (12.00-14.00)</b>	<b>14.00 (13.00-15.00)</b>	<b>13223.00</b>	<b>.021</b>	<b>0.12</b>
TOL	26.00 (23.00-28.00)	26.00 (22.00-28.00)	15430.50	.905	0.01
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	56.00 (53.00-58.00)	56.00 (53.00-58.00)	13960.00	.119	0.08
FVs	24.00 (19.00-27.00)	24.00 (19.00-30.00)	14121.00	.162	0.07
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	71.00 (57.00-80.00)	72.00 (53.00-83.00)	15295.00	.801	0.01
TMT-A	33.00 (25.00-40.00)	32.00 (25.00-40.00)	14775.50	.448	0.04
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (5.00-7.00)	15294.00	.793	0.01
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	15286.50	.785	0.01
Let y num	10.00 (9.00-12.00)	10.00 (8.00-12.00)	15488.00	.989	0.00
TMT-B	65.00 (53.00-86.00)	66.00 (51.00-92.00)	15194.50	.764	0.01
Stroop intrf	-1.64 (-6.53-4.18)	-1.84 (-7.16-3.02)	14723.00	.447	0.04
FVf	17.50 (15.00-21.00)	18.00 (15.00-22.00)	14583.00	.343	0.05
Zoo-v1	2.00 (1.00-6.00)	3.00 (1.00-8.00)	13801.50	.084	0.09
Zoo-v2	10.00 (8.00-14.00)	11.00 (8.00-16.00)	14025.00	.133	0.07

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. U corresponde al test de Mann-Whitney, t corresponde al t-test. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. APOE4+ = portador de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4; APOE4- = no portador de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>d de Cohen para variables continuas paramétricas. r de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

Adicionalmente, se estudiaron las características neuropsicológicas según el genotipo APOE caracterizado en tres grupos: el primero, de 3/2; el segundo, de 3/3; y un tercero constituido por todos los portadores del alelo  $\epsilon 4$ . El resultado obtenido fue similar al análisis anterior: el rendimiento entre los grupos difería en el test de 15 objetos ( $p = .030$ ), y en el resto de pruebas e índices no hubo diferencias. La mediana y el rango intercuartil de los tres grupos (3/2, 3/3 y APOE4+) fue de 14 (12-15), 13 (12-14) y 14 (13-15), respectivamente. Los análisis post-hoc indicaron que la diferencia era significativa entre el grupo con genotipo 3/3 y el grupo de portadores del alelo  $\epsilon 4$ . Si se excluían del análisis los cuatro sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  homocigotos, se mantenía la diferencia hallada en el test de 15 objetos ( $p = .022$ ).

### 3.3.1 Análisis multivariante del test de 15 objetos

#### 3.3.1.1 *Efecto de la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el test de 15 objetos y el genotipo APOE*

Al ajustar el análisis del test de 15 objetos por edad, educación, sexo e inteligencia estimada (modelo 1), la diferencia encontrada por ser portador del alelo  $\epsilon 4$  perdía la significación. Sí se observó un efecto significativo de la edad, el sexo y la inteligencia estimada (ver **Tabla 23**). Posteriormente, se estudiaron las variables de interacción de APOE4 con la edad (modelo 2) y APOE4 con vocabulario (modelo 3), que no resultaron significativas.

Tabla 23. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y el genotipo APOE4

Variables	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>18.743</b>	<b>0.833</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>18.719</b>	<b>0.894</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>18.723</b>	<b>0.836</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.289	0.180	.108	0.398	1.544	.797	-0.365	0.311	.240
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-.115</b>	<b>0.012</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.115</b>	<b>0.013</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.115</b>	<b>0.012</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.040	0.026	.118	0.040	0.026	.120	0.040	0.026	.120
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.353</b>	<b>0.160</b>	<b>.027</b>	<b>-0.353</b>	<b>0.159</b>	<b>.027</b>	<b>-0.347</b>	<b>0.160</b>	<b>.030</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.499</b>	<b>0.125</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.499</b>	<b>0.125</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.519</b>	<b>0.141</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+*Edad				-0.002	0.027	.943			
APOE4-*Edad				0 <sup>a</sup>					
APOE4+*Vocab							-0.072	0.238	.764
APOE4-*Vocab							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; H = hombre; M = mujer; vocab = vocabulario. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 3.3.1.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre el test 15 objetos y el genotipo APOE

Para el estudio del efecto de los biomarcadores, se ajustaron los modelos por las covariables que resultaron significativas para el test de 15 objetos (la edad, el sexo y la inteligencia estimada). El número de sujetos con dato de LCR fue de 54 en el grupo APOE4+ y de 164 en el grupo APOE4-. Los resultados indicaron que ser portador de APOE4, el nivel de  $\beta A_{1-42}$ , y la interacción entre APOE4 y  $\beta A_{1-42}$  ejercían un efecto significativo sobre el test de 15 objetos (modelo 1 de la **Tabla 24**). Por el contrario, los niveles de t-tau y de p-tau no mostraron efecto alguno (modelo 2). La interacción entre p-tau y APOE4 fue significativa para el test de 15 objetos y se mantuvo la significación de APOE4 (modelo 3).

Tabla 24. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, el genotipo APOE4 y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	<i>p</i>	B	ET	<i>p</i>	B	ET	<i>p</i>
(Intersección)	<b>17.230</b>	<b>0.950</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>18.292</b>	<b>0.832</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>18.160</b>	<b>0.836</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>APOE4+</b>	<b>2.218</b>	<b>0.816</b>	<b>.007</b>	1.076	0.648	.097	<b>1.646</b>	<b>0.747</b>	<b>.028</b>
<b>APOE4-</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.108</b>	<b>0.014</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.103</b>	<b>0.015</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.106</b>	<b>0.015</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: H	-0.145	0.198	.462	-0.187	0.203	.356	-0.188	0.201	.350
Sexo: M	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.675</b>	<b>0.138</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.000</b>	<b>0.140</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.673</b>	<b>0.139</b>	<b>&lt;.001</b>
<b><math>\beta A_{1-42}</math></b>	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	<b>.004</b>						
<b>APOE4+*<math>\beta A</math></b>	<b>-0.003</b>	<b>0.001</b>	<b>.011</b>						
<b>APOE-4*<math>\beta A</math></b>	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.000	0.001	.961			
APOE4+*t-tau				-0.004	0.003	.128			
APOE-4*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.007	0.009	.404
<b>APOE4+*p-tau</b>							<b>-0.033</b>	<b>0.016</b>	<b>.035</b>
<b>APOE-4*p-tau</b>							0 <sup>a</sup>		

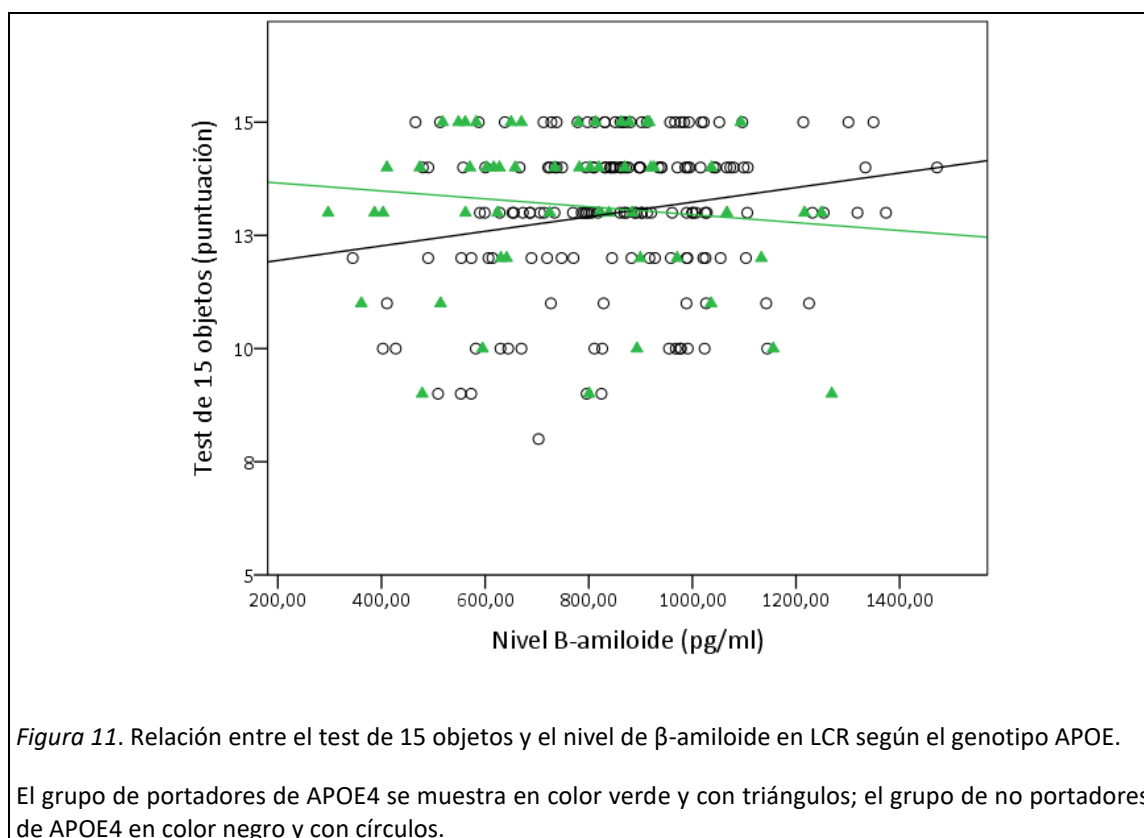
Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; H = hombre, M = mujer,  $\beta A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 3.3.2 Análisis de mediación y de moderación del test de 15 objetos.

Como resultado de los MLGs, se observó que el nivel de  $\beta$ A, el estatus APOE4, la interacción  $\beta$ A\*APOE4 y la interacción p-tau\*APOE4 (ver **Tabla 24**, modelos 1 y 2) ejercían un efecto significativo sobre el rendimiento en el test de 15 objetos. Se exploró el efecto mediador del nivel de  $\beta$ A y el nivel de p-tau en la relación entre el estatus APOE y el rendimiento en el test de 15 objetos. No se obtuvieron resultados significativos.

Se analizó el papel moderador de APOE4 en la relación entre  $\beta$ A y el test de 15 objetos. El análisis se ajustó por edad, nivel de inteligencia premórbida y nivel de p-tau. Los resultados mostraron que APOE4 es un moderador en la asociación entre el nivel de  $\beta$ A y el rendimiento en el test de 15 objetos,  $B = -0.003$ , IC del 95%  $[-0.005, -0.001]$ ,  $t = -2.545$ ,  $p = .012$ . En el grupo de no portadores del alelo  $\epsilon 4$  la relación entre la puntuación del test de 15 objetos y el nivel de  $\beta$ A fue estadísticamente significativa  $B = 0.002$ , IC del 95%  $[0.001, 0.003]$ ,  $t = 2.974$ ,  $p = .003$ ; a menor nivel de  $\beta$ A en LCR, menor puntuación en el test de 15 objetos (ver **Figura 11**). En el grupo de portadores, la relación entre el test de 15 objetos y el nivel de  $\beta$ A no fue significativa ( $p = .323$ ).



*Figura 11.* Relación entre el test de 15 objetos y el nivel de  $\beta$ -amiloide en LCR según el genotipo APOE.

El grupo de portadores de APOE4 se muestra en color verde y con triángulos; el grupo de no portadores de APOE4 en color negro y con círculos.

Con el fin de explorar esta diferencia hallada entre el grupo de portadores y no portadores en la relación entre el test de 15 objetos y el nivel de  $\beta$ A, se repitió el análisis multivariante

introduciendo cuatro grupos según la positividad en el nivel de  $\beta$ A y el genotipo APOE. De todos ellos, 148 fueron clasificados como APOE4-/ $\beta$ A-, 41 como APOE4+/ $\beta$ A-, 15 como APOE4-/ $\beta$ A+ y 13 con ambos factores positivos. Los resultados indicaron que el grupo de personas no portadoras del alelo  $\epsilon$ 4 y con positividad de amiloidosis mostraban un efecto significativo sobre la puntuación en el test de 15 objetos respecto al grupo sin ambos factores, no portadores del alelo  $\epsilon$ 4 y con  $\beta$ A negativo (ver **Tabla 25**). Los datos descriptivos indicaron que el grupo APOE4- y con AB+ obtuvo una mediana y un rango intercuartil menores que el resto de los grupos (ver **Tabla 26**).

*Tabla 25.* Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, el genotipo APOE4 y la positividad de  $\beta$ A

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>18.115</b>	<b>0.801</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+/ $\beta$ A-	0.087	0.255	.733
APOE4+/ $\beta$ A+	-0.075	0.420	.857
<b>APOE4-/<math>\beta</math>A+</b>	<b>-1.063</b>	<b>0.403</b>	<b>.008</b>
<b>APOE4-/<math>\beta</math>A-</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.101</b>	<b>0.014</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.747</b>	<b>0.139</b>	<b>&lt;.001</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo,  $\beta$ A- = beta amiloide negativo. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

*Tabla 26.* Datos descriptivos del test de 15 objetos estratificado por genotipo APOE y positividad de  $\beta$ A

Prueba	APOE4-/ $\beta$ A- <i>n</i> = 148	APOE4-/ $\beta$ A+ <i>n</i> = 15	APOE4+/ $\beta$ A+ <i>n</i> = 13	APOE4+/ $\beta$ A- <i>n</i> = 41
Test 15 objetos	13.00 (12.00-14.00)	12.00 (10.00-14.00)	13.00 (13.00-14.00)	14.00 (12.00-14.00)

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo,  $\beta$ A- = beta amiloide negativo.

Se analizó también el papel moderador de APOE4 en la relación entre p-tau y el test de 15 objetos. El análisis se ajustó por edad, nivel de inteligencia premórbida y nivel de  $\beta$ A. Los resultados mostraron que APOE4 es un moderador en la asociación entre el nivel de p-tau y el rendimiento en el test de 15 objetos,  $B = -0.029$ , IC del 95% [-0.058, -0.001],  $t = -2.030$ ,  $p = .044$ . En el grupo de portadores, la relación entre la puntuación del test de 15 objetos y el nivel de p-tau fue estadísticamente significativa,  $B = -0.027$ , IC del 95% [-0.051, -0.004],  $t = -2.293$ ,  $p = .023$ .; a mayor nivel de p-tau en LCR, menor puntuación en el test de 15 objetos (ver **Figura**

12). En el grupo de no portadores, la relación entre el test de 15 objetos y el nivel de p-tau no fue significativa ( $p = .813$ ).

Se exploró si la positividad en el nivel de p-tau según el genotipo APOE4 podría tener un efecto sobre el rendimiento del test de 15 objetos y no se encontró ninguna relación (ver **Tabla 27**). En este grupo, 15 fueron clasificados como APOE4-/ptau+, 45 como APOE4+/ptau-, 149 como APOE4-/ptau- y 9 con ambos factores positivos.

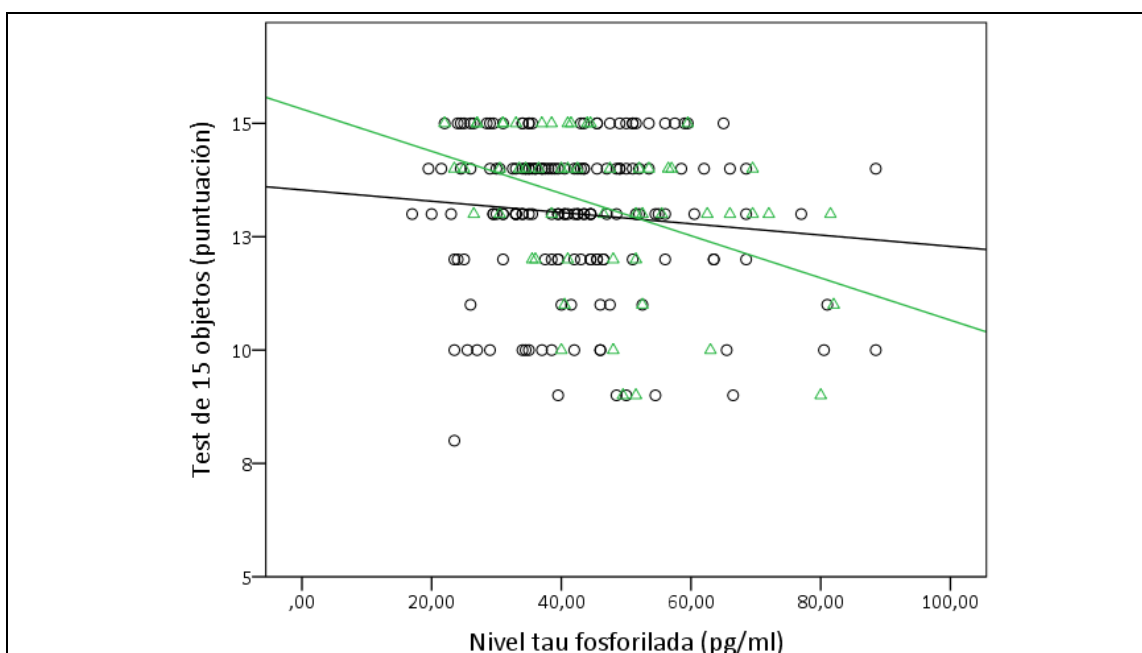


Figura 12. Relación entre el test de 15 objetos y el nivel de p-tau según el genotipo APOE.

El grupo de portadores de APOE4 se muestra en color verde y con triángulos; el grupo de no portadores de APOE4 en color negro y con círculos.

Tabla 27. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, el genotipo APOE4 y la positividad de tau fosforilada

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>16.493</b>	<b>0.973</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+/pTAU+	-0.304	0.525	.562
APOE4+/pTAU-	0.221	0.256	.387
APOE4-/ pTAU+	-0.522	0.414	.208
APOE4-/pTAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.081</b>	<b>0.015</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.088</b>	<b>0.028</b>	<b>.002</b>

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; p-tau+ = tau fosforilada positiva, p-tau- = tau fosforilada negativa. Si  $p < .05$ , valor resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



### 3.4 Estudio del perfil cognitivo de los portadores del alelo $\epsilon 4$ estratificado por edad

Con el objeto de explorar si el efecto de APOE4 sobre la cognición podía diferir en función de la edad, se estratificó la muestra en dos grupos, los menores de 60 años ( $n = 244$ ) respecto a los que tenían 60 años o más ( $n = 129$ ), y se repitieron los análisis realizados previamente.

#### 3.4.1 Comparación de los índices y las puntuaciones en función del genotipo APOE en menores de 60 años

Al comparar la puntuación obtenida en los índices cognitivos y en las puntuaciones brutas de cada prueba entre portadores y no portadores del alelo  $\epsilon 4$ , no se observaron diferencias significativas (ver **Tabla 28** y **Tabla 29**).

*Tabla 28.* Comparación de los índices cognitivos según genotipo APOE4 en menores de 60 años

Índice	APOE4- ( $n = 175$ )	APOE4+ ( $n = 69$ )	$U/t$	$p$	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global	0.34 (-0.04-0.70)	0.43 (-0.16-0.78)	5624.00	.722	0.02
Memoria a corto plazo <sup>b</sup>	0.19 (0.68)	0.10 (0.70)	0.88	.382	0.12
Memoria a largo plazo	0.65 (0.01-1.05)	0.55 (-0.03-1.15)	5836.50	.818	0.01
Percepción/construcc.	0.16 (-0.45-0.52)	0.25 (-0.17-0.69)	5495.50	.275	0.07
Lenguaje	0.50 (0.17-1.00)	0.83 (0.17-1.50)	5195.50	.089	0.11
Velocidad procesam.	0.42 (0.00-0.75)	0.42 (0.08-0.83)	5780.00	.604	0.03
Función ejecutiva <sup>b</sup>	0.02 (0.47)	0.07 (0.59)	-0.66	.513	0.09

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas.  $U$  corresponde al test de Mann-Whitney,  $t$  corresponde al t-test. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  Apolipoproteína E; Percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup> $d$  de Cohen para variables continuas paramétricas.  $r$  de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

Tabla 29. Comparación de las puntuaciones brutas según genotipo APOE4 en menores de 60 años

Prueba	APOE4- (n = 175)	APOE4+ (n = 69)	U /t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	47.00 (44.00-49.00)	47.00 (45.50-49.00)	5192.00	.154	0.09
FCSRT-inm libre	30.00 (27.00-34.00)	30.00 (25.00-33.00)	5473.00	.255	0.07
FCSRT-inm total	46.00 (43.00-47.00)	45.00 (42.00-47.00)	5394.50	.191	0.08
FCSRT-dem libre	12.00 (11.00-14.00)	13.00 (11.00-14.00)	5853.50	.708	0.02
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	5933.00	.798	0.02
FCR-CP <sup>b</sup>	19.10 (5.58)	18.36 (5.57)	0.93	.351	0.13
FCR-LP <sup>b</sup>	18.77 (5.70)	18.15 (5.45)	0.77	.441	0.11
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	33.00 (31.00-35.00)	33.00 (31.00-34.00)	5692.00	.483	0.04
15-O	14.00 (13.00-15.00)	14.00 (13.00-15.00)	5132.00	.059	0.12
TOL	27.00 (23.00-28.00)	27.00 (23.00-29.00)	5644.50	.426	0.05
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	57.00 (54.00-58.00)	57.00 (55.00-59.00)	5456.50	.239	0.08
FVs	25.00 (21.00-29.00)	26.00 (21.00-31.00)	5247.50	.111	0.10
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	74.00 (64.00-84.00)	76.00 (64.00-88.00)	5818.50	.659	0.03
TMT-A	30.00 (24.00-36.00)	30.00 (24.00-35.00)	5699.50	.496	0.04
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (6.00-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	5770.50	.577	0.04
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	5929.50	.819	0.01
Let y num	11.00 (9.00-12.00)	11.00 (9.00-12.00)	6013.50	.961	0.00
TMT-B	62.00 (50.00-74.00)	60.00 (48.00-80.00)	6013.00	.961	0.00
Stroop intrf	-0.03 (-5.03-5.12)	-0.66 (-5.72-5.16)	5908.50	.795	0.02
FVf	19.00 (16.00-21.00)	19.00 (15.00-23.00)	5999.00	.938	0.00
Zoo-v1	2.00 (1.00-7.00)	3.00 (1.00-8.00)	5369.50	.173	0.09
Zoo-v2	10.00 (8.00-14.00)	11.00 (8.00-16.00)	5289.00	.128	0.10

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. APOE4+ = portador de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4; APOE4- = no portador de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 3.4.2 Comparación de los índices y las puntuaciones en función del genotipo APOE en personas de 60 años o mayores

Al comparar las características cognitivas entre los grupos APOE4+ y APOE4- a partir de los 60 años, no se hallaron diferencias en los índices cognitivos (ver **Tabla 30**). Por el contrario, sí se hallaron diferencias significativas en la puntuación obtenida en la copia de la figura compleja Rey, en el sentido de que la mediana de los portadores fue mayor que la de los no portadores y el tamaño del efecto fue pequeño (ver **Tabla 31**).

*Tabla 30.* Comparación de los índices cognitivos según genotipo APOE4 en mayores de 60 años

Índice	APOE4- (n = 103)	APOE4+ (n = 26)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global	0.19 (-0.29-0.63)	0.33 (-0.05-0.75)	1162.00	.299	0.09
Memoria a corto plazo <sup>b</sup>	0.01 (0.60)	0.13 (0.77)	-0.83	.408	0.18
Memoria a largo plazo	0.31 (-0.16-0.92)	0.48 (-0.42-0.95)	1336.50	.988	0.00
Percepción/construcc.	-0.25 (-1.00-0.19)	-0.04 (-0.78-0.41)	1136.50	.234	0.10
Lenguaje	0.33 (-0.17-1.00)	0.58 (-0.33-1.16)	1327.00	.944	0.01
Velocidad procesam.	0.42 (0.09-0.67)	0.54 (0.08-0.91)	1167.00	.346	0.08
Función ejecutiva <sup>b</sup>	0.01 (0.55)	0.04 (0.38)	-0.28	.779	0.06

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 Apolipoproteína E; Percepción/contrucc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

Tabla 31 Comparación de las puntuaciones brutas según genotipo APOE4 en mayores de 60 años

Prueba	APOE4- (n = 103)	APOE4+ (n = 26)	U /t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	46.00 (43.00-48.00)	46.00 (43.00-47.00)	1277.00	.714	0.03
FCSRT-inm libre	26.00 (23.00-30.00)	28.00 (27.00-31.00)	1039.00	.078	0.16
FCSRT-inm total	44.00 (42.00-46.00)	44.50 (41.00-47.00)	1145.50	.254	0.10
FCSRT-dem libre	11.00 (9.00-13.00)	12.50 (10.00-14.00)	1042.00	.079	0.15
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (14.00-16.00)	1192.50	.332	0.09
FCR-CP <sup>b</sup>	16.57 (5.82)	16.04 (5.81)	0.42	.679	0.09
FCR-LP <sup>b</sup>	15.75 (5.79)	16.56 (6.03)	-0.63	.531	0.14
<i>Percepción y construcción visual</i>					
<b>FCR- copia</b>	<b>32.00 (29.00-34.00)</b>	<b>34.00 (31.00-35.00)</b>	<b>933.00</b>	<b>.016</b>	<b>0.21</b>
15-O	12.00 (11.00-14.00)	13.00 (11.00-14.00)	1268.00	.672	0.04
TOL	25.00 (22.00-28.00)	25.00 (20.00-28.00)	1262.50	.652	0.04
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	55.00 (51.00-57.00)	54.50 (51.00-57.00)	1313.50	.880	0.01
FVs	22.00 (18.00-26.00)	22.50 (15.00-26.00)	1304.00	.837	0.02
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	59.00 (45.00-75.00)	54.50 (49.00-72.00)	1283.00	.742	0.03
TMT-A	37.00 (28.00-46.00)	36.50 (31.00-43.00)	1307.50	.853	0.02
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (5.00-7.00)	1200.00	.394	0.08
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	1297.00	.793	0.02
Let y num	10.00 (8.00-11.00)	9.00 (7.00-11.00)	1131.50	.246	0.10
TMT-B	73.00 (60.00-101.00)	74.50 (60.00-99.00)	1306.50	.849	0.02
Stroop intrf	-2.62 (-8.32-2.48)	-4.43 (-10.39--2.08)	1090.50	.163	0.12
FVf	16.00 (14.00-19.00)	18.00 (14.00-20.00)	1116.50	.190	0.12
Zoo-v1	2.00 (0.00-6.00)	2.50 (1.00-6.00)	1162.00	.294	0.09
Zoo-v2	10.00 (8.00-13.00)	10.50 (8.00-13.00)	1203.50	.423	0.07

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. APOE4+ = portador de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4; APOE4- = no portador de apolipoproteína E  $\epsilon$ 4; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 3.4.2.1 Análisis multivariante de la copia de la FCR en los mayores de 60 años

#### 3.4.2.1.1 Efecto de la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre la puntuación en la copia de la FCR y el genotipo APOE en los mayores de 60 años

Al ajustar el análisis por edad, educación, sexo e inteligencia estimada, se mantuvo el efecto de APOE4+ sobre la puntuación en la copia de la FCR (ver **Tabla 32**).

Tabla 32. Regresión lineal generalizada de la figura compleja de Rey y APOE4 en mayores de 60 años

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>42.232</b>	<b>4.332</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>APOE4+</b>	<b>1.592</b>	<b>0.672</b>	<b>.018</b>
<b>APOE4-</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.207</b>	<b>0.065</b>	<b>.001</b>
Educación	0.002	0.082	.977
Sexo: H	-0.372	0.551	.500
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>2.265</b>	<b>0.412</b>	<b>&lt;.001</b>

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , valor resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 3.4.2.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre la puntuación en la copia de la FCR y el genotipo APOE en los mayores de 60 años

Al estudiar el efecto de los biomarcadores sobre la relación entre la puntuación en la copia de la FCR y el genotipo APOE4 ajustado por edad e inteligencia estimada, se observó que en cada modelo el efecto de APOE4 seguía siendo significativo, así como la interacción de APOE4 con cada biomarcador, APOE4+\*βA, APOE4+\*t-tau, APOE4+\*p-tau (ver **Tabla 33**). El nivel de βA<sub>1-42</sub> también resultó significativo para la puntuación en la copia de la FCR. En el presente análisis, el número de sujetos perteneciente al grupo APOE4+ fue de 18, y al grupo APOE4- fue de 62.

Tabla 33. Regresión lineal generalizada de la figura compleja de Rey, APOE4 y biomarcadores de LCR en mayores de 60 años

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>38.797</b>	<b>5.554</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>42.681</b>	<b>4.966</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>42.872</b>	<b>4.989</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	<b>6.572</b>	<b>2.504</b>	<b>.009</b>	<b>7.027</b>	<b>2.685</b>	<b>.009</b>	<b>7.355</b>	<b>3.034</b>	<b>.015</b>
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
Edad	<b>-0.194</b>	<b>0.078</b>	<b>.013</b>	<b>-0.226</b>	<b>0.078</b>	<b>.004</b>	<b>-0.216</b>	<b>0.077</b>	<b>.005</b>
Vocabulario	<b>2.030</b>	<b>0.549</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>2.348</b>	<b>0.460</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>2.245</b>	<b>0.4564</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta$ A <sub>1-42</sub>	<b>0.003</b>	<b>0.002</b>	<b>.045</b>						
APOE4* $\beta$ A	<b>-0.007</b>	<b>0.003</b>	<b>.032</b>						
APOE-4* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.003	0.004	.473			
APOE4+*t-tau				<b>-0.020</b>	<b>0.009</b>	<b>.025</b>			
APOE-4*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.000	0.026	.987
APOE4+*p-tau							<b>-0.110</b>	<b>0.054</b>	<b>.044</b>
APOE-4*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E;  $\beta$ A = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 3.4.2.3 Análisis de mediación y moderación de la copia de la FCR en mayores de 60 años.

Como resultado de los MLGs, se observó que el nivel de  $\beta$ A, el estatus APOE4, la interacción  $\beta$ A\*APOE4, la interacción p-tau\*APOE4 y la interacción t-tau\*APOE4 (ver **Tabla 33**) ejercían un efecto significativo sobre el rendimiento en la copia de la figura compleja de Rey en los mayores de 60 años. A continuación, se exploró el efecto mediador del nivel de  $\beta$ A, p-tau y t-tau en la relación entre el estatus APOE y el rendimiento en la copia de la FCR, sin obtener resultados significativos.

Se analizó el papel moderador de APOE4 en la relación entre  $\beta$ A y la copia de la FCR en los mayores de 60 años. El análisis se ajustó por edad, nivel de inteligencia premórbida y nivel de tau total. Los resultados mostraron que APOE4 no es un moderador en la asociación entre el nivel de  $\beta$ A y el rendimiento en la copia de la FCR en los mayores de 60 años,  $B = -0.007$ , IC 95% [-0.015, 0.000],  $t = -1.898$ ,  $p = .062$ . En los mayores de 60 años y no portadores del alelo  $\epsilon$ 4, la relación entre la puntuación en la figura compleja de Rey y el nivel de  $\beta$ A mostró una tendencia a la significación ( $B = 0.004$ , IC 95% [0.000, 0.007],  $t = 1.911$ ,  $p = .060$ ); a menor nivel de  $\beta$ A en LCR, menor puntuación en la copia de la figura compleja de Rey (ver **Figura 13**). En el grupo de no portadores, la relación no fue significativa ( $p = .264$ ).

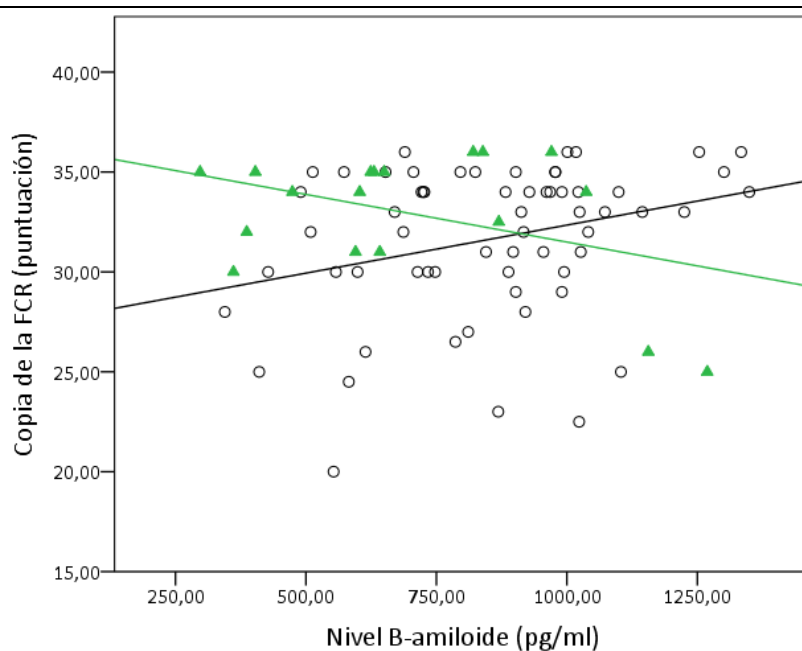


Figura 13. Relación entre la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de  $\beta$ A según el genotipo APOE en mayores de 60 años.

El grupo de portadores de APOE4 se muestra en color verde y con triángulos; el grupo de no portadores de APOE4 en color negro y con círculos.

Se observó un papel moderador de APOE4 en la relación entre el nivel de p-tau y el rendimiento en la copia de la figura compleja de Rey en los mayores de 60 años ( $B = -0.105$ , IC 95% [-0.182, -0.028],  $t = -2.727$ ,  $p = .008$ ). El análisis se ajustó por edad, nivel de inteligencia premórbida y nivel de  $\beta$ A. En el grupo de portadores, la relación entre la puntuación de la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de p-tau era estadísticamente significativa ( $B = -0.108$ , IC 95% [-0.166, -0.049],  $t = -3.685$ ,  $p < .001$ ); a mayor nivel de p-tau en LCR, menor puntuación en dicha prueba (ver **Figura 14**). En el grupo de no portadores, la relación entre la copia y el nivel de p-tau no fue significativa (.929).

Se analizó el papel moderador de APOE4 en la relación entre el nivel de t-tau y el rendimiento en la copia de la figura compleja de Rey en los mayores de 60 años. El análisis se ajustó por edad, nivel de inteligencia premórbida y nivel de  $\beta$ A. El resultado fue significativo ( $B = -0.019$ , IC 95% [-0.035, -0.004],  $t = -2.459$ ,  $p = .016$ ). En el grupo de portadores, la relación entre la puntuación de la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de p-tau fue estadísticamente significativa ( $B = -0.017$ , IC 95% [-0.030, -0.003],  $t = -2.503$ ,  $p = .015$ ); a mayor nivel de p-tau en LCR, menor puntuación en dicha prueba (ver **Figura 15**). En el grupo de no portadores, la relación entre la copia y el nivel de p-tau no fue significativa ( $p = .526$ ).

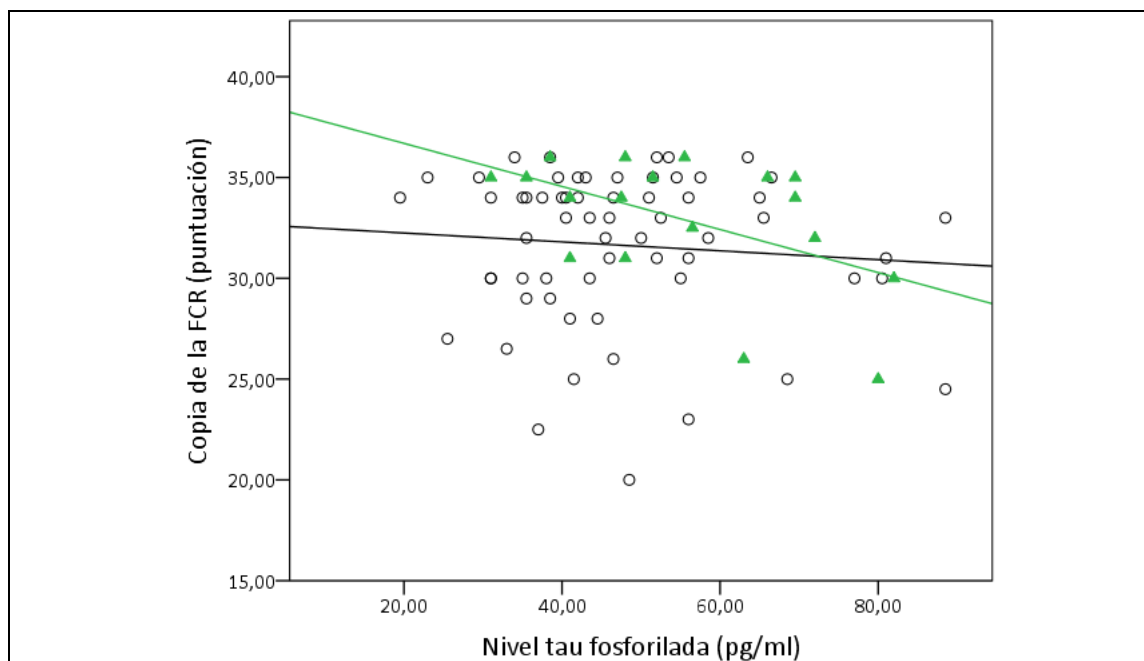


Figura 14. Relación entre la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de p-tau según el genotipo APOE en mayores de 60 años.

El grupo de portadores de APOE4 se muestra en color verde y con triángulos; el grupo de no portadores de APOE4 en color negro y con círculos.

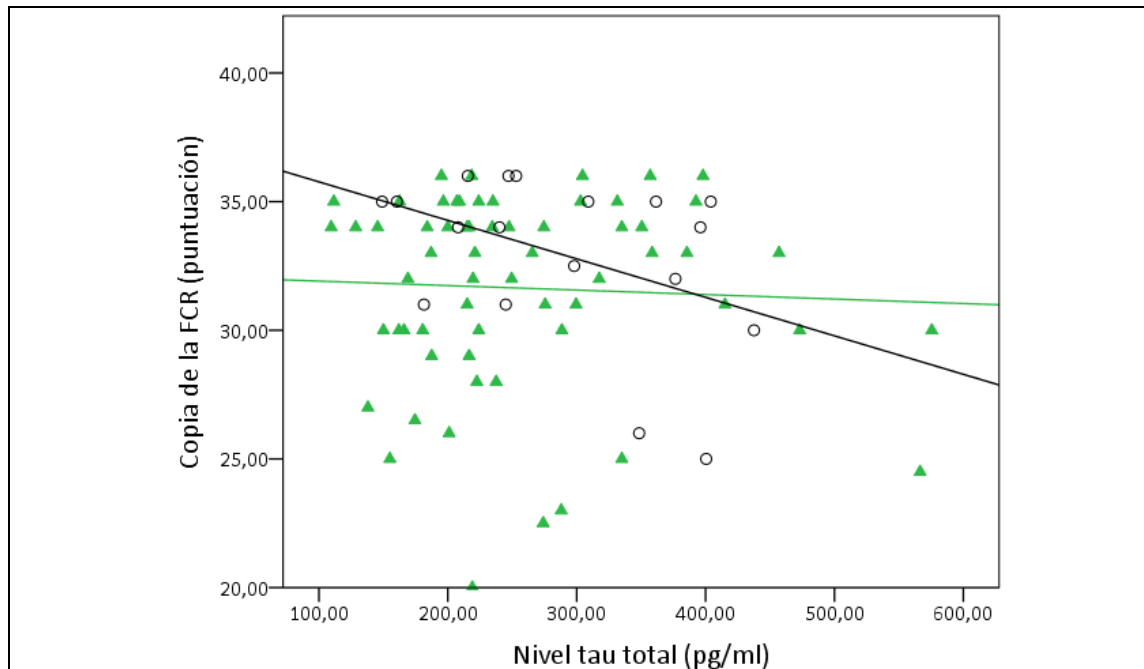


Figura 15. Relación entre la copia de la figura compleja de Rey y el nivel de t-tau según el genotipo APOE en mayores de 60 años.

El grupo de portadores de APOE4 se muestra en color verde y con triángulos; el grupo de no portadores de APOE4 en color negro y con círculos.



## 4 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS EN RIESGO POR TENER AMBOS FACTORES, ANTECEDENTE FAMILIAR DE DEMENCIA Y SER PORTADOR DEL ALELO E4

### 4.1 Características de la muestra

El grupo de sujetos con ambos factores de riesgo, antecedente familiar y portadores del alelo  $\epsilon 4$ , eran más jóvenes y obtuvieron una puntuación en el MMSE mayor que el grupo de sujetos sin dichos factores de riesgo (ver **Tabla 34**). En el resto de las características demográficas y psicopatológicas no se observaron diferencias.

Tabla 34. Comparación de las características de los grupos con ambos factores de riesgo

Características	APOE4- & HF- (n = 33)	APOE4+ & HF+ (n = 70)	U / $\chi^2$	p
<b>Edad<sup>a</sup></b>	<b>59.23 (6.91)</b>	<b>55.83 (5.94)</b>	<b>2.58</b>	<b>.011</b>
Sexo: hombre	32 (46)	17 (52)	0.30	.582
Educación: años	15.00 (12.00-17.00)	15.00 (12.00-17.00)	1004.50	.285
IPS			5.86	.210
- Alto	2 (6)	10 (14)		
- Medio alto	5 (15)	8 (11)		
- Medio	12 (36)	16 (23)		
- Medio bajo	5 (15)	8 (11)		
- Bajo	2 (6)	10 (14)		
Vocabulario (WAIS-III)	1.33 (0.66-1.66)	1.33 (0.66-1.66)	1133.50	.877
Ansiedad (HADS)	6.00 (4.00-7.00)	5.00 (4.00-7.00)	1090.00	.644
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	1069.00	.537
Estrés (PSQ) <sup>a</sup>	0.27 (0.16)	0.25 (0.15)	0.48	.636
<b>MMSE</b>	<b>28.00 (27.00-29.00)</b>	<b>29.00 (28.00-30.00)</b>	<b>742.50</b>	<b>.002</b>

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas n (%). La U corresponde al test de Mann-Whitney.  $\chi^2$  corresponde al test chi-cuadrado. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HF+ = con historia familiar de demencia en primer grado; HF- = sin historia familiar de demencia en primer grado; IPS = índice de posición social; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE = Miniexamen del estado mental.

<sup>a</sup>Variable paramétrica. Media (desviación estándar). Se aplica t-test.

## 4.2 Comparación de los índices cognitivos y las puntuaciones brutas según la historia familiar de demencia y el genotipo APOE4

Como resultado de la comparación de los índices cognitivos, se halló que ambos grupos rendían significativamente diferente en el índice de percepción y construcción visual y en el índice de lenguaje (ver **Tabla 35**). La media obtenida en el grupo APOE4+/HF+ fue mayor que en el grupo APOE4-/HF- y el tamaño del efecto fue moderado. Al analizar las puntuaciones obtenidas en cada prueba, se encontró que el grupo APOE4+/HF+ puntuó más alto en el test de 15 objetos y en la prueba de fluencia verbal semántica (ver **Tabla 36**). El tamaño del efecto en el test de 15 objetos fue pequeño y en la fluencia verbal semántica medio. Adicionalmente, se compararon los rendimientos neuropsicológicos entre los cuatro grupos de riesgo considerando también a los grupos APOE4+/HF- y APOE4-/HF+ (**ANEXO XVI**). El resultado obtenido fue similar a los análisis anteriores, se hallaron diferencias significativas en el índice de percepción y construcción visual, en el test de 15 objetos y en la tarea de fluencia verbal fonética. Los análisis post hoc, mostraron que el grupo APOE4+/HF+ rendía más alto que el grupo APOE4-/HF+ en el índice de percepción y construcción visual ( $p = .008$ ) y en el test de 15 objetos ( $p = .017$ ).

Tabla 35. Comparación de los índices cognitivos de los grupos con ambos factores de riesgo

Índice	APOE4- & HF- ( $n = 33$ )	APOE4+ & HF+ ( $n = 70$ )	$U/t$	$p$	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global	0.31 (0.55)	0.38 (0.65)	-0.56	.579	0.12
Memoria a corto plazo	0.18 (0.63)	0.20 (0.71)	-0.16	.871	0.03
Memoria a largo plazo <sup>b</sup>	0.53 (0.01-1.01)	0.70 (-0.02-1.19)	1051.50	.534	0.06
<b>Percepción/construcc.</b>	<b>-0.08 (0.78)</b>	<b>0.24 (0.63)</b>	<b>-2.24</b>	<b>.027</b>	<b>0.47</b>
<b>Lenguaje</b>	<b>0.32 (0.64)</b>	<b>0.73 (0.85)</b>	<b>-2.74</b>	<b>.008</b>	<b>0.58</b>
Velocidad procesam.	0.50 (0.47)	0.51 (0.51)	-0.07	.945	0.01
Función ejecutiva	-0.05 (0.48)	0.07 (0.55)	-1.11	.269	0.23

Nota: Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas.  $U$  corresponde al test de Mann-Whitney,  $t$  corresponde al t-test. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia, HF- = sin antecedente familiar de demencia; percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup> $d$  de Cohen para variables continuas paramétricas.  $r$  de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable no paramétrica.

Tabla 36. Comparación de las puntuaciones brutas de los grupos con ambos factores de riesgo

Prueba	APOE4- & HF- (n = 33)	APOE4+ & HF+ (n = 70)	U /t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	48.00 (44.00-49.00)	47.00 (45.00-48.00)	1131.00	.957	0.01
FCSRT-inm libre	29.24 (4.57)	29.96 (5.38)	-.659	.512	0.14
FCSRT-inm total	46.00 (43.00-47.00)	45.50 (43.00-47.00)	1118.00	.792	0.03
FCSRT-dem libre	12.00 (11.00-13.00)	13.00 (11.00-14.00)	942.50	.128	0.15
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	1080.00	.516	0.06
FCR-CP <sup>b</sup>	18.17 (6.24)	18.19 (5.67)	-.021	.983	0.00
FCR-LP <sup>b</sup>	18.03 (5.76)	18.29 (5.55)	-.218	.828	0.05
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	33.00 (31.00-35.00)	34.00 (32.00-35.00)	1004.50	.282	0.11
<b>15-O</b>	<b>13.00 (12.00-14.00)</b>	<b>14.00 (13.00-15.00)</b>	<b>873.00</b>	<b>.040</b>	<b>0.20</b>
TOL	26.00 (23.00-29.00)	27.00 (24.00-29.00)	1065.50	.524	0.06
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	55.00 (53.00-57.00)	57.00 (53.00-58.00)	955.00	.155	0.14
<b>FVs</b>	<b>23.03 (5.80)</b>	<b>26.10 (7.77)</b>	<b>-2.018</b>	<b>.046</b>	<b>0.43</b>
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	71.21 (16.48)	72.50 (18.07)	-.347	.729	0.07
TMT-A	32.00 (25.00-39.00)	30.00 (24.00-39.00)	1036.00	.400	0.08
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	1059.50	.487	0.07
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	1011.00	.285	0.11
Let y num	10.00 (9.00-11.00)	11.00 (9.00-12.00)	1074.00	.563	0.06
TMT-B	64.00 (53.00-74.00)	63.00 (51.00-92.00)	1093.00	.661	0.04
Stroop intrf	-4.20 (-10.09-2.88)	-1.53 (-6.59-4.31)	976.50	.301	0.10
FVf	17.48 (4.30)	19.04 (5.35)	-1.464	.146	0.31
Zoo-v1	3.00 (1.00-5.00)	3.00 (1.00-8.00)	1008.50	.294	0.10
Zoo-v2	11.00 (8.00-12.00)	11.00 (8.00-16.00)	1001.00	.271	0.11

Nota: Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. U corresponde al test de Mann-Whitney, t corresponde al t-test. APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura Compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2. Si p < .05, el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>d de Cohen para variables continuas paramétricas. r de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

#### 4.2.1 Análisis multivariante del índice de percepción y construcción visual

##### 4.2.1.1 *Efecto del sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el índice de percepción y construcción visual y ambos factores de riesgo*

Al estudiar el efecto del sexo y la inteligencia estimada sobre el índice de percepción y construcción, no fue necesario incluir como covariables la edad y los años de educación dado que el índice fue creado a partir de puntuaciones Z ajustadas. Se halló que el efecto de APOE4+/HF+ perdió significación y la inteligencia estimada se relacionó de manera significativa con la puntuación en el índice de percepción y construcción (ver **Tabla 37**).

*Tabla 37.* Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción y ambos factores de riesgo

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	0.172	0.182	.347
APOE+/HF+	0.307	0.167	.066
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.213	0.110	.051
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.314</b>	<b>0.076</b>	<b>&lt;.001</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 4.2.1.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre el índice de percepción y construcción visual y ambos factores de riesgo

Se estudió el efecto de los biomarcadores y se ajustó el análisis por el sexo y el nivel de inteligencia estimada. El número de sujetos con dato de LCR disponible en el grupo APOE4+/HF+ fue de 42, y en el grupo APOE4-/HF- de 16. Los biomarcadores y su interacción con la variable APOE/HF no mostraron ninguna relación con la variable de estudio (ver **Tabla 38**). Ser portador del alelo  $\epsilon 4$  y tener antecedente familiar de demencia mantuvo la significación en los tres modelos analizados.

Tabla 38. Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>-1.427</b>	<b>0.563</b>	<b>.011</b>	-0.331	0.383	.387	-0.526	0.452	.244
<b>APOE+/HF+</b>	<b>1.319</b>	<b>0.602</b>	<b>.029</b>	<b>1.142</b>	<b>0.419</b>	<b>.006</b>	<b>1.333</b>	<b>0.498</b>	<b>.007</b>
<b>APOE-/HF-</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.462</b>	<b>0.147</b>	<b>.002</b>	<b>-0.615</b>	<b>0.138</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-.573</b>	<b>0.140</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.374</b>	<b>0.114</b>	<b>.001</b>	<b>0.388</b>	<b>0.106</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.391</b>	<b>0.108</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta A_{1-42}$	0.001	0.001	.054						
APOE+/HF+* $\beta A$	-0.001	0.001	.163						
APOE-/HF-* $\beta A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.000	0.002	.842			
APOE+/HF+*t-tau				-0.003	0.002	.144			
APOE-/HF-*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.003	0.010	.791
APOE+/HF+*p-tau							-0.018	0.011	.094
APOE-/HF-*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer;  $\beta A$  = beta amiloide; t-tau = tau total; p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

## 4.2.2 Análisis multivariante del índice del lenguaje

### 4.2.2.1 *Efecto del sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el índice de lenguaje y ambos factores de riesgo*

En este análisis se estudió la relación del sexo y de la inteligencia estimada con el índice de lenguaje. No se incluyeron la edad y la educación dado que el índice se creó a partir de puntuaciones Z ajustadas. La puntuación del subtest de vocabulario mostró un efecto significativo sobre el índice del lenguaje, por el contrario, el efecto de APOE4+/HF+ no se mantuvo (ver **Tabla 39**).

*Tabla 39.* Regresión lineal generalizada del índice del lenguaje y ambos factores de riesgo

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	0.026	0.195	.894
APOE+/HF+	0.418	0.161	.450
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.018	0.151	.907
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.262</b>	<b>0.101</b>	<b>.010</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 4.2.2.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre el índice de lenguaje y ambos factores de riesgo

Se estudió el efecto de los biomarcadores en la relación entre el índice del lenguaje y ambos factores de riesgo ajustado por el subtest de vocabulario y no se observó efecto alguno (ver **Tabla 40**). El número de sujetos con dato de LCR disponible en el grupo APOE4+/HF+ fue de 42, y en el grupo APOE4-/HF- de 16.

*Tabla 40.* Regresión lineal generalizada del índice del lenguaje, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	$\rho$	B	ET	$\rho$	B	ET	$\rho$
(Intersección)	0.069	0.746	.926	-0.188	0.541	.728	-0.222	0.630	.724
APOE+/HF+	0.634	0.840	.450	1.102	0.609	.070	1.166	0.713	.102
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
Vocabulario	0.215	0.159	.174	0.240	0.153	.117	0.244	0.154	.113
$\beta A_{1-42}$	0.000	0.001	.879						
APOE+/HF+ $\beta A$	0.000	0.001	.971						
APOE-/HF- $\beta A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.001	0.002	.806			
APOE+/HF+*t-tau				-0.002	0.003	.409			
APOE-/HF-*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.003	0.014	.798
APOE+/HF+*p-tau							-0.012	0.016	.423
APOE-/HF-*p-tau							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia;  $\beta A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 4.2.3 Análisis multivariante del test de 15 objetos

#### 4.2.3.1 *Efecto de la edad, el sexo, la educación y la inteligencia estimada sobre la relación entre el test de 15 objetos y ambos factores de riesgo*

Se estudió el efecto de la edad, el sexo, la educación y la inteligencia estimada sobre la relación entre el test de 15 objetos y ambos factores de riesgo, APOE4 e HF+ (ver **Tabla 41**). Se encontró que la edad, el sexo y la puntuación en el subtest de vocabulario ejercían un efecto significativo sobre el test de 15 objetos. La variable APOE+/HF+ dejó de ser significativa.

*Tabla 41.* Regresión lineal generalizada del test 15 objetos y ambos factores de riesgo

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>20.162</b>	<b>1.565</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE+/HF+	0.323	0.281	.251
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.127</b>	<b>0.022</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.569</b>	<b>0.253</b>	<b>.024</b>
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
Educación	-0.005	0.041	.902
<b>Vocabulario</b>	<b>0.540</b>	<b>0.202</b>	<b>.008</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



#### 4.2.3.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre el test de 15 objetos y ambos factores de riesgo

El estudio del efecto de los biomarcadores ajustado por las variables que resultaron significativas previamente (edad, sexo e inteligencia estimada) no mostró ningún efecto significativo. El nivel de  $\beta A$ , la t-tau, la p-tau y su interacción con variable de estudio no resultaron significativas (ver **Tabla 42**). El número de sujetos con dato de LCR disponible en el grupo APOE4+/HF+ fue de 42, y en el grupo APOE4-/HF- de 16.

Tabla 42. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>16.877</b>	<b>1.991</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>17.922</b>	<b>1.631</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>17.385</b>	<b>1.676</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE+/HF+	2.328	1.316	.077	1.221	0.981	.213	2.082	1.131	.066
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.109</b>	<b>0.026</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.094</b>	<b>0.028</b>	<b>.001</b>	<b>-0.098</b>	<b>0.027</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.667</b>	<b>0.321</b>	<b>.037</b>	<b>-0.896</b>	<b>0.329</b>	<b>.007</b>	<b>-0.826</b>	<b>0.321</b>	<b>.010</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.888</b>	<b>0.268</b>	<b>.001</b>	<b>0.879</b>	<b>0.265</b>	<b>.001</b>	<b>0.897</b>	<b>0.263</b>	<b>.001</b>
$\beta A_{1-42}$	0.002	0.002	.163						
APOE+/HF+ $\beta A$	-0.002	0.002	.174						
APOE-/HF- $\beta A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				-0.001	0.004	.734			
APOE+/HF+*t-tau				-0.002	0.004	.593			
APOE-/HF-*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.011	0.021	.599
APOE+/HF+*p-tau							-0.032	0.024	.188
APOE-/HF-*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre, M = mujer,  $\beta A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 4.2.4 Análisis multivariante de la prueba de fluencia verbal semántica

##### 4.2.4.1 *Efecto de la edad, el sexo, la educación y la inteligencia estimada sobre la relación entre la prueba de fluencia verbal semántica y ambos factores de riesgo*

Se estudió el efecto de las covariables (edad, sexo, educación e inteligencia estimada) sobre la relación entre el test de FVs y ambos factores de riesgo. Se halló que la edad y la educación mostraban un efecto significativo y que el subtest de vocabulario presentaba una tendencia a la significación (ver **Tabla 43**). La variable de estudio APOE4+/HF+ perdió la significación ya que alcanzó un nivel de  $p = .055$ .

*Tabla 43.* Regresión lineal generalizada de la relación entre la prueba de fluencia verbal y los factores de riesgo.

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>31.372</b>	<b>7.427</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE+/HF+	2.553	1.333	.055
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.328</b>	<b>0.105</b>	<b>.002</b>
Sexo: H	-0.876	1.200	.465
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Educación</b>	<b>0.616</b>	<b>0.193</b>	<b>.001</b>
Vocabulario	1.876	0.960	.051

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 4.2.4.2 Efecto de los biomarcadores sobre la relación entre la prueba de fluencia verbal semántica y ambos factores de riesgo

Se estudió el efecto de los biomarcadores sobre la relación de la prueba de fluencia verbal con ambos factores de riesgo ajustado por edad, educación e inteligencia estimada (ver **Tabla 44**). El número de sujetos con dato de LCR disponible en el grupo APOE4+/HF+ fue de 42, y en el grupo APOE4-/HF- de 16. No se halló ningún resultado significativo relacionado con los niveles de  $\beta$ A, t-tau, p-tau y su interacción con ambos factores de riesgo. La variable APOE4+/HF+ no resultó significativa.

Tabla 44. Regresión lineal generalizada de la tarea de fluencia verbal, ambos factores de riesgo y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>30.843</b>	<b>11.491</b>	<b>.007</b>	<b>29.466</b>	<b>10.286</b>	<b>.004</b>	<b>27.543</b>	<b>10.299</b>	<b>.007</b>
APOE+/HF+	4.511	6.814	.508	5.601	5.137	.276	7.282	5.889	.216
APOE-/HF-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.340</b>	<b>0.139</b>	<b>.014</b>	<b>-0.368</b>	<b>0.146</b>	<b>.012</b>	<b>-0.358</b>	<b>0.143</b>	<b>.012</b>
<b>Educación</b>	<b>0.604</b>	<b>0.228</b>	<b>.008</b>	<b>0.621</b>	<b>0.230</b>	<b>.007</b>	<b>0.620</b>	<b>0.227</b>	<b>.006</b>
Vocabulario	2.000	1.502	.183	2.000	1.488	.179	1.970	1.475	.182
$\beta$ A <sub>1-42</sub>	0.000	0.008	.998						
APOE+/HF+ $\beta$ A	-0.001	0.009	.943						
APOE-/HF-* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.013	0.019	.482			
APOE+/HF+*t-tau				-0.008	0.022	.704			
APOE-/HF-*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.097	0.110	.376
APOE+/HF+*p-tau							-0.077	0.126	.543
APOE-/HF-*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia;  $\beta$ A = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

## 5 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS EN RIESGO SEGÚN EL ÍNDICE CAIDE

Se calculó el índice de riesgo de demencia CAIDE de los 375 sujetos incluidos en este estudio. Se dividió la muestra en dos grupos: riesgo alto (RA), cuyo índice CAIDE fue mayor o igual a 9, y riesgo bajo (RB), con puntuación menor de 9.

### 5.1 Características de la muestra

Las personas que formaban parte del grupo RA eran mayores en edad, con una mayor proporción de hombres, tenían menos años de educación y mayor nivel de estrés (ver **Tabla 45**).

Tabla 45. Características de la muestra según los grupos del índice de riesgo CAIDE

Características	RB (n = 293)	RA (n = 82)	U / $\chi^2$	p
<b>Edad</b>	<b>55.83 (51.83-60.83)</b>	<b>61.07 (56.58-64.75)</b>	<b>7348.50</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: hombre</b>	<b>118 (40)</b>	<b>43 (52)</b>	<b>3.87</b>	<b>.049</b>
<b>Educación: años</b>	<b>15.00 (12.00-17.00)</b>	<b>10.00 (8.00-14.00)</b>	<b>5941.00</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario (WAIS-III)</b>	<b>1.33 (0.67-1.67)</b>	<b>0.67 (0.00-1.33)</b>	<b>8540.50</b>	<b>&lt;.001</b>
Ansiedad (HADS)	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (4.00-8.00)	11820.00	.823
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	10966.50	.221
<b>Estrés (PSQ)</b>	<b>0.26 (0.13-0.39)</b>	<b>0.19 (0.08-0.33)</b>	<b>9731.50</b>	<b>.010</b>
MMSE	29.00 (28.00-30.00)	28.00 (28.00-29.00)	9446.50	.002 <sup>a</sup>
APOE4 +	70 (24)	25 (31)	1.59	.208
HF+	191 (65)	61 (74)	3.55	.059
Escala Fazekas			7.41	.060
0	163 (56)	36 (44)		
1	112 (38)	37 (45)		
2	10 (3)	6 (7)		
3	3 (1)	3 (4)		

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas n (%). La U corresponde al test de Mann-Whitney.  $\chi^2$  corresponde al test chi-cuadrado. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE = Miniexamen del estado mental; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HF+ = con historia familiar de demencia en primer grado.

<sup>a</sup>Al ajustar el análisis del MMSE por edad y años de educación,  $p = .336$ .

## 5.2 Comparación de los índices cognitivos según el índice de riesgo de demencia CAIDE

Al comparar el rendimiento obtenido en los índices cognitivos, se observó que el grupo RA obtuvo rendimientos significativamente más bajos en memoria global, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, percepción y construcción visual, y función ejecutiva. El tamaño del efecto de la diferencia fue pequeño en todos los índices excepto en percepción y construcción visual que fue medio (ver **Tabla 46**).

Tabla 46. Comparación de los índices cognitivos según el índice de riesgo de demencia CAIDE

Índice	RB (n = 293)	RA (n = 82)	U/t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<b>Memoria global<sup>b</sup></b>	<b>0.33 (0.58)</b>	<b>0.10 (0.63)</b>	<b>3.09</b>	<b>.002</b>	<b>0.39</b>
<b>Memoria a corto plazo<sup>b</sup></b>	<b>0.16 (0.66)</b>	<b>-0.02 (0.69)</b>	<b>2.176</b>	<b>.030</b>	<b>0.27</b>
<b>Memoria a largo plazo</b>	<b>0.57 (0.00-1.05)</b>	<b>0.25 (-0.26-0.83)</b>	<b>9891.50</b>	<b>.016</b>	<b>0.12</b>
<b>Percepción/construcc.<sup>b</sup></b>	<b>0.06 (0.71)</b>	<b>-0.41 (0.92)</b>	<b>5.009</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.63</b>
Lenguaje	0.50 (0.00-1.16)	0.34 (0.00-1.00)	10708.50	.132	0.08
Velocidad procesam.	0.46 (0.08-0.83)	0.29 (0.00-0.83)	11256.50	.408	0.04
<b>Función ejecutiva<sup>b</sup></b>	<b>0.06 (0.47)</b>	<b>-0.08 (0.59)</b>	<b>2.29</b>	<b>.023</b>	<b>0.29</b>

Nota: Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. U corresponde al test de Mann-Whitney, t corresponde al t-test. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita. RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>d de Cohen para variables continuas paramétricas. r de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 5.2.1 Análisis multivariante de los índices cognitivos

De aquellos índices en los que se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos, se estudió el efecto del nivel de inteligencia premórbida, el sexo y el nivel de estrés; a continuación, se incluyó la escala de hiperintensidades en sustancia blanca; y por último, en los modelos se introdujeron el estatus APOE, los biomarcadores de LCR ( $\beta$ A, t-tau, p-tau) y sus interacciones con el índice CAIDE (CAIDE\* $\beta$ A, CAIDE\*t-tau, CAIDE\*p-tau). No fue necesario incluir la edad y el nivel educativo como covariables, ya que las puntuaciones Z a partir de las cuales se crearon los índices estaban corregidas por dichas variables.

### 5.2.1.1 Efecto del sexo, la inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca sobre la relación entre el índice de memoria global y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis por las covariables, la diferencia encontrada en el índice de memoria global por pertenecer al grupo RA perdía la significación (ver **Tabla 47**, modelo 1). Por el contrario, sí se encontró un efecto significativo del sexo, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés. Las hiperintensidades en sustancia blanca no mostraron efecto alguno (ver **Tabla 47**, modelo 2).

*Tabla 47.* Regresión lineal generalizada del índice de memoria global y el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>-0.232</b>	<b>0.083</b>	<b>.005</b>	<b>-0.209</b>	<b>0.084</b>	<b>.014</b>
CAIDE: RA	-0.074	0.072	.303	-0.060	0.072	.405
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>0.232</b>	<b>0.059</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.225</b>	<b>0.059</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.263</b>	<b>0.040</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.268</b>	<b>0.041</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>0.447</b>	<b>0.172</b>	<b>.009</b>	<b>0.457</b>	<b>0.172</b>	<b>.008</b>
HSB				-0.056	0.044	.207

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.2.1.2 Efecto de los biomarcadores de LCR sobre la relación entre índice de memoria global y el índice de riesgo CAIDE

Al incluir en los modelos los biomarcadores de LCR y sus interacciones con el índice CAIDE, se observó que existe una relación significativa entre el nivel de  $\beta$ A y el índice de memoria global una vez ajustados los análisis (ver **Tabla 48**). En el presente análisis, el número de sujetos perteneciente al grupo RA fue de 43, y al grupo RB fue de 173.

**Tabla 48.** Regresión lineal generalizada del índice de memoria global, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$
(Intersección)	<b>-0.662</b>	<b>0.199</b>	<b>.001</b>	<b>-0.398</b>	<b>0.148</b>	<b>.007</b>	<b>-0.432</b>	<b>0.166</b>	<b>.009</b>
CAIDE: RA	0.482	0.344	.161	0.063	0.257	.806	0.246	0.307	.422
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
APOE4+	0.037	0.088	.675	-0.004	0.087	.962	-0.003	0.087	.974
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b><math>\beta</math>A<sub>1-42</sub></b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>.014</b>						
CAIDE: RA* $\beta$ A	-0.001	0.000	.113						
CAIDE: RB* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.001	0.001	.190			
CAIDE: RA*t-tau				-0.001	0.001	.576			
CAIDE: RB*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.004	0.003	.174
CAIDE: RA*p-tau							-0.007	0.007	.284
CAIDE: RB*p-tau							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E;  $\beta$ A = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante. <sup>b</sup>Modelo ajustado por sexo, nivel de inteligencia premórbida y estrés.

### 5.2.1.3 Efecto del sexo, la inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca sobre la relación entre el índice de memoria a corto plazo y el índice de riesgo CAIDE

Al introducir las covariables en el modelo, se encontró que el índice de riesgo CAIDE dejaba de ser significativo (ver **Tabla 49**, modelo 1). Sí alcanzaba la significación el sexo, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés. Las hiperintensidades en sustancia blanca mostraron una relación con el índice de memoria a corto plazo cercana a la significación (ver **Tabla 49**, modelo 2).

*Tabla 49.* Regresión lineal generalizada del índice de memoria a corto plazo y el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>-0.413</b>	<b>0.093</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.374</b>	<b>0.095</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.022	0.082	.790	0.001	0.082	.993
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>0.190</b>	<b>0.067</b>	<b>.004</b>	<b>0.183</b>	<b>0.067</b>	<b>.006</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.279</b>	<b>0.045</b>	<b>.000</b>	<b>0.287</b>	<b>0.046</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>0.523</b>	<b>0.195</b>	<b>.007</b>	<b>0.523</b>	<b>0.195</b>	<b>.007</b>
HSB				-0.092	0.050	.067

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



#### 5.2.1.4 Efecto de los biomarcadores de LCR sobre la relación entre índice de memoria a corto plazo y el índice de riesgo CAIDE

Los modelos llevados a cabo con los biomarcadores y las interacciones con el índice CAIDE no mostraron ninguna relación adicional con el índice de memoria a corto plazo (ver **Tabla 50**). Al incluir los biomarcadores de LCR, el número de sujetos perteneciente al grupo RA fue de 43, y al grupo RB fue de 173.

*Tabla 50.* Regresión lineal generalizada del índice de memoria a corto plazo, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>-0.693</b>	<b>0.227</b>	<b>.002</b>	<b>-0.597</b>	<b>0.167</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.639</b>	<b>0.189</b>	<b>.001</b>
CAIDE: RA	0.555	0.393	.157	0.008	0.291	.978	0.134	0.348	.669
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
APOE4+	0.084	0.099	.078	-0.116	0.098	.235	0.118	0.099	.230
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
$\beta$ A <sub>1-42</sub>	0.000	0.000	.128						
CAIDE: RA* $\beta$ A	-0.001	0.001	.151						
CAIDE: RB* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.001	0.001	.147			
CAIDE: RA*t-tau				-0.000	0.001	.946			
CAIDE: RB*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.005	0.003	.144
CAIDE: RA*p-tau							-0.003	0.008	.677
CAIDE: RB*p-tau							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E;  $\beta$ A = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante. <sup>b</sup>Modelo ajustado por sexo, nivel de inteligencia premórbida y estrés.

#### 5.2.1.5 Efecto del sexo, la inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca sobre la relación entre el índice de memoria a largo plazo y el índice de riesgo CAIDE

Como resultado del análisis, se observó que la relación del índice de riesgo CAIDE se perdía al ajustar por las covariables (ver **Tabla 51**, modelo 1). Por el contrario, sí se encontró un efecto significativo del sexo, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés. Las hiperintensidades en sustancia blanca no se relacionaban con el índice de memoria a largo plazo (ver **Tabla 51**, modelo 2).

Tabla 51. Regresión lineal generalizada del índice de memoria a largo plazo, las hiperintensidades en sustancia blanca y el índice de riesgo CAIDE

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	-0.087	0.100	.386	<b>-0.048</b>	<b>0.102</b>	<b>.636</b>
CAIDE: RA	-0.072	0.088	.411	-0.050	0.087	.572
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>0.170</b>	<b>0.072</b>	<b>.018</b>	<b>0.160</b>	<b>0.072</b>	<b>.026</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.243</b>	<b>0.049</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.248</b>	<b>0.049</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>0.749</b>	<b>0.210</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.759</b>	<b>0.209</b>	<b>&lt;.001</b>
HSB				-0.088	0.054	.102

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.2.1.6 Efecto de los biomarcadores de LCR sobre la relación entre índice de memoria a largo plazo y el índice de riesgo CAIDE

Los modelos que incluyeron los biomarcadores de LCR y sus interacciones con el índice CAIDE no mostraron relación alguna con el índice de memoria a largo plazo (ver **Tabla 52**). En este modelo, el número de sujetos perteneciente al grupo RA fue de 43, y al grupo RB fue de 173.

Tabla 52. Regresión lineal generalizada del índice de memoria a largo plazo, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta_A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p <sup>b</sup>	B	ET	p <sup>b</sup>	B	ET	p <sup>b</sup>
(Intersección)	-0.336	0.259	.157	-0.224	0.190	.239	-0.271	0.214	.205
CAIDE: RA	0.565	0.447	.206	0.199	0.332	.548	0.347	0.396	.381
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
APOE4+	-0.026	0.114	.817	-0.056	0.113	.622	-0.057	0.113	.617
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
$\beta_{A1-42}$	0.000	0.000	.121						
CAIDE: RA* $\beta_A$	-0.001	0.001	.148						
CAIDE: RB* $\beta_A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.001	0.001	.191			
CAIDE: RA*t-tau				-0.001	0.001	.368			
CAIDE: RB*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.005	0.004	.175
CAIDE: RA*p-tau							-0.010	0.009	.264
CAIDE: RB*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E;  $\beta_A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante. <sup>b</sup>Modelo ajustado por sexo, nivel de inteligencia premórbida y estrés.

### 5.2.1.7 Efecto del sexo, la inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca sobre la relación entre el índice de percepción y construcción visual y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis del índice de percepción y construcción visual por el sexo, la inteligencia estimada y el estrés, se mantuvo el efecto del índice de riesgo CAIDE (ver **Tabla 53**, modelo 1). Se observó una relación significativa entre las hiperintensidades en sustancia blanca y el índice de percepción y construcción visual que no modificaba el efecto hallado entre el índice de riesgo CAIDE y el índice cognitivo (ver **Tabla 53**, modelo 2).

*Tabla 53.* Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual, el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>P</i>	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	-0.144	0.106	.175	-0.064	0.108	.554
<b>CAIDE: RA</b>	<b>-0.398</b>	<b>0.094</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.353</b>	<b>0.094</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RB</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.326</b>	<b>0.076</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.329</b>	<b>0.076</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.219</b>	<b>0.052</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.237</b>	<b>0.052</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>0.546</b>	<b>0.222</b>	<b>.014</b>	<b>0.524</b>	<b>0.221</b>	<b>.018</b>
<b>HSB</b>				<b>-0.186</b>	<b>0.057</b>	<b>.001</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.2.1.8 Efecto de los biomarcadores de LCR sobre la relación entre índice de percepción y construcción visual y el índice de riesgo CAIDE

En el estudio del efecto de los biomarcadores de LCR sobre el índice de percepción y construcción visual, el número de sujetos que conformaban el grupo RA era de 43 y el grupo RB era de 172. Los niveles de  $\beta_{A_{1-42}}$ , de t-tau y de p-tau no mostraron un efecto significativo sobre el índice de percepción y construcción visual (ver **Tabla 54**, modelos 1, 2, 3). Sí se encontró un efecto significativo de la interacción entre el índice de riesgo CAIDE y el nivel de p-tau, y las hiperintensidades en sustancia blanca (ver **Tabla 54**, modelo 3). En el presente análisis, el número de sujetos perteneciente al grupo RA fue de 43, y al grupo RB fue de 175.

**Tabla 54.** Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta_A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$
(Intersección)	-0.508	0.268	.058	0.076	0.190	.690	0.073	0.213	.731
CAIDE: RA	0.105	0.458	.818	0.187	0.338	.579	0.513	0.401	.200
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
APOE4+	0.195	0.114	.089	0.191	0.112	.087	0.202	0.112	.070
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>HSB</b>	<b>-0.200</b>	<b>0.073</b>	<b>.006</b>	<b>-0.198</b>	<b>0.072</b>	<b>.006</b>	<b>-0.209</b>	<b>0.072</b>	<b>.003</b>
$\beta_{A_{1-42}}$	0.000	0.000	.090						
CAIDE: RA* $\beta_A$	0.000	0.001	.401						
CAIDE: RB* $\beta_A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				-0.001	0.001	.136			
CAIDE: RA*t-tau				-0.002	0.001	.144			
CAIDE: RB*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							-0.004	0.004	.283
<b>CAIDE: RA*p-tau</b>							<b>-0.018</b>	<b>0.009</b>	<b>.037</b>
<b>CAIDE: RB*p-tau</b>							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca;  $\beta_A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante. <sup>b</sup>Modelo ajustado por sexo, nivel de inteligencia premórbida y estrés.

### 5.2.1.9 Efecto del sexo, la inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca sobre la relación entre el índice de función ejecutiva y el índice de riesgo CAIDE

El nivel de inteligencia mostró un efecto significativo sobre el índice de función ejecutiva, pero el índice de riesgo CAIDE perdió la significación (ver **Tabla 55**, modelo 1). Las hiperintensidades en sustancia blanca mostraron una relación con el índice de función ejecutiva cercana a la significación,  $p = .050$  (ver **Tabla 55**, modelo 2).

*Tabla 55.* Regresión lineal generalizada del índice de función ejecutiva, el índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	-0.060	0.071	.400	-0.027	0.073	.710
CAIDE: RA	-0.085	0.063	.175	-0.063	0.063	.314
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.045	0.051	.378	-0.042	0.051	.410
Sexo: M	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.188</b>	<b>0.035</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>0.186</b>	<b>0.035</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	-0.249	0.149	.095	-0.252	0.148	.089
HSB				-0.075	0.038	.050

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.2.1.10 Efecto de los biomarcadores de LCR sobre la relación entre índice de función ejecutiva y el índice de riesgo CAIDE

Al introducir los biomarcadores de LCR y sus interacciones con el índice CAIDE en los modelos, se observa que las interacciones CAIDE\*t-tau y CAIDE\*p-tau, y las hiperintensidades en sustancia blanca están relacionados de manera significativa con el rendimiento en el índice de función ejecutiva (ver **Tabla 56**, modelo 1 y modelo 2). El número de sujetos perteneciente al grupo RA fue de 43, y al grupo RB fue de 174.

*Tabla 56.* Regresión lineal generalizada del índice de función ejecutiva, el índice de riesgo CAIDE, el estatus APOE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$
(Intersección)	-0.037	0.167	.824	0.036	0.115	.753	0.063	0.123	.620
<b>CAIDE: RA</b>	0.018	0.284	.950	<b>0.676</b>	<b>0.204</b>	<b>.001</b>	<b>0.911</b>	<b>0.241</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RB</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
APOE4+	-0.70	0.071	.325	-0.067	0.067	.320	-0.058	0.067	.385
APOE4-	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>HSB</b>	-0.076	0.045	.093	<b>-0.099</b>	<b>0.044</b>	<b>.022</b>	<b>-0.097</b>	<b>0.043</b>	<b>.023</b>
$\beta$ A <sub>1-42</sub>	0.000	0.000	.283						
CAIDE: RA* $\beta$ A	0.000	0.000	.643						
CAIDE: RB* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.000	0.001	.200			
<b>CAIDE: RA*t-tau</b>				<b>-0.003</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;.001</b>			
<b>CAIDE: RB*t-tau</b>				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.002	0.002	.380
<b>CAIDE: RA*p-tau</b>							<b>-0.023</b>	<b>0.005</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RB*p-tau</b>							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca;  $\beta$ A = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante. <sup>b</sup>Modelo ajustado por nivel de inteligencia premórbida.

### **5.3 Comparación de las pruebas brutas según el índice de riesgo de demencia CAIDE**

Como resultado de la comparación en las puntuaciones brutas de las pruebas entre los grupos RA y RB, se hallaron diferencias significativas en todos los análisis de los rendimientos en memoria, en percepción y construcción visual, en lenguaje y en velocidad de procesamiento (ver **Tabla 57**). En las comparaciones de las pruebas de atención y función ejecutiva se encontraron diferencias en el span de dígitos directos, en el subtest de letras y números, en la parte B del TMT, el índice de interferencia Stroop y en la prueba de fluencia verbal fonética. En todos los casos el grupo de mayor riesgo obtuvo puntuaciones más bajas respecto al grupo de menor riesgo. El tamaño del efecto de las diferencias fue pequeño en todas las comparaciones excepto en el recuerdo a corto y largo plazo de la figura compleja de Rey que fue medio.

Tabla 57. Comparación de las puntuaciones brutas según el índice de riesgo de demencia CAIDE

Prueba	RB (n = 293)	RA (n = 82)	U /t	p	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	47.00 (44.00-49.00)	46.00 (42.00-47.00)	9541.50	.006	0.14
FCSRT-inm libre	29.00 (26.00-33.00)	26.50 (24.00-32.00)	9751.00	.009	0.13
FCSRT-inm total	45.00 (43.00-47.00)	44.00 (42.00-47.00)	10083.00	.025	0.12
FCSRT-dem libre	12.00 (11.00-14.00)	11.00 (10.00-13.00)	9195.50	.001	0.17
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	10287.00	.019	0.12
FCR-CP <sup>b</sup>	18.73 (5.73)	15.58 (5.19)	4.484	<.001	0.56
FCR-LP <sup>b</sup>	18.33 (5.73)	15.22 (5.54)	4.381	<.001	0.55
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	33.00 (31.00-35.00)	32.00 (28.50-34.00)	8308.00	<.001	0.22
15-O	14.00 (12.00-14.00)	13.00 (10.00-14.00)	9075.50	.001	0.18
TOL	27.00 (24.00-28.00)	23.50 (20.00-28.00)	8396.50	<.001	0.22
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	56.00 (54.00-58.00)	54.00 (51.00-57.00)	8550.50	<.001	0.21
FVs	25.00 (20.00-29.00)	21.50 (17.00-25.00)	8281.00	<.001	0.22
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	74.00 (62.00-83.00)	57.00 (43.00-73.00)	6739.50	<.001	0.31
TMT-A	32.00 (24.00-38.00)	36.00 (28.00-44.00)	9253.50	.001	0.16
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (5.00-7.00)	11656.50	.670	0.02
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	4.00 (4.00-5.00)	9654.50	.004	0.15
Let y num	11.00 (9.00-12.00)	10.00 (8.00-11.00)	9337.00	.003	0.15
TMT-B	63.00 (51.00-78.00)	77.00 (60.00-110.00)	7639.50	<.001	0.26
Stroop intrf	-0.68 (-5.05-5.05)	-5.11 (-9.73-0.78)	8093.50	<.001	0.23
FVf	18.00 (15.00-21.00)	15.50 (12.00-19.00)	7858.00	<.001	0.25
Zoo-v1	3.00 (1.00-7.00)	2.00 (1.00-6.00)	11494.00	.545	0.03
Zoo-v2	10.00 (8.00-15.00)	10.00 (7.00-14.00)	10853.00	.178	0.07

Nota: Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. U corresponde al test de Mann-Whitney, t corresponde al t-test. RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>d de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica



### 5.3.1 Análisis multivariante de las puntuaciones brutas

Se analizó el posible efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia premórbida y el nivel de estrés en la diferencia hallada entre ambos grupos en las puntuaciones brutas de las pruebas neuropsicológicas. Si el efecto del índice de riesgo CAIDE mantenía la significación, también se exploraba el efecto de las hiperintensidades en sustancia blanca y de los biomarcadores de LCR.

#### 5.3.1.1 *Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el TAM y el índice de riesgo CAIDE*

Al ajustar el análisis del TAM por las covariables, no se mantuvo la relación con el índice de riesgo CAIDE (ver **Tabla 58**). El sexo, la edad y el nivel de inteligencia estimada mostraron un efecto significativo sobre dicha prueba de memoria.

*Tabla 58.* Regresión lineal generalizada del TAM y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>50.552</b>	<b>1.805</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	0.143	0.444	.748
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>0.733</b>	<b>0.336</b>	<b>.029</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.121</b>	<b>0.026</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.048	0.055	.383
<b>Vocabulario</b>	<b>0.948</b>	<b>0.266</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	0.493	1.003	.623

*Nota:* TAM = test de alteración de la memoria; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.2 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el recuerdo inmediato libre del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

Como resultado del ajuste por las covariables, el índice de riesgo CAIDE no se relacionaba con la puntuación obtenida en el recuerdo inmediato libre del FCSRT (ver **Tabla 59**). El sexo, la edad y el nivel de inteligencia premórbida sí alcanzaron la significación.

*Tabla 59.* Regresión lineal generalizada del recuerdo inmediato libre del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>38.767</b>	<b>2.917</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	0.859	0.719	.232
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>1.989</b>	<b>0.542</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.271</b>	<b>0.043</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.145	0.088	.101
<b>Vocabulario</b>	<b>1.864</b>	<b>0.424</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	2.135	1.622	.188

*Nota:* FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.3 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el recuerdo inmediato total del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

El resultado del análisis ajustado por las covariables mostró que el sexo, la edad y el nivel de inteligencia estimada tenían un efecto significativo sobre la puntuación en el recuerdo inmediato del FCSRT, pero el índice de riesgo CAIDE no mantenía la relación (ver **Tabla 60**).

*Tabla 60.* Regresión lineal generalizada del recuerdo inmediato total del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>50.333</b>	<b>2.128</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	0.058	0.525	.912
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	0.466	0.396	.238
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.151</b>	<b>0.031</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.023	0.065	.726
<b>Vocabulario</b>	<b>1.423</b>	<b>0.309</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	1.345	1.182	.255

*Nota:* FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.4 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el recuerdo demorado libre del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

El sexo, la edad y el nivel de inteligencia estimada se relacionaban de manera significativa con la puntuación en el recuerdo demorado libre del FCSRT (ver **Tabla 61**). El índice de riesgo CAIDE no mostró efecto alguno sobre dicha puntuación.

*Tabla 61.* Regresión lineal generalizada del recuerdo demorado libre del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>15.525</b>	<b>1.193</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.056	0.294	.848
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>0.452</b>	<b>0.222</b>	<b>.041</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.094</b>	<b>0.017</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.056	0.036	.123
<b>Vocabulario</b>	<b>0.478</b>	<b>0.173</b>	<b>.006</b>
Estrés	0.959	0.663	.148

*Nota:* FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.5 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el recuerdo demorado total del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

La puntuación en el recuerdo demorado total del FCSRT se relacionó de manera significativa con el sexo, la edad, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés, no así con el índice de riesgo CAIDE (ver **Tabla 62**).

Tabla 62. Regresión lineal generalizada del recuerdo demorado total del FCSRT y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>16.055</b>	<b>0.535</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.024	0.132	.858
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	0.043	0.100	.668
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.024</b>	<b>0.008</b>	<b>.002</b>
Educación	0.015	0.016	.343
<b>Vocabulario</b>	<b>0.263</b>	<b>0.078</b>	<b>.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>0.884</b>	<b>0.297</b>	<b>.003</b>

Nota: FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.6 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el recuerdo a corto plazo de la figura compleja de Rey y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis por las covariables, no se mantuvo la diferencia hallada en el recuerdo a corto plazo de la figura compleja de Rey (ver **Tabla 63**). El sexo, la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada mostraron un efecto significativo sobre dicha puntuación.

Tabla 63. Regresión lineal generalizada del recuerdo a corto plazo de la FCR y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>26.370</b>	<b>2.897</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.946	0.713	.184
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-2.288</b>	<b>0.539</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.216</b>	<b>0.042</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Educación</b>	<b>0.250</b>	<b>0.088</b>	<b>.004</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>1.368</b>	<b>0.421</b>	<b>.001</b>
Estrés	2.546	1.616	.115

Nota: FCR = figura compleja de Rey; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.7 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el recuerdo a largo plazo de la figura compleja de Rey y el índice de riesgo CAIDE

En el modelo del recuerdo a largo plazo de la figura compleja de Rey, se observó que el sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés se relacionaban de

manera significativa con el recuerdo a largo plazo (ver **Tabla 64**). El índice de riesgo CAIDE no mostró efecto alguno sobre el rendimiento del recuerdo demorado de la figura.

*Tabla 64.* Regresión lineal generalizada del recuerdo a largo plazo de la FCR y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>28.737</b>	<b>2.912</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.784	0.718	.275
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-2.123</b>	<b>0.542</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.260</b>	<b>0.043</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Educación</b>	<b>0.206</b>	<b>0.088</b>	<b>.020</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>1.453</b>	<b>0.423</b>	<b>.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>3.239</b>	<b>1.619</b>	<b>.045</b>

*Nota:* FCR = figura compleja de Rey; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.8 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre la copia de la FCR y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis de la copia de la figura compleja de Rey por el sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca, el índice de riesgo CAIDE mantuvo un efecto significativo (ver **Tabla 65**). Pertenecer al grupo de riesgo alto se relacionaba con una puntuación menor respecto a formar parte del grupo de riesgo bajo.

Tabla 65. Regresión lineal generalizada de la copia de la FCR y el índice de riesgo CAIDE

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>34.406</b>	<b>1.697</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>34.792</b>	<b>1.749</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RA</b>	<b>-0.916</b>	<b>0.419</b>	<b>.029</b>	<b>-0.939</b>	<b>0.421</b>	<b>.026</b>
<b>CAIDE: RB</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.569	0.316	.071	-0.620	0.318	.051
Sexo: M	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.078</b>	<b>0.025</b>	<b>.002</b>	<b>-0.083</b>	<b>0.026</b>	<b>.001</b>
Educación	0.086	0.051	.095	0.077	0.052	.137
<b>Vocabulario</b>	<b>1.062</b>	<b>0.247</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>1.099</b>	<b>0.250</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	1.730	0.943	.066	1.724	0.944	.068
HSB				0.090	0.248	.716

Nota: FCR = figura compleja de Rey; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 5.3.1.8.1 Efecto de los biomarcadores de LCR en la relación entre la copia de la FCR y el índice de riesgo CAIDE

Para estudiar el efecto de los biomarcadores, se ajustó el modelo por la edad, el nivel de inteligencia premórbida y las hiperintensidades en sustancia blanca. Al analizar el posible efecto de los niveles de  $\beta A_{1-42}$ , t-tau, p-tau y sus respectivas interacciones con el índice CAIDE, no se encontró ninguna relación (ver **Tabla 66**). En este estudio realizado con datos de LCR, el número de sujetos del grupo RA era de 43 y del grupo RB de 175.

Tabla 66. Regresión lineal generalizada de la copia de la FCR, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>36.213</b>	<b>1.846</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>36.551</b>	<b>1.663</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>36.418</b>	<b>1.669</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	1.758	1.831	.337	1.454	1.365	.286	1.711	1.622	.291
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.102</b>	<b>0.030</b>	<b>.001</b>	<b>-0.104</b>	<b>0.033</b>	<b>.002</b>	<b>-0.094</b>	<b>0.033</b>	<b>.004</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>1.116</b>	<b>0.288</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>1.130</b>	<b>0.283</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>1.094</b>	<b>0.285</b>	<b>&lt;.001</b>
HSB	0.095	0.303	.754	0.047	0.300	.875	0.057	0.300	.849
$\beta A_{1-42}$	0.001	0.001	.339						
CAIDE: RA* $\beta A$	-0.003	0.002	.143						
CAIDE: RB* $\beta A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.003	0.003	.309			
CAIDE: RA*t-tau				-0.010	0.005	.071			
CAIDE: RB*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.005	0.017	.777
CAIDE: RA*p-tau							-0.058	0.035	.095
CAIDE: RB*p-tau							0 <sup>a</sup>		

Nota: FCR = figura compleja de Rey; B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = bajo riesgo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca;  $\beta A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.9 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el test de 15 objetos y el índice de riesgo CAIDE

Como resultado del ajuste por las covariables, la relación entre la puntuación en el test de 15 objetos y el índice de riesgo CAIDE perdió la significación (ver **Tabla 67**). El sexo, la edad y el nivel de inteligencia estimada mostraron un efecto sobre esta puntuación.



Tabla 67. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>18.791</b>	<b>0.864</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.190	0.213	.372
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.379</b>	<b>0.161</b>	<b>.018</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.112</b>	<b>0.013</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.031	0.026	.236
<b>Vocabulario</b>	<b>0.490</b>	<b>0.126</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	0.229	0.480	.634

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.10 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el test de orientación de líneas y el índice de riesgo CAIDE

Al analizar la puntuación en el test de orientación de líneas, los grupos de riesgo según el índice CAIDE mantuvieron la significación una vez ajustado por el sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada, el nivel de estrés y las hiperintensidades en sustancia blanca (ver **Tabla 68**).

Tabla 68. Regresión lineal generalizada del test de orientación de líneas y el índice de riesgo CAIDE

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>32.599</b>	<b>1.866</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>32.083</b>	<b>1.915</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RA</b>	<b>-0.981</b>	<b>0.460</b>	<b>.033</b>	<b>-0.958</b>	<b>0.461</b>	<b>.038</b>
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-2.814</b>	<b>0.347</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-2.741</b>	<b>0.348</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.154</b>	<b>0.027</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-.144</b>	<b>0.029</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Educación</b>	<b>0.145</b>	<b>0.057</b>	<b>.010</b>	<b>0.149</b>	<b>0.057</b>	<b>.009</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>1.356</b>	<b>0.271</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>1.387</b>	<b>0.273</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	-0.786	1.036	.448	-0.853	1.033	.409
HSB				-0.284	0.272	.297

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.10.1 Efecto de los biomarcadores de LCR en la relación entre el test de orientación de líneas y el índice de riesgo CAIDE

Para el estudio de los biomarcadores se ajustó el modelo por el sexo, la edad, el nivel de inteligencia estimada y las hiperintensidades en sustancia blanca. Al analizar el posible efecto de los niveles de  $\beta A_{1-42}$ , t-tau, p-tau y sus respectivas interacciones con los grupos de riesgo del índice CAIDE, no se halló ninguna relación con el test de orientación de líneas (ver **Tabla 69**). El número de sujetos del grupo RA era de 42 y del grupo RB, 175.

*Tabla 69.* Regresión lineal generalizada del test de orientación de líneas, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta A$ )			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	<b>28.816</b>	<b>2.270</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>28.811</b>	<b>2.141</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>28.656</b>	<b>2.138</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-2.956	1.966	.133	-1.713	1.465	.242	-1.636	1.739	.347
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-3.030</b>	<b>0.429</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-3.057</b>	<b>0.426</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-3.055</b>	<b>0.426</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.082</b>	<b>0.033</b>	<b>.013</b>	<b>-0.091</b>	<b>0.036</b>	<b>.011</b>	<b>-0.090</b>	<b>0.036</b>	<b>.011</b>
<b>Educación</b>	<b>0.201</b>	<b>0.067</b>	<b>.003</b>	<b>0.199</b>	<b>0.067</b>	<b>.003</b>	<b>0.200</b>	<b>0.066</b>	<b>.003</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.967</b>	<b>0.346</b>	<b>.005</b>	<b>0.949</b>	<b>0.341</b>	<b>.005</b>	<b>0.940</b>	<b>0.342</b>	<b>.006</b>
HSB	-0.617	0.325	.058	<b>-0.640</b>	<b>0.323</b>	<b>.047</b>	<b>-0.639</b>	<b>0.322</b>	<b>.048</b>
$\beta A_{1-42}$	0.000	0.001	.752						
CAIDE: RA* $\beta A$	0.002	0.002	.423						
CAIDE: RB* $\beta A$	0 <sup>a</sup>								
t-tau				0.002	0.003	.600			
CAIDE: RA*t-tau				0.001	0.006	.831			
CAIDE: RB*t-tau				0 <sup>a</sup>					
p-tau							0.009	0.018	.611
CAIDE: RA*p-tau							0.005	0.037	.897
CAIDE: RB*p-tau							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca;  $\beta A$  = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si p < .05, el valor se muestra resaltado en negra.

### 5.3.1.11 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el test de denominación y el índice de riesgo CAIDE

Como resultado del ajuste por las covariables, la diferencia hallada entre el test de denominación y el índice de riesgo CAIDE perdió la significación (ver **Tabla 70**). La edad, el nivel de inteligencia premórbida y el nivel de estrés se relacionaban de manera significativa.

Tabla 70. Regresión lineal generalizada del test de denominación y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>63.679</b>	<b>1.853</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	0.233	0.457	.610
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.310	0.345	.369
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.208</b>	<b>0.027</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.062	0.056	.272
<b>Vocabulario</b>	<b>1.884</b>	<b>0.270</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Estrés</b>	<b>2.500</b>	<b>1.029</b>	<b>.015</b>

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.12 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre la prueba de fluencia verbal semántica y el índice de riesgo CAIDE

Una vez ajustado el análisis de la puntuación de la prueba de fluencia verbal semántica, la relación con el índice de riesgo CAIDE dejó de ser significativa (ver **Tabla 71**). La edad y el nivel de inteligencia estimada se mantuvieron.

Tabla 71. Regresión lineal generalizada de la prueba de fluencia verbal semántica y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>35.793</b>	<b>3.211</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.598	0.792	.450
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.367	0.597	.538
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.274</b>	<b>0.047</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	0.133	0.097	.172
<b>Vocabulario</b>	<b>2.307</b>	<b>0.467</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	0.232	1.783	.896

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.13 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el subtest de clave de números y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis por las covariables, la puntuación en el subtest de clave de números dejó de estar relacionada con el índice de riesgo CAIDE (ver **Tabla 72**). Por el contrario, la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada se relacionaron significativamente.

*Tabla 72.* Regresión lineal generalizada del subtest de clave de números y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>110.733</b>	<b>7.733</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-1.686	1.908	.377
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	1.719	1.438	.232
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-1.139</b>	<b>.1129</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Educación</b>	<b>1.414</b>	<b>.2344</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>4.029</b>	<b>1.124</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	-3.538	4.295	.410

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.14 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el TMT-A y el índice de riesgo CAIDE

Como resultado del ajuste por las covariables, el efecto del índice de riesgo CAIDE dejó de ser significativo sobre la puntuación de la parte A del TMT (ver **Tabla 73**). El sexo, la edad y el nivel de inteligencia estimada mostraron estar relacionados significativamente.

Tabla 73. Regresión lineal generalizada de la parte TMT-A y el índice de riesgo CAIDE

VARIABLES	B	ET	p
(Intersección)	-5.385	6.915	.436
CAIDE: RA	0.244	1.706	.886
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>3.044</b>	<b>1.286</b>	<b>.018</b>
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>0.769</b>	<b>0.101</b>	<b>&lt;.001</b>
Educación	-0.342	0.209	.103
<b>Vocabulario</b>	<b>-2.163</b>	<b>1.006</b>	<b>.031</b>
Estrés	2.638	3.841	.492

Nota: TMT = Trail Making Test; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.15 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el span inverso del subtest de dígitos y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis del span de dígitos inverso y el índice de riesgo CAIDE por las covariables, la relación entre ambos se perdió (ver **Tabla 74**). Sí alcanzaron la significación el sexo, la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada.

Tabla 74. Regresión lineal generalizada del span inverso y el índice de riesgo CAIDE

VARIABLES	B	ET	p
(Intersección)	<b>5.367</b>	<b>0.577</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	-0.034	0.142	.812
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.276</b>	<b>0.107</b>	<b>.010</b>
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.023</b>	<b>0.008</b>	<b>.007</b>
<b>Educación</b>	<b>0.052</b>	<b>0.018</b>	<b>.003</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.201</b>	<b>0.084</b>	<b>.016</b>
Estrés	-0.221	0.320	.490

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.16 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el subtest de letras y números y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis, la puntuación del subtest de letras y números se relacionó de manera significativa con la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada, pero no con el índice de riesgo CAIDE (ver **Tabla 75**).

*Tabla 75.* Regresión lineal generalizada del subtest de letras y números y el índice de riesgo CAIDE

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>13.585</b>	<b>1.163</b>	<b>&lt;.001</b>
CAIDE: RA	0.182	0.287	.525
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-0.140	0.216	.518
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.099</b>	<b>0.017</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Educación</b>	<b>0.139</b>	<b>0.035</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.810</b>	<b>0.169</b>	<b>&lt;.001</b>
Estrés	-1.164	0.649	.073

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.17 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el TMT-B y el índice de riesgo CAIDE

El modelo de la puntuación de la parte B del TMT mostró que se mantenía la relación con los grupos de riesgo del índice CAIDE una vez ajustado el análisis por sexo, edad, educación, vocabulario, estrés e hiperintensidades en sustancia blanca. El grupo RA invertía un mayor tiempo para la realización de la prueba que el grupo RB, es decir, con un rendimiento menor (ver **Tabla 76**).

Tabla 76. Regresión lineal generalizada del TMT-B y el índice de riesgo CAIDE

Variables	Modelo 1			Modelo 2		
	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>P</i>	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	-9.210	21.607	.670	-10.142	22.424	.651
<b>CAIDE: RA</b>	<b>10.741</b>	<b>5.330</b>	<b>.044</b>	<b>10.744</b>	<b>5.396</b>	<b>.046</b>
<b>CAIDE: RB</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	5.105	4.018	.204	5.095	4.072	.211
Sexo: M	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>1.945</b>	<b>0.316</b>	<b>.000</b>	<b>1.971</b>	<b>0.334</b>	<b>.000</b>
<b>Educación</b>	<b>-1.777</b>	<b>0.655</b>	<b>.007</b>	<b>-1.794</b>	<b>0.668</b>	<b>.007</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>-14.762</b>	<b>3.142</b>	<b>.000</b>	<b>-14.710</b>	<b>3.201</b>	<b>.000</b>
<b>Estrés</b>	<b>30.751</b>	<b>12.001</b>	<b>.010</b>	<b>30.817</b>	<b>12.100</b>	<b>.011</b>
HSB				-0.759	3.185	.812

*Nota:* TMT = Trail Making Test; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.17.1 Efecto de los biomarcadores de LCR en la relación entre el TMT-B y el índice de riesgo CAIDE

Para el estudio del efecto de los biomarcadores, se ajustó el análisis por edad, educación, nivel de inteligencia estimada, estrés e hiperintensidades en sustancia blanca. El resultado del análisis no mostró relación alguna entre la puntuación en parte B del TMT y el nivel  $\beta$ A y su interacción con el índice CAIDE (ver **Tabla 77**, modelo 1), ni tampoco el nivel de t-tau y p-tau se relacionaba con la puntuación en la parte B del TMT; sin embargo, la interacción entre el índice de riesgo CAIDE y los niveles de t-tau y p-tau, modelos 2 y 3 respectivamente, sí mostraron un efecto sobre dicho rendimiento. El índice de riesgo CAIDE mantuvo la significación en ambos modelos. El número de sujetos con RA en este análisis fue de 43 y RB fue de 175.

*Tabla 77.* Regresión lineal generalizada del TMT-B, el índice de riesgo CAIDE, las hiperintensidades en sustancia blanca y los biomarcadores de LCR

Variables	Modelo 1 ( $\beta$ A)			Modelo 2 (t-tau)			Modelo 3 (p-tau)		
	B	ET	p	B	ET	p	B	ET	p
(Intersección)	-4.431	28.595	.877	17.500	26.420	.508	16.850	26.285	.521
<b>CAIDE: RA</b>	46.038	24.146	.057	<b>-56.928</b>	<b>17.396</b>	<b>.001</b>	<b>-72.077</b>	<b>20.648</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RB</b>	0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>			0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>1.974</b>	<b>0.415</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>1.609</b>	<b>0.438</b>	<b>.000</b>	<b>1.632</b>	<b>0.431</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Educación</b>	<b>-2.087</b>	<b>0.822</b>	<b>.011</b>	<b>-2.314</b>	<b>0.792</b>	<b>.003</b>	<b>-2.285</b>	<b>0.791</b>	<b>.004</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>-15.968</b>	<b>4.248</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-11.043</b>	<b>4.053</b>	<b>.006</b>	<b>-10.726</b>	<b>4.059</b>	<b>.008</b>
<b>Estrés</b>	<b>45.792</b>	<b>15.739</b>	<b>.004</b>	<b>41.013</b>	<b>15.262</b>	<b>.007</b>	<b>42.599</b>	<b>15.193</b>	<b>.005</b>
HSB	-3.937	3.999	.325	-0.814	3.826	.832	-0.748	3.824	.845
$\beta$ A <sub>1-42</sub>	0.001	0.013	.916						
CAIDE: RA* $\beta$ A	-0.048	0.029	.101						
CAIDE: RB* $\beta$ A	0 <sup>a</sup>								
t-tau				-0.012	0.034	.719			
<b>CAIDE: RA*t-tau</b>				<b>0.283</b>	<b>0.069</b>	<b>&lt;.001</b>			
<b>CAIDE: RB*t-tau</b>				0 <sup>a</sup>					
p-tau							-0.107	0.212	.612
<b>CAIDE: RA*p-tau</b>							<b>1.848</b>	<b>0.443</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>CAIDE: RB*p-tau</b>							0 <sup>a</sup>		

*Nota:* TMT = Trail Making Test; B = coeficiente no estandarizado B de la constante, ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer; HSB = hiperintensidades en sustancia blanca;  $\beta$ A = beta amiloide, t-tau = tau total, p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

### 5.3.1.18 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre el índice de interferencia de Stroop y el índice de riesgo CAIDE

Al ajustar el análisis de la puntuación del índice de interferencia de Stroop, el índice de riesgo CAIDE perdió la significación (ver **Tabla 78**) y se observó una relación significativa con la edad.



Tabla 78. Regresión lineal generalizada del índice de interferencia de Stroop y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	15.636	9.824	.111
CAIDE: RA	-2.022	2.397	.399
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	-1.844	1.808	.308
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.388</b>	<b>0.143</b>	<b>.007</b>
Educación	0.328	0.295	.265
Vocabulario	2.771	1.415	.050
Estrés	0.138	5.411	.980

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 5.3.1.19 Efecto del sexo, la edad, la educación, el nivel de inteligencia estimada y el nivel de estrés sobre la relación entre la prueba de fluencia verbal fonética y el índice de riesgo CAIDE

Como resultado del ajuste de la prueba de fluencia verbal fonética, la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada mostraron un efecto significativo, pero el índice de riesgo CAIDE no mantuvo la relación (ver **Tabla 79**).

Tabla 79. Regresión lineal generalizada de la prueba fluencia verbal fonética y el índice de riesgo CAIDE

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>21.583</b>	<b>2.520</b>	<b>.007</b>
CAIDE: RA	-0.698	0.622	.265
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
Sexo: H	0.587	0.469	.210
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.151</b>	<b>0.037</b>	<b>.000</b>
<b>Educación</b>	<b>0.242</b>	<b>0.076</b>	<b>.002</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>1.744</b>	<b>0.367</b>	<b>.000</b>
Estrés	-1.235	1.400	.378

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

## 5.4 Estudio exploratorio del efecto de la interacción entre APOE4 y el nivel de $\beta A_{1-42}$ en la relación entre el índice de riesgo CAIDE y cognición

Hasta el momento, se había explorado el efecto de CAIDE, APOE4, los biomarcadores y sus interacciones con CAIDE sobre la cognición; no obstante, quedaba por estudiar el posible efecto de la interacción entre APOE4 y  $\beta A$  sobre el índice de percepción y construcción visual y la memoria.

### 5.4.1 Relación entre CAIDE, interacción APOE\* $\beta A$ y percepción y construcción visual

En el estudio del perfil cognitivo de los portadores del alelo  $\epsilon 4$  se hallaron diferencias significativas en el test de 15 objetos y la copia de la FCR. Además, se observó que la interacción APOE4\* $\beta A$  estaba relacionada con estas pruebas que evalúan la capacidad perceptiva y constructiva. Por lo tanto, cabía explorar si las relaciones halladas entre el índice CAIDE y las pruebas de percepción y construcción visual podrían estar relacionadas con la interacción entre APOE4 y el nivel de  $\beta A$ . En el modelo sobre el índice de percepción y construcción visual se introdujo también la interacción del índice de riesgo CAIDE y el nivel de p-tau que había resultado significativa previamente (ver **Tabla 54**). En estos modelos, el número de sujetos perteneciente al grupo RA fue de 43, y al grupo RB fue de 175.

Tabla 80. Regresión lineal generalizada de las pruebas de percepción y construcción visual, el índice de riesgo CAIDE y la interacción entre APOE and  $\beta A_{1-42}$

Modelo	Índice de percepción y construcción visual			Test de orientación de líneas			Copia de la FCR		
	B	ET	$p^a$	B	ET	$p^b$	B	ET	$p^b$
CAIDE: RA	0.407	0.388	.294	<b>-1.441</b>	<b>0.568</b>	<b>.011</b>	-0.888	0.528	.093
CAIDE: RB	0 <sup>c</sup>			0 <sup>c</sup>			0 <sup>c</sup>		
$\beta A_{1-42}$	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>	<b>.000</b>	0.002	0.001	.104	0.002	0.001	.117
APOE4+	<b>1.471</b>	<b>0.391</b>	<b>.000</b>	<b>4.911</b>	<b>1.708</b>	<b>.004</b>	<b>4.047</b>	<b>1.589</b>	<b>.011</b>
APOE4-	0 <sup>c</sup>			0 <sup>c</sup>			0 <sup>c</sup>		
APOE4+* $\beta A_{1-42}$	<b>-0.002</b>	<b>0.001</b>	<b>.001</b>	<b>-0.006</b>	<b>0.002</b>	<b>.006</b>	<b>-0.004</b>	<b>0.002</b>	<b>.042</b>
APOE4-* $\beta A_{1-42}$	0 <sup>c</sup>			0 <sup>c</sup>			0 <sup>c</sup>		
p-tau	<b>-0.008</b>	<b>0.004</b>	<b>.044</b>						
CAIDE:RA*p-tau	-0.015	0.008	.076						
CAIDE:RB*p-tau	0 <sup>c</sup>								
HSB	<b>-0.190</b>	<b>0.070</b>	<b>.007</b>	<b>-0.682</b>	<b>0.319</b>	<b>.033</b>	.058	0.297	.845

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET error típico; FCR = figura compleja de Rey; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE;  $\beta A$  = beta amiloide, APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; p-tau = tau fosforilada. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Regresión lineal generalizada ajustada por sexo, nivel de inteligencia estimada y estrés. <sup>b</sup>Regresión lineal generalizada ajustada por edad, educación, sexo, nivel de inteligencia estimada y estrés. <sup>c</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

Como muestran los resultados (ver **Tabla 80**), el índice de percepción y construcción visual se relacionó de manera significativa con el nivel de  $\beta A_{1-42}$ , APOE4, la interacción APOE4\* $\beta A$ , el nivel de p-tau y las lesiones en sustancia blanca. El índice de riesgo CAIDE y su interacción con p-tau perdieron la significación. En el modelo del test de orientación de líneas se observó un efecto significativo de APOE4 y su interacción con el nivel de  $\beta A_{1-42}$ , así como del índice de riesgo CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca. Por último, se halló que la puntuación obtenida en la copia de la figura compleja de Rey se relacionaba con el hecho de ser portador de APOE4 y la interacción APOE4\* $\beta A$ , pero no con el índice de riesgo CAIDE.

#### 5.4.2 Relación entre CAIDE, interacción APOE\* $\beta A$ y memoria global

En los análisis multivariantes se observó que el nivel de  $\beta A$  estaba relacionado con el índice de memoria global (ver **Tabla 48**). Según la literatura, se ha observado que entre APOE y  $\beta A$  existe una interrelación que puede tener un efecto sobre cognición (Adamson et al., 2010; Bailey et al., 2015; Levy et al., 2004; Liu et al., 2010); por consiguiente, se exploró si dicha interacción podría ejercer un efecto sobre la memoria. Los resultados indicaron que el estatus APOE, el nivel de  $\beta A$  y la interacción entre ambos ejercían un efecto significativo sobre el índice de memoria global (ver **Tabla 81**).

*Tabla 81.* Regresión lineal generalizada del índice de memoria global, el índice de riesgo CAIDE y la interacción entre APOE and  $\beta A_{1-42}$

Variables	B	ET	$p^b$
(Intersección)	-0.783	0.210	<.001
CAIDE: RA	-0.040	0.095	.673
CAIDE: RB	0 <sup>a</sup>		
<b><math>\beta A_{1-42}</math></b>	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>	<b>.004</b>
<b>APOE4+</b>	<b>0.713</b>	<b>0.306</b>	<b>.020</b>
APOE4-	0 <sup>a</sup>		
<b>APOE4+*<math>\beta A_{1-42}</math></b>	<b>-0.001</b>	<b>0.000</b>	<b>.021</b>
<b>APOE4-*<math>\beta A_{1-42}</math></b>	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; RB = riesgo bajo según el índice de riesgo de demencia CAIDE; RA = riesgo alto según el índice de riesgo de demencia CAIDE;  $\beta A$  = beta amiloide, APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E.

Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

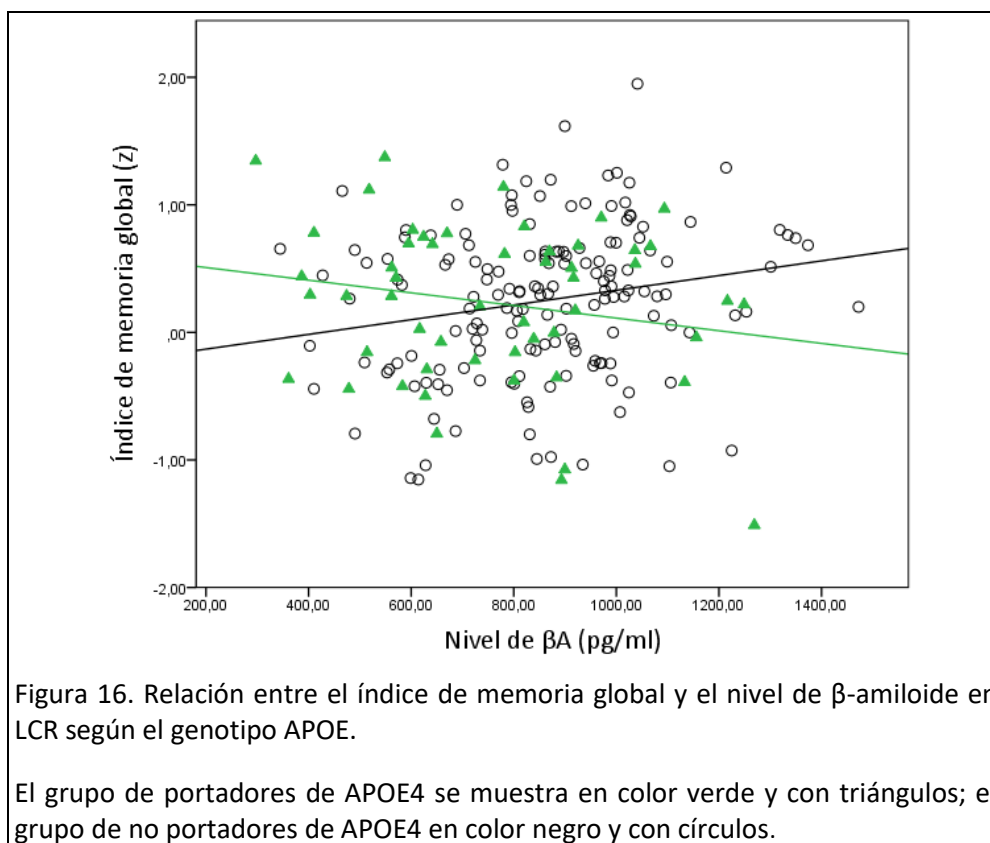
<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante. <sup>b</sup>Análisis ajustado por sexo, nivel de inteligencia premórbida y estrés.

## 5.5 Análisis de mediación y de moderación de los índices cognitivos

Con el objeto de profundizar en los hallazgos encontrados en los MLG para el índice de memoria global, el índice de percepción y construcción visual y el índice de función ejecutiva, se llevaron a cabo diversos análisis de mediación y de moderación.

### 5.5.1 Análisis de mediación y de moderación del índice de memoria global

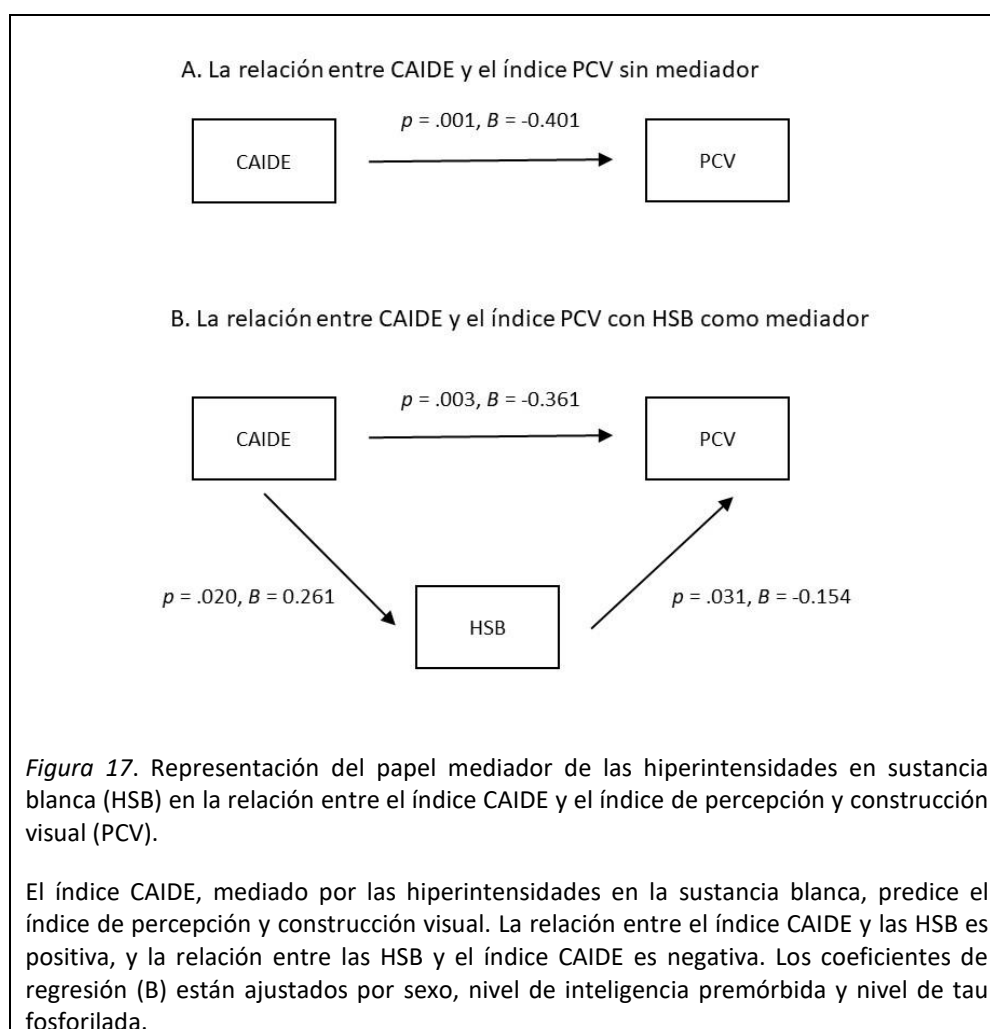
Como resultado de los modelos multivariantes se observó que el nivel de  $\beta$ A, el estatus APOE y la interacción  $\beta$ A\*APOE estaban relacionados con el índice de memoria global (ver **Tabla 81**). Los análisis de mediación y moderación no mostraron ninguna relación entre el índice de riesgo CAIDE y el nivel de  $\beta$ A que pudiera ejercer un efecto sobre la memoria. Al estudiar si el estatus APOE podía ser un moderador entre el nivel  $\beta$ A y el índice de memoria global, se hallaron resultados significativos,  $B = -0.001$ , IC del 95%  $[-0.002, 0.000]$ ,  $t = -2.085$ ,  $p = .038$ . En el grupo de no portadores del alelo  $\epsilon 4$  la relación entre el nivel de  $\beta$ A y el índice de memoria global fue significativa ( $B = 0.001$ , IC del 95%  $[0.000, 0.001]$ ,  $t = 2.890$ ,  $p = .004$ ); sin embargo, en el grupo de portadores no alcanzó la significación ( $p = .480$ ). En el grupo de no portadores, cuanto menor era nivel de  $\beta$ A en LCR, menor era la puntuación en el índice de memoria (ver **Figura 16**).



### 5.5.2 Análisis de mediación y de moderación del índice de percepción y construcción visual

Con el fin de profundizar en el papel de las hiperintensidades en sustancia blanca y del nivel de p-tau en la asociación entre CAIDE y el índice de percepción y construcción visual (ver **Tabla 80**), se exploró el efecto mediador y moderador de ambos. También se estudió la asociación entre APOE y el nivel de  $\beta$ A sobre el índice de percepción y construcción visual.

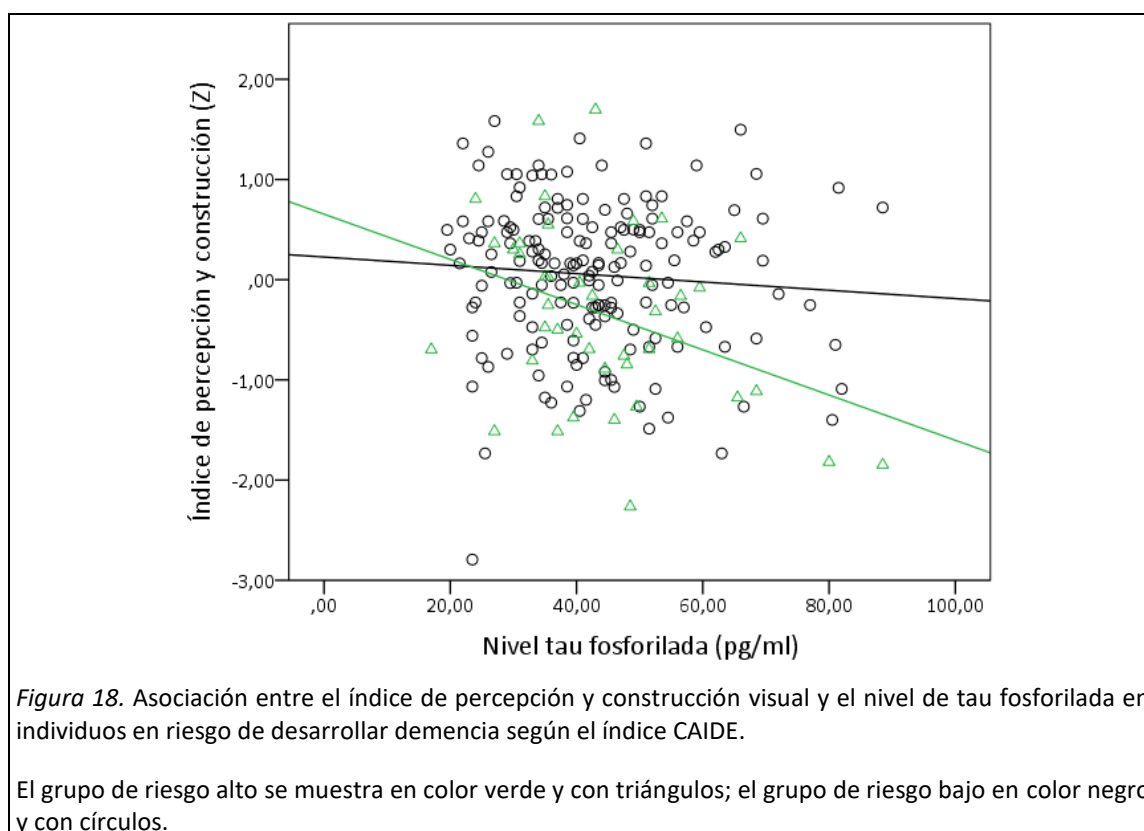
El análisis de mediación de las hiperintensidades en sustancia blanca en la relación entre el índice CAIDE y el índice de percepción y construcción visual (ver **Figura 17**) se ajustó por sexo, nivel de inteligencia premórbida y nivel de p-tau. No fue necesario introducir edad y educación porque el índice estaba calculado a partir de puntuaciones Z ajustadas por dichas variables.



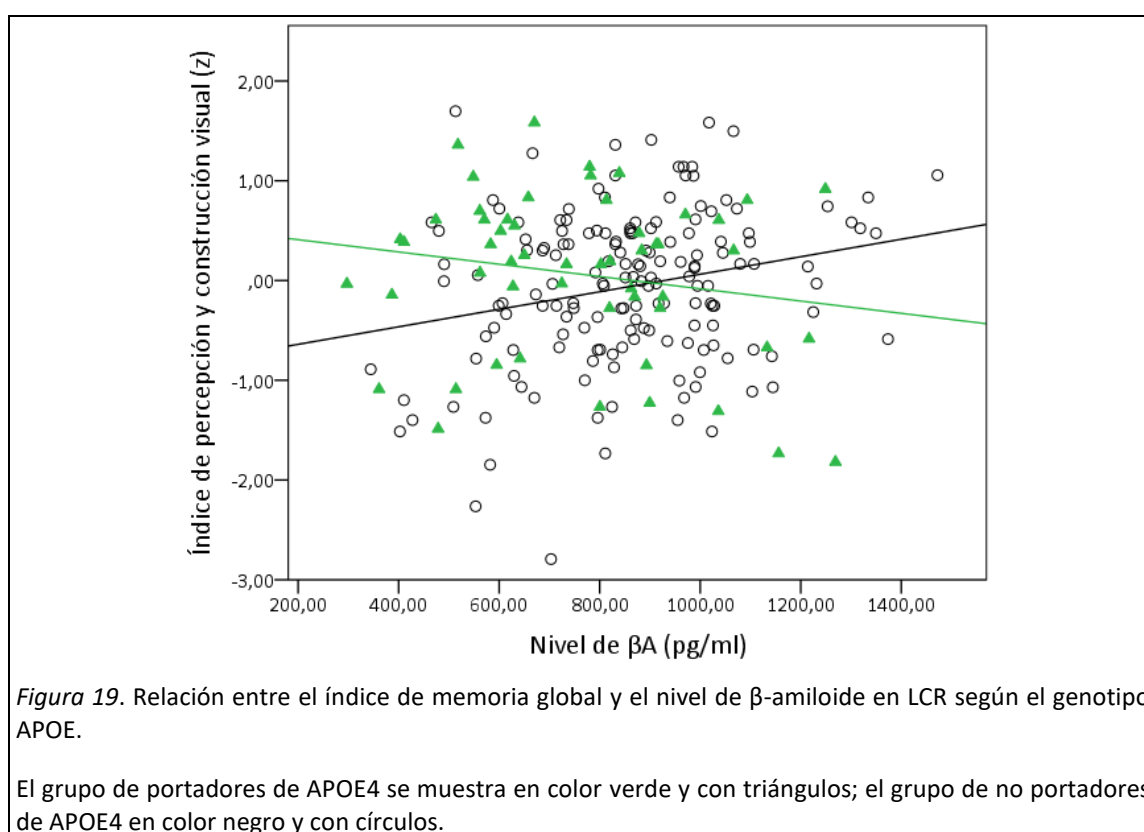
Los resultados mostraron que se cumplían las cuatro condiciones de la mediación para las HSB. En un lado, el efecto total del CAIDE sobre el índice de percepción y construcción visual fue significativo ( $B = -0.401$ ,  $p = .001$ ). Por otro, el CAIDE estaba asociado a las HSB ( $B = 0.261$ ,  $p =$

.020). Además, las HSB se relacionaban significativamente con el índice de percepción y construcción visual ( $B = -0.154$ ,  $p = .031$ ). Y, por último, cuando se introdujeron las HSB en el análisis de mediación, el efecto de CAIDE sobre el índice de percepción y construcción visual se mantuvo ( $B = -0.361$ ,  $p = .003$ ) y fue menor ( $0.361 < 0.401$ ). El *bootstrapping* utilizado para probar el efecto indirecto de las HSB con 5000 simulaciones dio como resultado  $-0.040$  con el IC del 95%  $[-0.123, -0.002]$ ; por lo tanto, las HSB tenían un papel mediador entre el CAIDE y el índice de percepción y construcción visual.

No se observó un efecto mediador de p-tau porque no se cumplió la condición necesaria de existencia de una relación significativa entre el nivel de p-tau y el CAIDE. Se exploró, entonces, el papel moderador de CAIDE entre el nivel de p-tau y el índice de percepción y construcción visual. El análisis se ajustó por sexo, nivel de inteligencia estimada, HSB, nivel de  $\beta A$  y estatus APOE. Los resultados no alcanzaron el nivel de significación para afirmar que CAIDE es un moderador en la relación entre p-tau y el índice de percepción y construcción visual  $B = -0.016$ , IC del 95%  $[-0.033, 0.001]$ ,  $t = -1.885$ ,  $p = .061$ . Sin embargo, se observó que en el grupo RA la relación entre p-tau y el índice de percepción y construcción visual fue significativa ( $B = -0.023$ , IC 95%  $[-0.037, 0.009]$ ,  $t = -3.296$ ,  $p = .001$ ), es decir, cuanto mayor era nivel de p-tau en LCR, menor era la puntuación en el índice de percepción y construcción visual (ver **Figura 18**). En el grupo RB no alcanzó la significación ( $p = .158$ ).



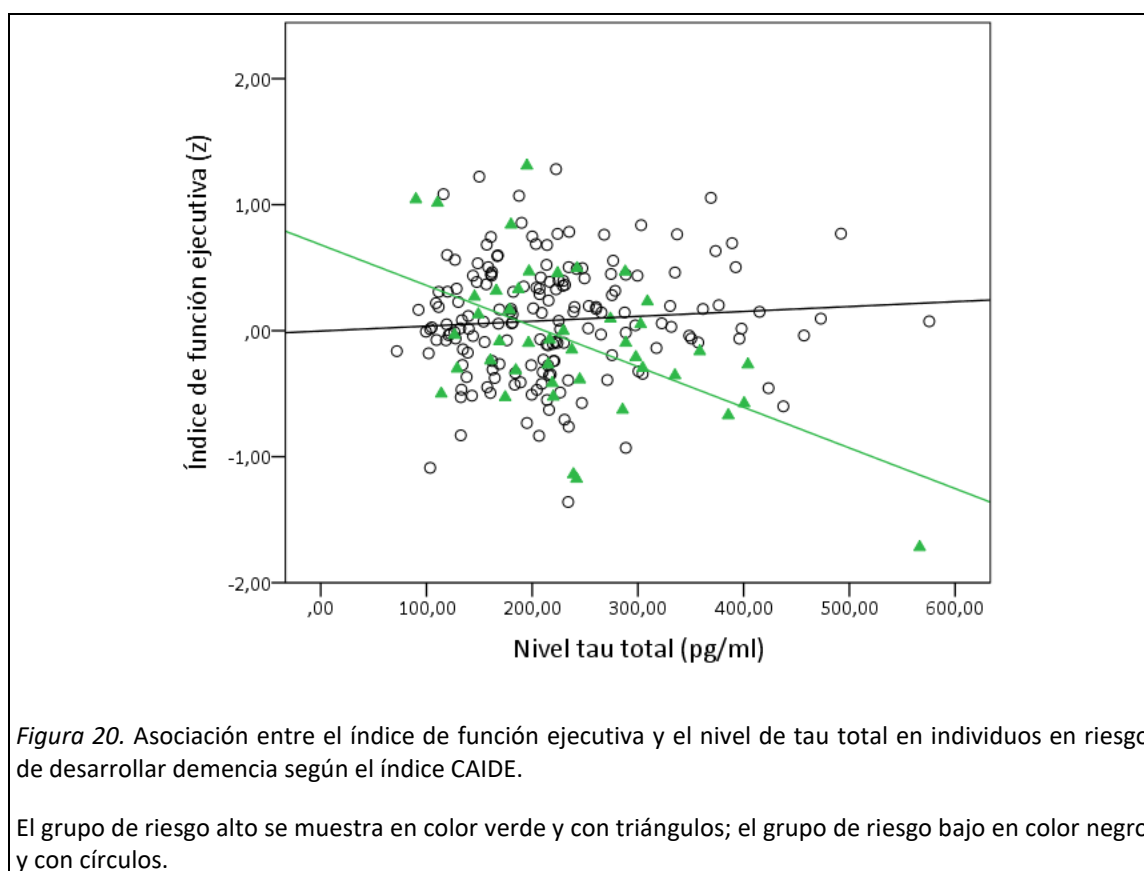
Los análisis del papel moderador de APOE en la relación entre el nivel de  $\beta A$  y el índice de percepción y construcción visual se ajustaron por sexo, nivel de inteligencia estimada, HSB y nivel de p-tau. Se mostró que el estatus APOE era un moderador entre el nivel de  $\beta A$  y el índice de percepción y construcción visual,  $B = -0.00$ , IC 95% [-0.003, 0.000],  $t = -2.484$ ,  $p = .014$ . En el grupo de no portadores del alelo  $\epsilon 4$  la relación entre el nivel de  $\beta A$  y el índice de percepción y construcción visual fue significativa ( $B = 0.001$ , IC 95% [0.000, 0.002],  $t = 3.818$ ,  $p < .001$ ); en el grupo de portadores, cuanto menor era nivel de  $\beta A$  en LCR, menor era la puntuación en el índice de percepción y construcción visual (ver **Figura 19**). Sin embargo, en el grupo de portadores no alcanzó la significación ( $p = .327$ ).



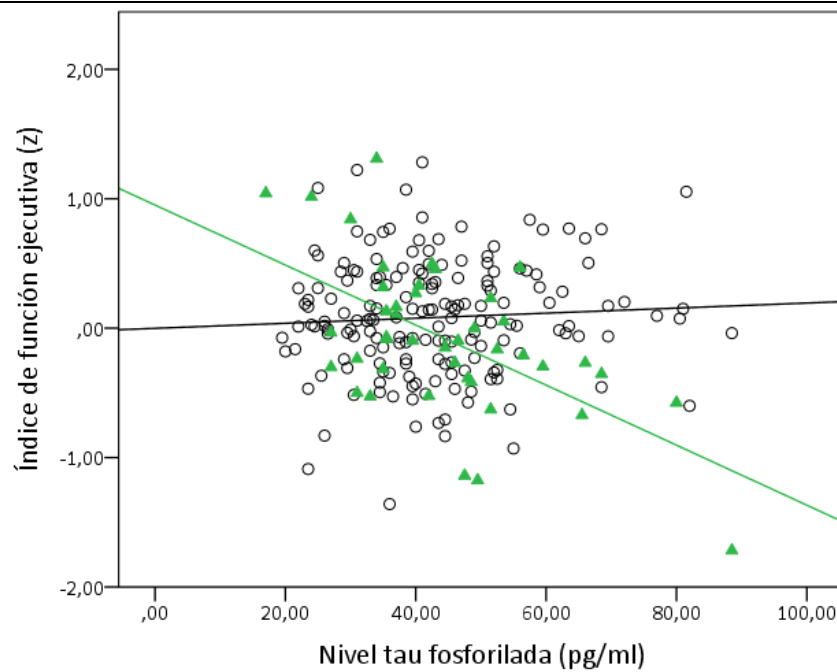
### 5.5.3 Análisis de mediación y de moderación del índice de función ejecutiva

Los modelos mostraron que las hiperintensidades en sustancia blanca y la interacción de p-tau y t-tau con CAIDE ejercían un efecto sobre el índice de función ejecutiva (ver **Tabla 56**). Para estudiar el papel mediador o moderador de dichas variables se realizaron análisis con los siguientes resultados. En primer lugar, las HSB no mostraron un efecto mediador porque no se cumplió la condición necesaria de relación de predicción directa de CAIDE y función ejecutiva, y los niveles de t-tau y p-tau tampoco cumplían el supuesto que requiere que los biomarcadores estuvieran directamente relacionados con el índice CAIDE. En segundo lugar,

cuando se exploró el papel del índice CAIDE en la relación entre las HSB y el índice de función ejecutiva, y en la asociación entre los biomarcadores de tau y dicho índice, no se encontró un efecto moderador del índice CAIDE ( $p = .778$ ) en la relación entre las HSB y el índice de función ejecutiva. Los resultados mostraron que CAIDE es un moderador en la relación entre t-tau y el índice de función ejecutiva  $B = -0.003$ , IC 95%  $[-0.005, -0.001]$ ,  $t = -3.437$ ,  $p = .001$ . De hecho, mientras en el grupo RA, la relación entre t-tau y el índice de función ejecutiva fue significativa ( $B = -0.003$ , IC 95%  $[-0.005, -0.001]$ ,  $t = -3.230$ ,  $p = .001$ ), en el grupo RB no alcanzó la significación ( $p = .213$ ). En el grupo de mayor riesgo, cuanto mayor era el nivel de t-tau en LCR, menor era la puntuación en el índice de función ejecutiva (ver **Figura 20**). Además, se encontró que CAIDE es un moderador en la relación entre p-tau y el índice de función ejecutiva  $B = -0.024$ , IC 95%  $[-0.037, 0.011]$ ,  $t = -3.603$ ,  $p < .001$ . Así, en el grupo RA la relación entre p-tau y el índice de función ejecutiva fue significativa ( $B = -0.022$ , IC 95%  $[-0.033, 0.010]$ ,  $t = -3.597$ ,  $p < .001$ ), pero en el grupo RB no alcanzó la significación ( $p = .398$ ). En el grupo de mayor riesgo, cuanto mayor era nivel de p-tau en LCR, menor era la puntuación en el índice de función ejecutiva (ver **Figura 21**). Todos los análisis se ajustaron por el nivel de inteligencia estimada y las HSB.







*Figura 21.* Asociación entre el índice de función ejecutiva y el nivel de tau fosforilada en individuos en riesgo de desarrollar demencia según el índice CAIDE.

El grupo de riesgo alto se muestra en color verde y con triángulos; el grupo de riesgo bajo en color negro y con círculos.

## 6 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS EN FASE PRECLÍNICA DE LA EA

Para explorar la EA en fase preclínica, se estudió la cognición de las personas con  $\beta$ A positivo ( $\beta$ A+) ( $n = 28$ ) respecto a aquellas sin ningún biomarcador de LCR positivo ( $\beta$ A-/TAU-) ( $n = 168$ ), y también se compararon los rendimientos en cognición de los individuos con “sospecha de patología no amiloide” (SNAP), es decir, con biomarcadores de t-tau o p-tau positivos (TAU+) ( $n = 22$ ) respecto a aquellos sin ningún biomarcador de LCR positivo ( $\beta$ A-/TAU-) ( $n = 168$ ).

### 6.1 Características de la muestra con $\beta$ -Amiloide positivo

Las personas  $\beta$ A+ eran mayores en edad y presentaba un mayor nivel de inteligencia estimada que las personas del grupo  $\beta$ A-/TAU- (ver **Tabla 82**). En el grupo  $\beta$ A+ la proporción de sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  era significativamente mayor. En el resto de las características demográficas, psicopatológicas, en la cognición global medida con el MMSE y en la proporción de individuos con historia familiar de demencia no hubo diferencias entre ambos grupos.

*Tabla 82.* Comparación de las características de la muestra con  $\beta$ -Amiloide positivo respecto a aquellos con biomarcadores negativos

Características	$\beta$ A-/TAU- ( $n = 168$ )	$\beta$ A+ ( $n = 28$ )	$U / \chi^2$	$p$
<b>Edad<sup>a</sup></b>	<b>56.65 (6.70)</b>	<b>61.70 (9.04)</b>	<b>-2.83</b>	<b>.008</b>
Sexo: hombre	75 (45)	12 (43)	0.31	.860
Educación: años	14.00 (12.00-17.00)	14.50 (10.50-17.00)	2347.00	.986
IPS			1.90	.754
- Alto	3 (2)	1 (4)		
- Medio alto	68 (40)	11 (39)		
- Medio	65 (39)	11 (39)		
- Medio bajo	16 (10)	1 (4)		
- Bajo	16 (10)	4 (14)		
<b>Vocabulario (WAIS-III)</b>	<b>1.00 (0.66-1.66)</b>	<b>1.66 (1.17-2.00)</b>	<b>1457.50</b>	<b>.001</b>
Ansiedad (HADS)	5.50 (4.00-7.00)	5.00 (4.00-7.00)	2342.50	.973
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-3.00)	2299.50	.848
Estrés (PSQ)	0.24 (0.11-0.38)	0.20 (0.12-0.33)	2094.50	.378
MMSE	29.00 (28.00-30.00)	29.00 (28.00-30.00)	2147.00	.444
HF+	121 (90)	15 (79)	1.84	.175
<b>APOE4 +</b>	<b>35 (21)</b>	<b>13 (46)</b>	<b>8.50</b>	<b>.004</b>

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas n (%). La U corresponde al test de Mann-Whitney.  $\chi^2$  corresponde al test chi-cuadrado. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo; IPS = índice de posición social; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE = Minexamen del estado mental; HF+ = con historia familiar de demencia en primer grado; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E.

<sup>a</sup>Variable paramétrica. Media (desviación estándar). Se aplica t-test.

## 6.2 Comparación de los índices cognitivos según la positividad de $\beta$ A

No se hallaron diferencias significativas entre el grupo  $\beta$ A+ y el grupo  $\beta$ A-/TAU- en los índices cognitivos estudiados (ver **Tabla 83**). No obstante, cabe mencionar que en el epígrafe de resultados sobre el índice de riesgo CAIDE, se mostró que la diferencia hallada inicialmente en el índice de memoria global se explicaba por el nivel de  $\beta$ A, el estatus APOE y la interacción APOE\* $\beta$ A (ver **Tabla 81**).

*Tabla 83.* Comparación de los índices cognitivos según la positividad de  $\beta$ A

Índice	$\beta$ A-/TAU- ( <i>n</i> = 168)	$\beta$ A+ ( <i>n</i> = 28)	<i>U</i> / <i>t</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global	0.24 (0.59)	0.29 (0.57)	-0.42	.672	0.09
Memoria a corto plazo	0.06 (0.68)	0.18 (0.55)	-0.86	.388	0.18
Memoria a largo plazo	0.42 (0.76)	0.43 (0.65)	-0.04	.970	0.01
Percepción/construcc.	0.03 (0.70)	-0.25 (1.00)	1.39	.175	0.28
Lenguaje <sup>b</sup>	0.50 (0.00-1.17)	0.83 (0.00-1.17)	2306.50	.870	0.01
Velocidad procesam.	0.46 (0.61)	0.49 (0.58)	-0.24	.808	0.05
Función ejecutiva	0.07 (0.48)	-0.04 (0.35)	1.45	.155	0.16

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test.  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo; percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable no paramétrica

## 6.3 Comparación de las puntuaciones brutas según la positividad de $\beta$ A

Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la puntuación total del TAM, el recuerdo demorado libre del FCSRT, en la parte A del TMT, en la puntuación del subtest letras y números, y en el índice de interferencia de Stroop (ver **Tabla 84**). El grupo  $\beta$ A+ obtuvo menores puntuaciones que el grupo  $\beta$ A- en dichas pruebas, y el tamaño del efecto de la diferencia fue pequeño.

Tabla 84. Comparación de las pruebas cognitivas según la positividad de  $\beta$ A

Prueba	$\beta$ A-/TAU- <i>n</i> = 168	$\beta$ A+ <i>n</i> = 28	<i>U</i> / <i>t</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
<b>TAM</b>	<b>47.00 (45.00-48.00)</b>	<b>45.00 (43.00-48.00)</b>	<b>1765.00</b>	<b>.037</b>	<b>0.15</b>
FCSRT-inm libre <sup>b</sup>	44.11 (3.82)	44.61 (3.14)	1.08	.280	0.22
FCSRT-inm total	45.00 (42.00-47.00)	46.00 (42.50-47.00)	2225.50	.646	0.03
<b>FCSRT-dem libre</b>	<b>12.00 (11.00-14.00)</b>	<b>11.50 (9.00-12.50)</b>	<b>1781.50</b>	<b>.038</b>	<b>0.15</b>
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (15.00-16.00)	2100.00	.282	0.08
FCR-CP <sup>b</sup>	17.93 (5.58)	17.29 (5.79)	0.56	.576	0.11
FCR-LP <sup>b</sup>	17.46 (5.56)	16.89 (6.13)	0.50	.621	0.10
<i>Percepción y construcción</i>					
FCR- copia	33.00 (31.00-34.00)	33.50 (30.00-35.00)	2310.50	.880	0.01
15-O	14.00 (13.00-14.00)	13.00 (11.00-14.00)	1834.50	.057	0.14
TOL	26.00 (23.00-28.50)	26.00 (23.50-28.50)	2348.50	.990	0.00
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	56.00 (53.00-58.00)	56.50 (52.00-58.00)	2289.50	.821	0.02
FVs <sup>b</sup>	24.77 (6.15)	24.07 (5.48)	0.57	.571	0.12
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	73.00 (61.50-81.00)	69.50 (51.50-76.00)	1816.50	.054	0.14
<b>TMT-A</b>	<b>30.00 (24.00-37.00)</b>	<b>33.00 (30.00-43.00)</b>	<b>1802.50</b>	<b>.048</b>	<b>0.14</b>
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (6.00-7.00)	2108.50	.360	0.07
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-5.00)	2299.50	.843	0.01
<b>Let y num</b>	<b>10.50 (9.00-12.00)</b>	<b>10.00 (8.50-11.00)</b>	<b>1793.00</b>	<b>.042</b>	<b>0.15</b>
TMT-B	63.00 (52.00-79.50)	65.00 (54.00-100.00)	2166.00	.503	0.05
<b>Stroop intrf</b>	<b>-1.02 (-6.42-4.83)</b>	<b>-2.55 (-9.20-0.43)</b>	<b>1792.50</b>	<b>.048</b>	<b>0.14</b>
FVf	18.00 (15.00-21.00)	18.00 (15.50-22.00)	2346.00	.983	0.00
Zoo-v1	3.00 (1.00-7.00)	2.00 (1.00-4.00)	2066.50	.299	0.07
Zoo-v2	11.00 (8.00-15.00)	9.50 (8.00-11.50)	2039.00	.256	0.08

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test.  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 6.3.1 Análisis multivariante del TAM

#### 6.3.1.1 Efecto de la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el TAM y la positividad de $\beta A$

Al ajustar el análisis por la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada, se mantuvo el efecto de  $\beta A+$  sobre la puntuación total del TAM (ver **Tabla 85**). La positividad del biomarcador de  $\beta A$  se relacionaba con una menor puntuación en el TAM respecto a presentar el biomarcador de  $\beta A$  negativo. La edad y la inteligencia estimada también mostraron un efecto significativo.

Tabla 85. Regresión lineal generalizada del TAM y la positividad de  $\beta A$

Variabes	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>50.542</b>	<b>2.027</b>	<b>&lt;.001</b>
<b><math>\beta A+</math></b>	<b>-1.373</b>	<b>0.606</b>	<b>.024</b>
<b><math>\beta A-/TAU-</math></b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.119</b>	<b>0.030</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: H	0.427	0.416	.304
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
Educación	0.076	0.064	.240
<b>Vocabulario</b>	<b>1.051</b>	<b>0.351</b>	<b>.003</b>

*Nota:* TAM = Test de Alteración de la Memoria; *B* = coeficiente no estandarizado *B* de la constante; *ET* = error típico;  $\beta A+$  = beta amiloide positivo;  $\beta A-/TAU-$  = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 6.3.1.2 Efecto de APOE sobre la relación entre el TAM y la positividad de $\beta A$

Al introducir APOE4 en el modelo, se mantuvo el efecto de  $\beta A$  sobre la puntuación del TAM (ver **Tabla 86**).

Tabla 86. Regresión lineal generalizada del TAM, la positividad de  $\beta A$  y APOE4

Variabes	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>51.846</b>	<b>1.650</b>	<b>&lt;.001</b>
<b><math>\beta A+</math></b>	<b>-1.632</b>	<b>0.616</b>	<b>.008</b>
<b><math>\beta A-/TAU-</math></b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.125</b>	<b>0.029</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>1.199</b>	<b>0.302</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.831	0.478	.082
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* TAM = Test de Alteración de la Memoria; *B* = coeficiente no estandarizado *B* de la constante; *ET* = error típico;  $\beta A+$  = beta amiloide positivo;  $\beta A-/TAU-$  = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.2 Análisis multivariante del recuerdo demorado libre del FCSRT

#### 6.3.2.1 *Efecto de la edad, la educación, el sexo, la inteligencia estimada y APOE4 sobre la relación entre el recuerdo libre demorado del FCSRT y la positividad de $\beta$ A*

Al ajustar el análisis por la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada, disminuyó el grado de significación,  $p = .078$  (ver **Tabla 87**). La edad sí mostró tener una relación significativa con la puntuación del recuerdo de morado libre del FCSRT.

*Tabla 87.* Regresión lineal generalizada del recuerdo libre demorado del FCSRT y la positividad de  $\beta$ A

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>15.465</b>	<b>1.503</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta$ A+	-0.795	0.451	.078
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.080</b>	<b>0.022</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: H	0.151	0.309	.624
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
Educación	0.034	0.048	.475
Vocabulario	0.472	0.254	.063

*Nota:* FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.2.2 Efecto de APOE sobre la relación entre el recuerdo libre demorado del FCSRT y la positividad de $\beta$ A

Se halló un efecto significativo de APOE4+ y de la edad sobre la puntuación del recuerdo libre demorado del FCSRT (ver **Tabla 88**): ser portador del alelo  $\epsilon$ 4 se asociaba a una mayor puntuación en dicha prueba, mientras que ser  $\beta$ A+ perdió la relación con el recuerdo libre demorado del FCSRT.

*Tabla 88.* Regresión lineal generalizada del recuerdo libre demorado del FCSRT, la positividad de  $\beta$ A y APOE4

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>15.701</b>	<b>1.224</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta$ A+	-0.819	0.453	.071
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.068</b>	<b>0.021</b>	<b>.001</b>
<b>APOE4+</b>	<b>0.774</b>	<b>0.358</b>	<b>.030</b>
<b>APOE4-</b>	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.3 Análisis multivariante del test de 15 objetos

#### 6.3.3.1 Efecto de la edad, la educación, el sexo, la inteligencia estimada y APOE4 sobre la relación entre el test de 15 objetos y la positividad de $\beta$ A

La relación entre la positividad de  $\beta$ A y el test de 15 objetos se mantuvo en el análisis multivariante (ver **Tabla 89**). La edad y la inteligencia estimada estaban relacionadas de manera significativa con el test de 15 objetos. Pertenecer al grupo  $\beta$ A+ respecto al grupo  $\beta$ A-/TAU- se relacionaba con una menor puntuación en el test de 15 objetos.

Tabla 89. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y la positividad de  $\beta$ A

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>17.561</b>	<b>1.024</b>	<b>&lt;.001</b>
<b><math>\beta</math>A+</b>	<b>-0.693</b>	<b>0.307</b>	<b>.024</b>
<b><math>\beta</math>A-/TAU-</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.094</b>	<b>0.015</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: H	-0.145	0.210	.489
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
Educación	0.023	0.032	.476
<b>Vocabulario</b>	<b>0.721</b>	<b>0.173</b>	<b>&lt;.001</b>

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.3.2 Efecto de APOE sobre la relación entre el test de 15 objetos y la positividad de $\beta$ A

Al ajustar el modelo por APOE, se mantuvo la relación de  $\beta$ A+ y el test de 15 objetos (ver **Tabla 90**).

Tabla 90. Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos, la positividad de  $\beta$ A y APOE4

Variables	B	ET	p
(Intersección)	<b>17.696</b>	<b>0.835</b>	<b>&lt;.001</b>
<b><math>\beta</math>A+</b>	<b>-0.830</b>	<b>0.312</b>	<b>.008</b>
<b><math>\beta</math>A-/TAU-</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.095</b>	<b>0.015</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.810</b>	<b>0.151</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.365	0.242	.133
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



### 6.3.4 Análisis multivariante del TMT-A

#### 6.3.4.1 Efecto de la edad, la educación, el sexo, la inteligencia estimada y APOE4 sobre la relación entre el TMT-A y la positividad de $\beta$ A

La positividad de  $\beta$ A perdió la significación en el análisis multivariante, (ver **Tabla 91**). Se obtuvieron relaciones significativas entre la edad y el sexo con el tiempo invertido en la ejecución de la parte A del TMT.

*Tabla 91.* Regresión lineal generalizada del TMT-A y la positividad de  $\beta$ A

Variabes	B	ET	p
(Intersección)	2.306	8.207	.779
$\beta$ A+	3.814	2.463	.122
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>0.601</b>	<b>0.123</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>5.910</b>	<b>1.685</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Educación</b>	<b>-0.458</b>	<b>0.255</b>	<b>.007</b>
Vocabulario	-0.854	1.387	.538

*Nota:* TMT-A = Trail Making Test parte A; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 6.3.4.2 Efecto de APOE sobre la relación entre el TMT-A y la positividad de $\beta$ A

Al introducir en el modelo la variable APOE4, no se encontraron nuevas relaciones con la puntuación del TMT-A (ver **Tabla 92**).

*Tabla 92.* Regresión lineal generalizada del TMT-A, la positividad de  $\beta$ A y APOE4.

Variabes	B	ET	p
(Intersección)	-6.336	6.905	.359
$\beta$ A+	3.167	2.495	.204
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>0.616</b>	<b>0.118</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>6.500</b>	<b>1.667</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
APOE4+	0.896	1.969	.649
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* TMT-A = Trail Making Test parte A; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; H = hombre; M = mujer; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.5 Análisis multivariante del subtest letras y números

#### 6.3.5.1 *Efecto de edad, la educación, el sexo, la inteligencia estimada y APOE4 sobre la relación entre el subtest de letras y números y la positividad de $\beta$ A*

Los resultados del análisis multivariante mostraron que la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada estaban relacionados de manera significativa con la puntuación del subtest de letras y números; por el contrario, tener  $\beta$ A+ en LCR no estaba relacionado con esta puntuación (ver **Tabla 93**).

*Tabla 93.* Regresión lineal generalizada del subtest de letras y números y la positividad de  $\beta$ A

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>10.698</b>	<b>1.355</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta$ A+	-0.752	0.407	.064
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.052</b>	<b>0.020</b>	<b>.010</b>
Sexo: H	-0.195	0.278	.484
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Educación</b>	<b>0.152</b>	<b>0.043</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.550</b>	<b>0.229</b>	<b>.016</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A+ = beta amiloide positivo;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.5.2 Efecto de APOE sobre la relación entre el subtest de letras y números y la positividad de $\beta A$

Al ajustar el modelo por APOE4, no se modificaron las relaciones observadas en el modelo multivariante del subtest de letras y números (ver **Tabla 94**).

*Tabla 94.* Regresión lineal generalizada del subtest de letras y números, la positividad de  $\beta A$  y APOE4

Variables	B	ET	<i>p</i>
(Intersección)	<b>10.796</b>	<b>1.345</b>	<b>&lt;.001</b>
$\beta A+$	-0.644	0.414	.120
$\beta A-/TAU-$	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.054</b>	<b>0.020</b>	<b>.008</b>
<b>Educación</b>	<b>0.149</b>	<b>0.043</b>	<b>&lt;.001</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>0.571</b>	<b>0.225</b>	<b>.011</b>
APOE4+	-0.448	0.321	.163
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta A+$  = beta amiloide positivo;  $\beta A-/TAU-$  = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.3.6 Análisis multivariante del índice de interferencia del Stroop

#### 6.3.6.1 Efecto de la edad, la educación, el sexo, la inteligencia estimada y APOE4 sobre la relación entre el índice de interferencia del Stroop y la positividad de $\beta A$

En el análisis multivariante no se hallaron relaciones significativas entre las variables estudiadas y el índice de interferencia del Stroop (ver **Tabla 95**).

*Tabla 95.* Regresión lineal generalizada del índice de interferencia de Stroop y la positividad de  $\beta A$

Variables	B	ET	p
(Intersección)	16.608	16.265	.307
$\beta A+$	-4.397	4.815	.361
$\beta A-/TAU-$	0 <sup>a</sup>		
Edad	-0.430	0.242	.076
Sexo: H	-2.796	3.279	.394
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
Educación	0.420	0.506	.407
Vocabulario	4.096	2.712	.131

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta A+$  = beta amiloide positivo;  $\beta A-/TAU-$  = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; H = hombre; M = mujer.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

#### 6.3.6.2 Efecto de APOE sobre la relación entre el índice de interferencia del Stroop y números y la positividad de $\beta A$

Al introducir APOE4 en el modelo, no se encontró ninguna relación significativa con el índice de interferencia del Stroop (ver **Tabla 96**).

*Tabla 96.* Regresión lineal generalizada del índice de interferencia de Stroop, la positividad de  $\beta A$  y APOE4

Variables	B	ET	p
(Intersección)	1.817	1.928	.346
$\beta A+$	-3.522	4.725	.456
$\beta A-/TAU-$	0 <sup>a</sup>		
APOE4+	-4.567	3.846	.235
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta A+$  = beta amiloide positivo;  $\beta A-/TAU-$  = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativas; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

## 6.4 Características de la muestra con marcadores de tau positivos

Los sujetos del grupo con marcadores de neurodegeneración positivos eran de mayor edad que los del grupo sin biomarcadores positivos (ver **Tabla 97**). No se hallaron diferencias en el resto de las características, las demográficas, psicopatológicas, el MMSE, ni la proporción de personas con historia familiar de demencia y portadoras del alelo  $\epsilon 4$ .

*Tabla 97.* Comparación de las características de la muestra con tau positivo respecto a aquellos con biomarcadores negativos

Características	$\beta$ A-/TAU- n = 168	TAU+ n = 22	U / $\chi^2$	p
<b>Edad</b>	<b>56.65 (6.70)</b>	<b>62.13 (6.14)</b>	<b>-3.64</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: hombre	75 (45)	12 (54)	0.77	.381
Educación: años	14.00 (12.00-17.00)	15.50 (10.00-17.00)	1746.00	.673
IPS			2.84	.585
- Alto	3 (2)	1 (5)		
- Medio alto	68 (40)	12 (55)		
- Medio	65 (39)	6 (27)		
- Medio bajo	16 (10)	1 (5)		
- Bajo	16 (10)	2 (9)		
Vocabulario (WAIS-III)	1.00 (0.66-1.66)	1.17 (0.66-1.66)	1769.50	.777
Ansiedad (HADS)	5.50 (4.00-7.00)	5.50 (4.00-8.00)	1821.00	.911
Depresión (HADS)	2.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	1667.50	.450
Estrés (PSQ)	0.24 (0.11-0.38)	0.28 (0.16-0.44)	1709.00	.596
MMSE	29.00 (28.00-30.00)	29.00 (29.00-30.00)	1570.00	.234
HF+	121 (89)	16 (94)	0.34	.559
APOE4 +	35 (21)	6 (27)	0.48	.490

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables, excepto las variables categóricas n (%). La U corresponde al test de Mann-Whitney.  $\chi^2$  corresponde al test chi-cuadrado. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo, tau total y tau fosforilada negativos; TAU+ = tau total y/o tau fosforilada positivas; IPS = índice de posición social; WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos III; HADS = Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; PSQ = Cuestionario de estrés percibido; MMSE = Minexamen del estado mental; HF+ = con historia familiar de demencia en primer grado; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E.

<sup>a</sup>Variable paramétrica. Media (desviación estándar). Se aplica t-test.

## 6.5 Comparación de los índices cognitivos según la positividad de tau

Los sujetos del grupo con biomarcadores de tau positivos obtuvieron puntuaciones similares en los índices cognitivos que el grupo con biomarcadores negativos (ver **Tabla 98**).

*Tabla 98.* Comparación de los índices cognitivos según la positividad de tau

Índice	$\beta$ A-/TAU- <i>n</i> = 168	TAU+ <i>n</i> = 22	<i>U</i> / <i>t</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
Memoria global	0.24 (0.59)	0.23 (0.69)	0.08	.939	0.02
Memoria a corto plazo	0.06 (0.68)	0.04 (0.73)	0.12	.907	0.03
Memoria a largo plazo <sup>b</sup>	0.54 (-0.19-1.01)	0.65 (-0.01-1.13)	1803.00	.888	0.01
Percepción/construcc.	0.03 (0.70)	-0.18 (1.00)	0.94	.356	0.21
Lenguaje	0.60 (0.80)	0.46 (0.70)	0.76	.447	0.17
Velocidad procesam.	0.46 (0.61)	0.49 (0.67)	-0.23	.820	0.05
Función ejecutiva	0.07 (0.48)	0.04 (0.60)	0.21	.833	0.05

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test.  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativos; TAU+ = tau total y/o tau fosforilada positivas; percepción/construcc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable no paramétrica.

## 6.6 Comparación de las puntuaciones brutas según la positividad de tau

Al comparar las puntuaciones brutas, se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en dos pruebas (ver **Tabla 99**). Las personas con biomarcadores de tau positivos obtuvieron rendimientos menores en el test de 15 objetos y en la parte B del TMT. El tamaño del efecto de las diferencias fue pequeño.

Tabla 99. Comparación de las pruebas cognitivas según la positividad de tau

Prueba	$\beta$ A-/TAU- <i>n</i> = 168	TAU+ <i>n</i> = 22	<i>U</i> / <i>t</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto <sup>a</sup>
<i>Memoria</i>					
TAM	47.00 (45.00-48.00)	45.00 (42.00-48.00)	1463.00	.118	0.11
FCSRT-inm libre <sup>b</sup>	44.11 (3.82)	42.68 (5.32)	1.17	.242	0.27
FCSRT-inm total	45.00 (42.00-47.00)	45.00 (40.00-45.00)	1535.00	.194	0.09
FCSRT-dem libre	12.00 (11.00-14.00)	12.00 (9.00-14.00)	1701.50	.542	0.04
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16.00 (14.00-16.00)	1702.00	.472	0.05
FCR-CP <sup>b</sup>	17.93 (5.58)	17.57 (5.92)	0.28	.778	0.06
FCR-LP <sup>b</sup>	17.46 (5.56)	17.25 (5.72)	0.17	.866	0.04
<i>Percepción y construcción visual</i>					
FCR- copia	33.00 (31.00-34.00)	33.00 (30.00-35.00)	1737.50	.646	0.03
<b>15-O</b>	<b>14.00 (13.00-14.00)</b>	<b>13.00 (11.00-14.00)</b>	<b>1256.50</b>	<b>.012</b>	<b>0.18</b>
TOL	26.00 (23.00-28.50)	27.00 (25.00-29.00)	1566.50	.243	0.08
<i>Lenguaje</i>					
Denom.	56.00 (53.00-58.00)	56.00 (51.00-58.00)	1696.00	.529	0.05
FVs <sup>b</sup>	24.77 (6.15)	23.55 (6.24)	0.89	.380	0.20
<i>Velocidad de procesamiento</i>					
CN	73.00 (61.50-81.00)	64.00 (51.00-82.00)	1568.00	.248	0.08
TMT-A	30.00 (24.00-37.00)	31.50 (24.00-46.00)	1635.00	.379	0.06
<i>Atención y función ejecutiva</i>					
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (5.00-7.00)	1747.00	.665	0.03
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	4.50 (4.00-5.00)	1737.50	.632	0.03
Let y num	10.50 (9.00-12.00)	10.00 (8.00-12.00)	1689.00	.507	0.05
<b>TMT-B</b>	<b>63.00 (52.00-79.50)</b>	<b>75.00 (57.00-92.00)</b>	<b>1367.00</b>	<b>.047</b>	<b>0.14</b>
Stroop intrf	-1.02 (-6.42-4.83)	-1.20 (-4.49-6.74)	1796.00	.865	0.01
FVf	18.00 (15.00-21.00)	17.50 (12.00-21.00)	1646.50	.405	0.06
Zoo-v1	3.00 (1.00-7.00)	1.50 (0.00-8.00)	1738.50	.648	0.03
Zoo-v2	11.00 (8.00-15.00)	9.00 (8.00-16.00)	1799.50	.840	0.01

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. *U* corresponde al test de Mann-Whitney, *t* corresponde al t-test.  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo y tau total y tau fosforilada negativos; TAU+ = tau total y/o tau fosforilada positivas; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>*d* de Cohen para variables continuas paramétricas. *r* de Rosenthal para variables continuas no paramétricas. <sup>b</sup>Variable paramétrica.

### 6.6.1 Análisis multivariante del test de 15 objetos

#### 6.6.1.1 *Efecto de la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el test de 15 objetos y la positividad de tau*

En el análisis multivariante, pertenecer al grupo con TAU+ perdía la significación (ver **Tabla 100**). La edad y el nivel de inteligencia estimado estaban estadísticamente relacionados con el número de aciertos del test de 15 objetos.

*Tabla 100.* Regresión lineal generalizada del test de 15 objetos y la positividad de tau

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>17.486</b>	<b>1.056</b>	<b>&lt;.001</b>
TAU+	-0.510	0.330	.122
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>-0.092</b>	<b>0.016</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: H	-0.069	0.208	.740
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
Educación	0.029	0.032	.373
<b>Vocabulario</b>	<b>0.593</b>	<b>0.165</b>	<b>&lt;.001</b>

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; TAU+ = tau total y/o tau fosforilada positivas;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo, tau total y tau fosforilada negativos; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

### 6.6.2 Análisis multivariante del TMT-B

#### 6.6.2.1 *Efecto de la edad, la educación, el sexo y la inteligencia estimada sobre la relación entre el TMT-B y la positividad de tau*

En el análisis multivariante, mientras la diferencia hallada entre TAU+ y TAU- en la parte B del TMT perdía la significación (ver **Tabla 101**), la edad, la educación y el nivel de inteligencia estimada estaban relacionados significativamente.



Tabla 101. Regresión lineal generalizada del TMT-B y la positividad de tau

Variables	B	ET	p
(Intersección)	23.103	28.190	.412
TAU+	10.336	8.815	.241
$\beta$ A-/TAU-	0 <sup>a</sup>		
<b>Edad</b>	<b>1.508</b>	<b>0.430</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexo: H	8.167	5.544	.141
Sexo: M	0 <sup>a</sup>		
<b>Educación</b>	<b>-1.745</b>	<b>0.865</b>	<b>.044</b>
<b>Vocabulario</b>	<b>-15.580</b>	<b>4.396</b>	<b>&lt;.001</b>

Nota: TMT-B = Trail Making Test parte B; B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; TAU+ = tau total y/o tau fosforilada positivas;  $\beta$ A-/TAU- = beta amiloide negativo, tau total y tau fosforilada negativos; H = hombre; M = mujer. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

Finalmente, si se analiza el perfil cognitivo de los biomarcadores de neurodegeneración y/o daño neuronal (t-tau) y los biomarcadores de tau (p-tau) separadamente (ver **Tabla 10**), no se obtienen resultados significativos. Inicialmente, entre quienes presentaban biomarcadores de neurodegeneración positivos (A+/T+/N+, A-/T-/N+, A-/T+/N+),  $n = 22$ , y sin marcadores positivos (A-/T-/N-),  $n = 168$ , se hallaron diferencias en los rendimientos del test de 15 objetos,  $p = .003$ , clave de números,  $p = .047$ , y parte B del TMT,  $p = .027$ . Una vez ajustados los análisis por edad, sexo, educación e inteligencia estimada, dejaron de ser significativos ( $p = .063$ ,  $p = .797$  y  $p = .176$ , respectivamente). Aquellos con biomarcadores de tau positivos (A+/T+/N+, A-/T+/N-, A-/T+/N+),  $n = 24$ , obtuvieron puntuaciones menores en el test de alteración de la memoria,  $p = .014$ , y en el test de 15 objetos,  $p = .011$ , que aquellos con biomarcadores negativos (A-/T-/N-),  $n = 168$ . Al ajustar los análisis por edad, sexo, educación e inteligencia estimada, no alcanzaron la significación ( $p = .112$  y  $p = .273$ , respectivamente). No se encontraron diferencias en los índices cognitivos en ambos casos.

## 7 RELACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES Y COGNICIÓN

Se estudió la relación entre los niveles de  $\beta$ A, t-tau y p-tau con las puntuaciones obtenidas en los índices cognitivos ajustando los análisis por sexo, nivel de inteligencia estimada y estatus APOE4. No fue necesario controlar por edad y educación ya que los índices estaban ajustados previamente.

### 7.1 Nivel de $\beta$ A

La puntuación del índice de memoria global y del índice de percepción y construcción visual estaban asociados con el nivel de  $\beta$ A (ver **Tabla 102** y **Tabla 103**), de manera que a menor nivel de  $\beta$ A, menor puntuación en ambos índices (ver **Figura 22** y **Figura 23**). En el resto de los índices analizados, no se halló relación alguna.

*Tabla 102.* Regresión lineal generalizada del índice de memoria global y el nivel de  $\beta$ A

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>-0.541</b>	<b>0.180</b>	<b>.003</b>
<b><math>\beta</math>A<sub>1-42</sub></b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>.034</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>0.215</b>	<b>0.076</b>	<b>.004</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.317</b>	<b>0.052</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.033	0.088	.704
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A = beta amiloide; H = hombre; M = mujer; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.

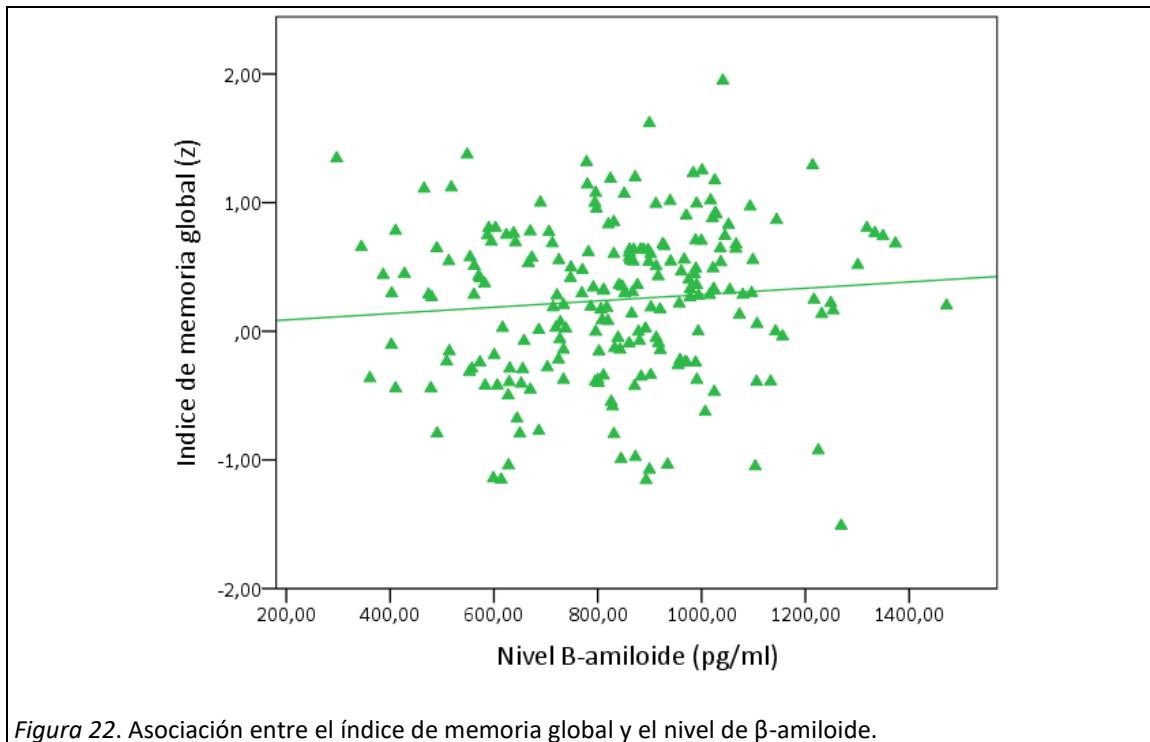
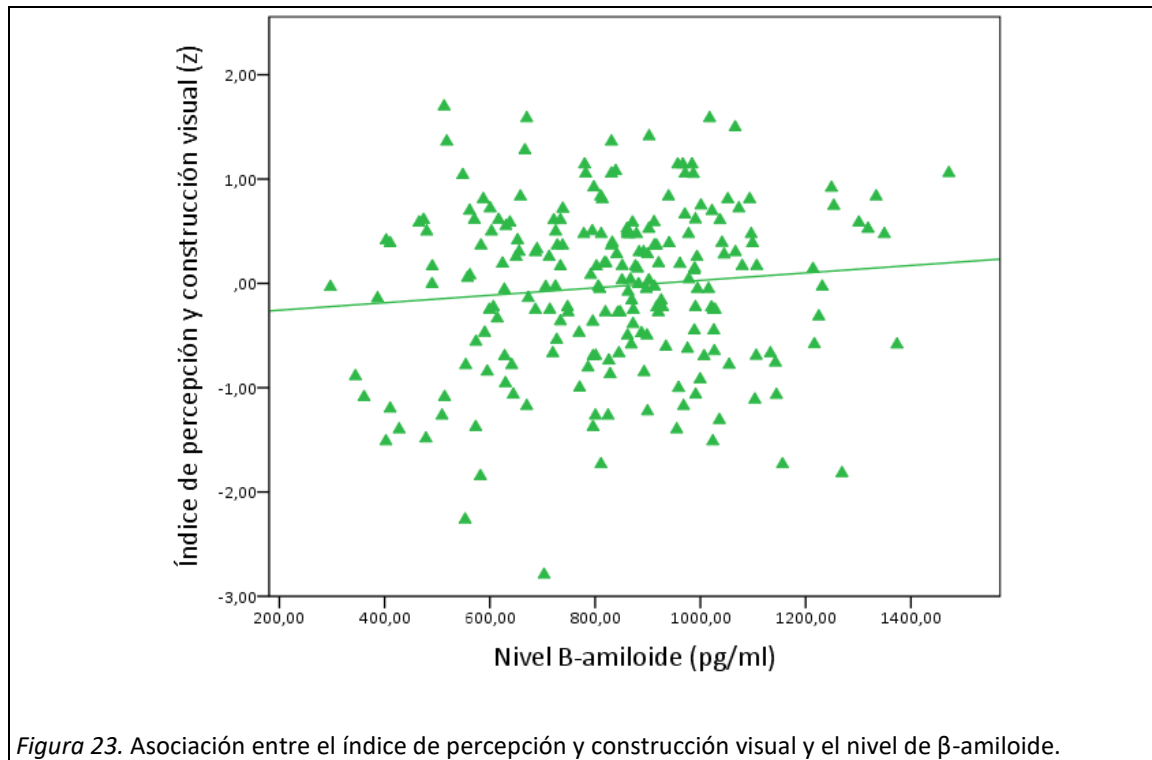


Tabla 103. Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual y el nivel de  $\beta$ A

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	<b>-0.725</b>	<b>0.244</b>	<b>.003</b>
<b><math>\beta</math>A<sub>1-42</sub></b>	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>	<b>.024</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.200</b>	<b>0.102</b>	<b>.049</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.281</b>	<b>0.069</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.182	0.118	.123
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

Nota: B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico;  $\beta$ A = beta amiloide; H = hombre; M = mujer; APOE4+ = portador del alelo  $\epsilon$ 4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



## 7.2 Nivel de tau total

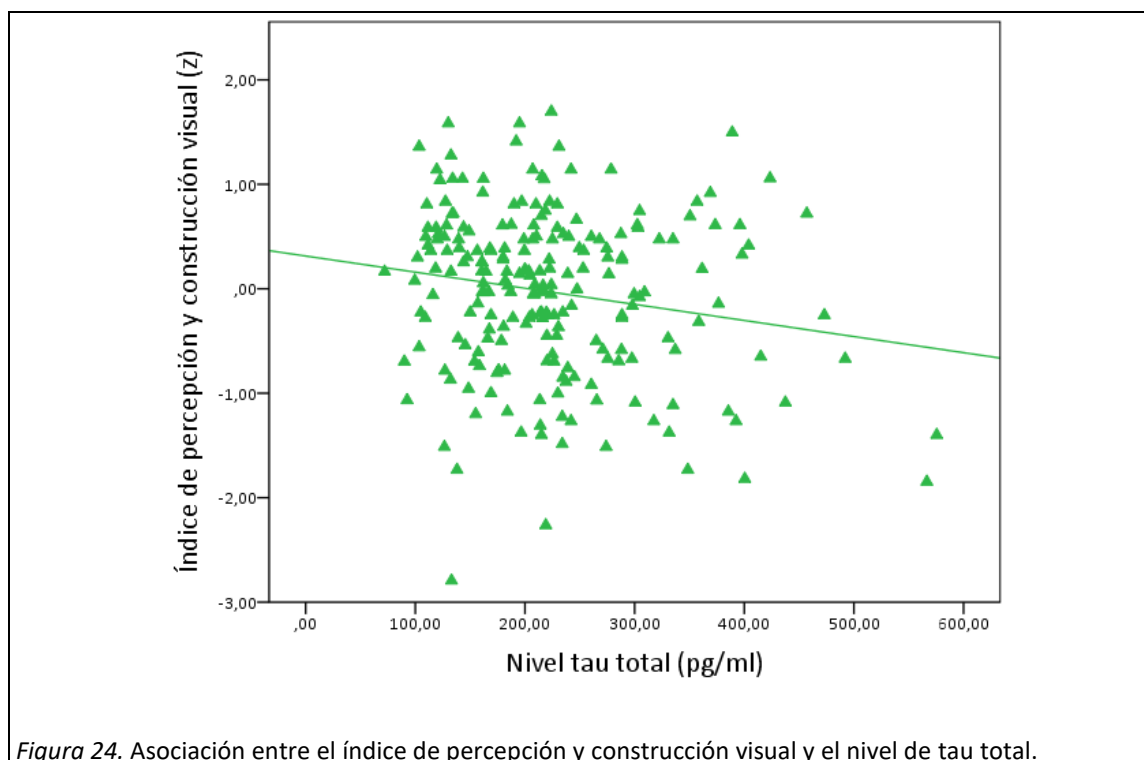
Al estudiar la relación entre el nivel de tau total y los índices cognitivos se observó que el único índice que se asociaba al nivel de tau total fue el índice de percepción y construcción visual una vez controlado el análisis por el sexo, el nivel de inteligencia estimada y estatus APOE4 (ver **Tabla 104**). Así, a mayor nivel de tau total, menor puntuación en dicho índice (ver **Figura 24**). El nivel de tau total no se asoció con el resto de los índices analizados.

*Tabla 104.* Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual y el nivel de t-tau

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	0.127	0.173	.461
<b>t-tau</b>	<b>-0.002</b>	<b>0.001</b>	<b>.003</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.219</b>	<b>0.101</b>	<b>.030</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.259</b>	<b>0.068</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.160	0.115	.167
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; t-tau = tau total; H = hombre; M = mujer; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



### 7.3 Nivel de tau fosforilada

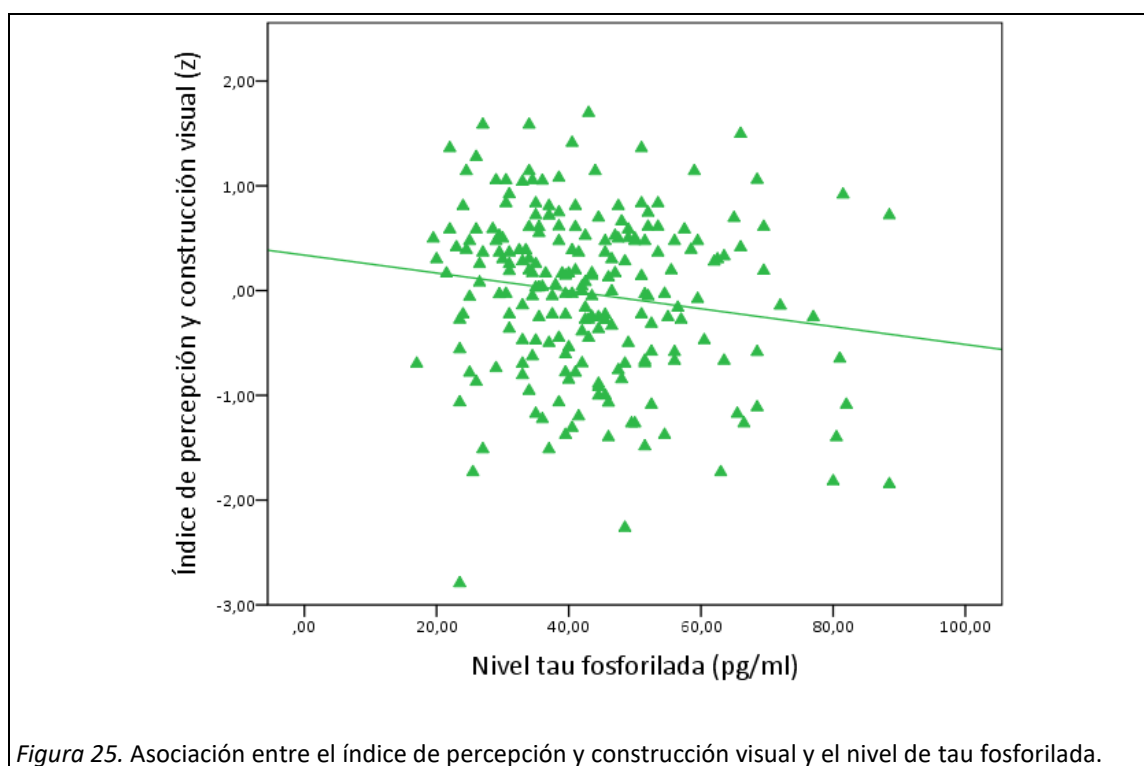
Los resultados mostraron que el nivel de tau fosforilada se asociaba a la puntuación del índice de percepción y construcción visual una vez ajustados los análisis (ver **Tabla 105**), de manera que a mayor nivel de tau fosforilada en LCR, menor puntuación en el índice (ver **Figura 25**). En el resto de los índices no se halló relación alguna.

*Tabla 105.* Regresión lineal generalizada del índice de percepción y construcción visual y el nivel de p-tau

Variables	<i>B</i>	<i>ET</i>	<i>p</i>
(Intersección)	0.127	0.173	.461
<b>p-tau</b>	<b>-0.002</b>	<b>0.001</b>	<b>.003</b>
<b>Sexo: H</b>	<b>-0.219</b>	<b>0.101</b>	<b>.030</b>
<b>Sexo: M</b>	0 <sup>a</sup>		
<b>Vocabulario</b>	<b>0.259</b>	<b>0.068</b>	<b>&lt;.001</b>
APOE4+	0.160	0.115	.167
APOE4-	0 <sup>a</sup>		

*Nota:* B = coeficiente no estandarizado B de la constante; ET = error típico; p-tau = tau fosforilada; H = hombre; M = mujer; APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E. Si  $p < .05$ , el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Establecido en 0 ya que este parámetro es redundante.



## **DISCUSIÓN**





El presente trabajo de investigación ha tenido como objetivo demostrar que las personas con riesgo aumentado de desarrollar enfermedad de Alzheimer y las personas con enfermedad de Alzheimer preclínica presentan un perfil neuropsicológico característico.

## **1 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS CON HISTORIA FAMILIAR DIRECTA DE DEMENCIA**

Según los resultados del presente trabajo, el perfil cognitivo de las personas con antecedente familiar de demencia en primer grado es similar al de las personas sin antecedente. Ambos grupos no difieren tampoco al estratificar por edad en los índices y las pruebas neuropsicológicas.

En los estudios transversales realizados hasta el momento en los individuos menores de 60 años se han publicado algunas diferencias entre las personas con antecedente familiar en estrategias de aprendizaje (La Rue et al., 2008; Sager et al., 2005) y rendimientos más bajos en una tarea compleja de discriminación de objetos novedosos (Mason et al., 2017). En otro estudio no se encontraron rasgos distintivos en cognición relacionados con el antecedente familiar de demencia (Jonaitis et al., 2013). En los estudios realizados con personas mayores de 60 años se han mostrado algunas diferencias en el MMSE, en el recuerdo de historias (Ercoli et al., 2005), en la memoria olfativa y en la gustativa (Schiffman et al., 2002). En este trabajo de tesis, no se aportan evidencias de que exista un perfil cognitivo específico entre las personas con historia familiar directa de demencia ni en los individuos menores de 60 años, ni en los mayores.

La manera a través de la cual se recaba la información para determinar la existencia del antecedente familiar de demencia difiere de unos trabajos a otros. En el trabajo de Sager y sus colaboradores (2005) se definió la historia familiar de demencia en función de los informes de autopsias, en el resto de los estudios y en esta investigación la información sobre el antecedente familiar fue recogida según lo referido por los participantes. En el proyecto PGA un clínico del equipo investigador realizó una entrevista exhaustiva sobre el antecedente familiar de demencia en abuelos, tíos, padres y hermanos del participante. Si se refería cualquier síntoma cognitivo, se reconstruía la historia clínica del familiar afecto y se obtuvo información del diagnóstico establecido, del profesional que lo emitió y de las pruebas complementarias que el familiar pudo haber recibido cuando se hizo el diagnóstico. Después de concluir esta entrevista estructurada, el examinador estableció si el familiar había presentado demencia y, en la medida de lo posible, el tipo de demencia. Dado que en la mayoría de los estudios revisados se recogió la historia familiar según lo reportado por el participante, no se considera que haya podido influir en la comparabilidad de los resultados.

Los estudios que encontraron que las personas con antecedente familiar rendían peor que aquellos otros sin antecedente presentaban algunas limitaciones. Por ejemplo, no se tuvieron en cuenta ciertas diferencias intergrupo como la proporción de sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$ , la proporción de mujeres (Donix, Small, & Bookheimer, 2012; Ercoli et al., 2005; Schiffman et al., 2002) o la presencia de sujetos en fase preclínica (Mason et al., 2017). Por lo tanto, estos resultados deberían ser considerados con cautela.

A pesar de haberse realizado una evaluación neuropsicológica exhaustiva de múltiples capacidades cognitivas, en este trabajo no se han encontrado resultados que apoyen que las personas con mayor riesgo de desarrollar una demencia por tener antecedente familiar directo presenten un perfil cognitivo específico.

## 2 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LOS PORTADORES DEL ALELO E4 DE APOE

Los resultados del presente trabajo muestran que no hay un perfil cognitivo característico entre los portadores del alelo  $\epsilon 4$  de la APOE. Si acaso, se observa inicialmente que las personas portadoras del alelo  $\epsilon 4$  obtienen puntuaciones más altas en el test de 15 objetos y en la copia de la figura compleja de Rey.

El 25% de los sujetos de la muestra del estudio son portadores del alelo  $\epsilon 4$ , y entre ellos cuatro presentan el genotipo homocigótico 4/4. En el presente estudio el porcentaje de personas portadoras del alelo  $\epsilon 4$ , 25%, es mayor que en la población general, que es de un 15% (Farrer et al., 1997); sin embargo, es similar a otro estudio prospectivo sobre la enfermedad de Alzheimer, AIBL, cuya proporción de portadores del alelo  $\epsilon 4$  en el grupo de personas sanas fue del 27% (Ellis et al., 2009). Existen otras cohortes con porcentajes similares: MCSA, 21% (Petersen et al., 2016); BLSA, 29% (Resnick et al., 2015); KADRC, 25% (Vos et al., 2013); y Erasmus Rucphen Family, 21.1% (Liu et al., 2010). Y poblaciones con porcentajes mayores: BIOCARD, 34% (Soldan et al., 2013) y CAIDE, 35% (Kivipelto et al., 2006). En un estudio realizado en pacientes con EA y en controles, la prevalencia de portadores de APOE4 fue inferior al 10% entre los controles de origen vasco. Los controles fueron personas que habían demostrado rendimientos normales en una batería neuropsicológica exhaustiva, supercontroles (Blázquez et al., 2007). La diferencia de este trabajo con respecto a los citados puede ser debida a que en el PGA se invitó a participar a los sujetos a través de información en prensa y radio, y es posible que las personas con antecedente familiar de demencia mostraran una mayor motivación para participar y, por lo tanto, la probabilidad de que haya más portadores del alelo  $\epsilon 4$ , pueda ser consecuencia de un sesgo de reclutamiento.

Nuestro estudio muestra que los portadores del alelo  $\epsilon 4$  rinden significativamente más alto que los no portadores en una prueba de capacidad perceptiva asociativa, el test de 15 objetos, aunque el tamaño del efecto de dicha diferencia es pequeño. Gran parte de los estudios transversales realizados con individuos de edades similares a la muestra de estudio del PGA han encontrado que los sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  obtienen rendimientos menores que los no portadores en pruebas neuropsicológicas (Adamson et al., 2010; Greenwood et al., 2005; Levy et al., 2004; Rosen et al., 2005, 2002). Otros trabajos no han hallado diferencias (Bunce et al., 2011; Jonaitis et al., 2013, 2015; Jorm et al., 2007), y pocos son los que han mostrado resultados en la misma dirección que en el presente estudio, que los individuos portadores rinden mejor que los no portadores (Alexander et al., 2007; Nilsson et al., 2006).

Cabe mencionar que los estudios que no han hallado diferencias en cognición son los que se llevaron a cabo con muestras cuyo número de sujetos fue mayor, 5445, 772, 6560. En el resto de los trabajos, los tamaños muestrales comprendían de 40 a 447 individuos. Aun así, un trabajo reciente realizado con datos de un estudio multicéntrico, el *Amyloid Biomarker Study*, cuya cohorte es de 1124 individuos, sí encontró que el genotipo APOE4 se asoció con rendimientos bajos en pruebas de memoria (Jansen et al., 2018).

En los trabajos que muestran mejores rendimientos entre los portadores de APOE4, el rango de edad fue más estrecho que en el resto de los estudios. En uno de ellos se incluyeron 56 personas entre 51 y 65 años, y en el otro 447 entre 55 y 65 años (Alexander et al., 2007; Nilsson et al., 2006). Sin embargo, en nuestro estudio, al estratificar la muestra en función de la edad, no se observan diferencias en el grupo de menores de 60 años. Por lo tanto, en esta tesis el hecho de que las personas portadoras rindan mejor no se podría explicar por la pertenencia al rango de edad entre los 50 y los 60 tal y como han mostrado otros estudios. En el grupo de sujetos con 60 o más años, los portadores obtienen un rendimiento mayor en la puntuación de la copia de la figura compleja de Rey. Según lo revisado en la literatura, en la mayoría de estudios transversales en mayores de 65 años no se han encontrado diferencias entre portadores y no portadores (Donix, Small, et al., 2012; Foster et al., 2013; Kim et al., 2002; Small et al., 2000). En todo caso, se ha observado que los portadores rindieron peor en las pruebas que miden el control de la inhibición (Wetter et al., 2005), en las tareas informatizadas de coordinación visuomotora (Mollica et al., 2015) y en las de memoria de trabajo (Reinvang et al., 2010). Por consiguiente, hasta el momento no hay trabajos en la literatura que aporten resultados similares en cuanto al hecho de que los portadores de APOE4 muestran rendimientos más altos. No obstante, algunos autores han instado a considerar la posible presencia de sujetos que se encontraran en la fase preclínica de la EA a la hora de estudiar el perfil cognitivo de las personas portadoras del APOE4 (Alexander et al., 2007; Nilsson et al., 2006).

Nuestros hallazgos evidencian que, efectivamente, este resultado paradójico de que los portadores rinden mejor que los no portadores está relacionado con la interacción entre el genotipo APOE y los biomarcadores de la EA. En cuanto a  $\beta$ A, se observan peores rendimientos cognitivos entre los sujetos no portadores del alelo  $\epsilon$ 4 con LCR  $\beta$ A positivo. Este resultado contrasta con otros de la literatura que habían hallado interacciones entre cognición y  $\beta$ A entre los portadores del alelo  $\epsilon$ 4, pero no entre los no portadores (Kantarci et al., 2012; Lim, Ellis, et al., 2013). Nuestros hallazgos son similares a los publicados en los estudios MCSA

(Mielke et al., 2016) y AIBL (Pike et al., 2011). En el grupo de sujetos más jóvenes del MCSA, en la visita basal, sí se encontró que entre los portadores del alelo  $\epsilon 4$ , aquellos con mayor carga de  $\beta A$  (PET-PiB) obtuvieron peores puntuaciones en medidas de velocidad psicomotora y memoria de trabajo (Mielke et al., 2016). Sin embargo, al cabo de treinta meses, en los sujetos no portadores del alelo  $\epsilon 4$  con mayor carga de  $\beta A$ , el declive en la memoria, en la prueba clave de números y en el dominio de función ejecutiva fue mayor que en los portadores con alta cantidad de  $\beta A$ . Igualmente, en el estudio transversal del AIBL con personas mayores de 60 años se encontró que entre las personas no portadoras del alelo  $\epsilon 4$  aquellas con  $\beta A$  positivo (PET-PiB) rendían más bajo en la copia de la figura compleja de Rey que las  $\beta A$  negativo. No obstante, en el grupo de portadores no se encontró esta diferencia (Pike et al., 2011). Estos hallazgos junto con los encontrados en el presente estudio parecen señalar que tener una mayor cantidad de  $\beta A$  ejerce un efecto sobre la cognición que afecta de manera diferencial a los no portadores que a los portadores del alelo  $\epsilon 4$ . Dicho en otras palabras, el hallazgo de nuestro trabajo no parece ser que los portadores de APOE4 presenten una cognición mejor, sino que la presencia de sujetos con EA preclínica penaliza a los no portadores.

Los resultados del presente trabajo deben ser considerados con cautela debido al reducido número de sujetos que conformaban cada grupo. El grupo de APOE4+/  $\beta A+$  estaba compuesto por 13 personas y el grupo de APOE4-/  $\beta A+$  por 15. Este problema metodológico relacionado con el pequeño tamaño de los subgrupos es una dificultad ligada a la proporción de sujetos portadores de APOE4 y con  $\beta A+$  en este tipo de estudios. Por ejemplo, en la cohorte del MCSA, aunque el número de individuos fue mayor que en el presente trabajo, el grupo de APOE4+/  $\beta A+$  se constituyó con 37 sujetos y el grupo de APOE4-/  $\beta A+$  con 44 (Mielke et al., 2016).

En el grupo de portadores del alelo  $\epsilon 4$  la proporción de sujetos con nivel de  $\beta A$  positivo es mayor que en el grupo de no portadores, y este resultado concuerda con lo hallado en otros estudios realizados con personas sanas (Kantarci et al., 2012; Lim, Laws, et al., 2016). Sin embargo, a pesar de que en el grupo de portadores la proporción de sujetos  $\beta A$  positivo es mayor que en el grupo de no portadores, son los no portadores con  $\beta A$  positivo los que obtienen un rendimiento menor en cognición. En 2017 dos estudios en modelos animales mostraron que ser portador del alelo  $\epsilon 4$  favorecía la aparición inicial de las placas  $\beta A$ , pero una vez que se habían formado, ser portador no parecía ejercer un efecto mayor sobre su crecimiento que en el caso de los no portadores (Huynh et al., 2017; Liu et al., 2017). Estos trabajos ayudarían a entender la razón por la cual la proporción de sujetos  $\beta A$  positivo en el

grupo de portadores es mayor; no obstante, no aportaría una explicación del motivo por el que los sujetos no portadores del alelo  $\epsilon 4$  con  $\beta A$  positivo rinden más bajo.

Teniendo en cuenta que la mediana de edad de la muestra es de 57 años y que el sujeto de mayor edad tiene 79 años, se podría invocar la aplicación de la teoría de la pleiotropía antagonista para interpretar los resultados (Williams, 1957). Esta teoría propone que el efecto de algunos genes, como APOE4, cambia con la edad y pasa de ser beneficioso en la etapa media de la vida a ser perjudicial en etapas más tardías (Han & Bondi, 2008). De ser así, en la muestra del PGA ser portador del alelo  $\epsilon 4$  estaría “protegiendo” al cerebro del efecto del  $\beta A$  sobre la cognición y, por eso, no se observaría una relación entre ambos, pero no así en los no portadores, en los que se observa una relación entre  $\beta A$  y el test de 15 objetos. Con el fin de probar esta teoría, Bunce y sus colaboradores (2014) exploraron la relación entre APOE4 y cognición durante ocho años en 2013 personas sanas estratificadas en tres rangos de edad, 20-24, 40-44 y 60-64 años. Los autores no encontraron ningún resultado que apoyara la teoría de la pleiotropía antagonista para APOE4 (Bunce et al., 2014). A diferencia del presente trabajo, en el estudio de Bunce y su equipo no se analizó la asociación del genotipo APOE4 sobre la relación entre los biomarcadores y la cognición. Hasta el momento, no existen trabajos que hayan analizado la interacción APOE4\* $\beta A$  en las diferentes etapas de la vida y con el tamaño muestral suficiente que permitan confirmar o descartar la teoría de la pleiotropía antagonista.

Se ha querido investigar también si los biomarcadores de patología tau pueden desempeñar alguna función en la supuesta asociación entre el estatus APOE y la cognición. Así, se ha podido observar que hay una relación significativa entre TAU y cognición solo entre los portadores, pero no entre los no portadores. En los portadores, la relación entre el nivel de p-tau y la cognición no se asocia con un nivel patológico de p-tau, sino que es una relación continua: a mayor nivel de tau fosforilada en LCR, menor puntuación en el test de 15 objetos y en la copia de la figura compleja de Rey; y a mayor nivel de tau total en los mayores de 60 años, menor puntuación en la copia de la figura. Es, por tanto, una situación distinta de la observada para el caso de  $\beta A$ , en el que el dato importante es la presencia de sujetos con niveles patológicos de  $\beta A$  en el grupo de los no portadores. Según el modelo de Jack y sus colaboradores, el comienzo de los cambios en los niveles de cada biomarcador no tiene por qué producirse al mismo tiempo y tampoco progresar a la misma velocidad (Jack Jr. et al., 2013). Dado que los resultados hallados con los biomarcadores de tau y  $\beta A$  son distintos, es posible que puedan encontrarse en distintos momentos de este proceso dinámico de la cascada patológica de la EA y que, por esta razón, el efecto moderador del estatus APOE4 no sea el mismo. Además,

recientemente se ha demostrado que APOE exacerba la patogénesis de la tau de manera independiente a la de la patología amiloide (Shi et al., 2017).

Cabe destacar que en el subgrupo de sujetos menores de 60 años no se ha encontrado relación alguna entre ser portador del alelo  $\epsilon 4$  y cognición. Esto puede evidenciar que en este rango de edad el riesgo de desarrollar EA por ser portador del alelo  $\epsilon 4$  no se asocia con cambios en cognición, o bien que sea temprano para que se haya puesto en marcha la dinámica de cambios patológicos relacionados con los biomarcadores de amiloidosis y de tau (Jack Jr. et al., 2013), o bien que aún no se esté produciendo una interacción entre los biomarcadores y APOE4. De hecho, al comparar los niveles de los biomarcadores de la EA entre el grupo de menores y el de mayores de 60 años, se observa que los niveles de p-tau y t-tau son significativamente más altos entre el grupo de personas con 60 o más años ( $p < .001$  en ambos casos). En cuanto al nivel de  $\beta A$ , no hay diferencias en función de la edad. Con el fin de saber si en los menores de 60 años se pudiera estar produciendo una interacción entre los biomarcadores y APOE4 que se asocie con cognición, se repitieron los modelos de la copia de la figura compleja de Rey y el test de 15 objetos en el grupo de menores de 60 años. Los resultados muestran que no hay efecto alguno de la interacción entre los biomarcadores y APOE4 sobre su rendimiento en el caso de la copia de la figura compleja de Rey; sin embargo, en el test de 15 objetos sí se observa una interacción entre APOE4 y el nivel de p-tau en los menores de 60 años. En el grupo de portadores del alelo  $\epsilon 4$  la relación entre el nivel de p-tau y el test de 15 objetos es significativa, pero no en los portadores. A mayor nivel de p-tau, menor puntuación en el test de 15 objetos. Por tanto, en los menores de 60 años sí ha comenzado una interacción entre los biomarcadores y el estatus APOE4. De hecho, en la comparación inicial entre portadores y no portadores había una tendencia a la significación ( $p = .059$ ). Por otro lado, no puede descartarse que en este rango de edad otras pruebas aún más exigentes, desde el punto de vista cognitivo, hubiesen permitido detectar cambios precoces (Rentz et al., 2013), aun cuando en nuestro estudio se ha aplicado una batería razonablemente amplia.

En resumen, los resultados sugieren que las diferencias encontradas en cognición entre las personas portadoras del alelo  $\epsilon 4$  y las no portadoras están relacionadas con las interacciones de APOE y los biomarcadores de la EA. Además, estas asociaciones difieren en función del estatus APOE4, portador o no portador, y del biomarcador estudiado,  $\beta A$  versus t-tau o p-tau.

En comparación con los resultados hallados en otros estudios transversales que estudiaron la interacción entre el genotipo APOE y la amiloidosis (Kantarci et al., 2012; Lim, Ellis, et al., 2013), en el presente trabajo no se encuentran diferencias en pruebas de memoria. En otro

estudio, el MCSA, tampoco se mostraron cambios en memoria, sino que los grupos difirieron en velocidad psicomotora y en memoria de trabajo visual (CBB) (Mielke et al., 2016). En el conjunto de nuestra muestra se observan diferencias en el rendimiento del test de 15 objetos, que es una prueba que evalúa principalmente la capacidad visuoperceptiva-asociativa (Alegret et al., 2009). Para llevar a cabo esta tarea de identificación de objetos superpuestos (**ANEXO VII**), es necesaria la integración de diversos procesos cognitivos, tales como la atención selectiva, la discriminación figura-fondo, la evocación de conceptos del almacén léxico y la asociación figura-concepto. Por otra parte, en el subgrupo de sujetos de 60 a 79 años, se observan diferencias en la realización de la copia de la figura compleja de Rey (**ANEXO VI**). Esta prueba requiere para su realización de las capacidades visuoespacial y constructiva, pero también implica otras habilidades como la planificación (Lezak et al., 2012). Se puede hipotetizar que la exigencia de integrar diversos procesos cognitivos que implican a varias áreas y/o redes cerebrales hace que estas pruebas sean sensibles a los primeros cambios en cognición en personas sanas.



### **3 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS EN RIESGO POR TENER AMBOS FACTORES, PORTADOR DEL ALELO E4 Y TENER HISTORIA FAMILIAR DE DEMENCIA**

Entre las personas portadoras del alelo  $\epsilon 4$  no hay diferencias en cognición en relación con tener o no antecedente familiar directo. Al comparar las personas en los dos extremos de posible riesgo genético, es decir, APOE4-/HF- y APOE4+/HF+, se observa el hallazgo paradójico de que las personas con mayor riesgo muestran rendimientos mejores en el índice de percepción y construcción visual. Este hallazgo no se explica por diferencias ni en edad ni en educación dado que el índice ya está ajustado por estos parámetros, ni por la interacción con los biomarcadores.

Estos resultados contrastan con los del estudio Framingham, en el que se observó que, entre los portadores del alelo  $\epsilon 4$ , aquellos que tenían antecedente familiar de demencia, rendían peor en las pruebas de memoria verbal y visual (Debette et al., 2009); así mismo, en la cohorte WRAP los que presentaban también ambos factores de riesgo obtuvieron rendimientos menores en la prueba de cubos de WAIS (Sager et al., 2005). Las pruebas incluidas en el trabajo de Debette y sus colaboradores para evaluar la memoria visual fueron el subtest de reproducción visual de la escala de memoria de Wechsler y el test de pares visuales asociados (PAL, por sus siglas en inglés). La primera prueba consiste en el recuerdo demorado de figuras abstractas dibujadas previamente; y la segunda, en el recuerdo de dibujos en los que hay que asociar un animal con un objeto. En el presente trabajo de tesis los resultados muestran diferencias en el índice de percepción y construcción visual. Este índice se halló a partir de las puntuaciones del test de orientación de líneas, el test de 15 objetos y la copia de la figura compleja de Rey. Los tres estudios citados tienen en común que evalúan con diferentes instrumentos la capacidad perceptiva visual y la capacidad constructiva, además de otras funciones cognitivas. Sin embargo, difieren con el presente trabajo en que el grupo de mayor riesgo por tener ambos factores obtiene rendimientos mejores que el grupo sin ningún factor de riesgo y, además, este hallazgo no está relacionado con los niveles de los biomarcadores de la EA.

Los datos recogidos en este trabajo no permiten una interpretación adicional para este hallazgo paradójico que bien podría estar relacionado con el tamaño muestral. Se espera que el estudio longitudinal de esta cohorte que está en marcha pueda arrojar cierta luz sobre este resultado. Por otro lado, sería conveniente estudiar la distribución de otros polimorfismos de riesgo asociados a la historia familiar.

#### 4 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS EN RIESGO SEGÚN EL ÍNDICE DE DEMENCIA CAIDE

El 22% de los sujetos del presente estudio presentan un riesgo alto de desarrollar demencia según el índice CAIDE (puntuación CAIDE  $\geq 9$ ). Estas personas con riesgo mayor obtienen rendimientos peores que aquellos con menor riesgo en tres índices: función ejecutiva, percepción y construcción visual, y memoria.

En la actualidad no se han publicado estudios transversales que hayan explorado la relación entre el índice de riesgo CAIDE y la cognición y que permitan comparar estos resultados. En un estudio longitudinal previo se describió una asociación significativa entre el índice de riesgo de demencia CAIDE, calculado en la etapa media de la vida, y la presencia de deterioro en la función ejecutiva quince años después (Reijmer et al., 2011). Sin embargo, otro estudio longitudinal no mostró asociación alguna entre un índice CAIDE alto y el declive en una prueba de la función ejecutiva (Kaffashian et al., 2013). Cabe comentar que la única medida utilizada en el estudio de Kaffashian y su equipo para valorar la función ejecutiva fue la tarea de fluencia verbal fonética, mientras que en el protocolo de Reijmer y sus colaboradores, así como en el presente estudio, se incluyeron pruebas más demandantes como el TMT o el test de Stroop. Por otra parte, en un estudio transversal basado en el perfil de riesgo de accidente cardiovascular de Framingham se mostró que las personas con un mayor riesgo vascular obtuvieron peores rendimientos en tareas tales como la parte B del TMT y el subtest de clave de números, una vez que los análisis fueron ajustados por APOE (Viswanathan et al., 2015). Dado que la mayoría de los componentes del índice de riesgo CAIDE se basan en factores de riesgo cardiovascular, es pertinente considerar que nuestros resultados son comparables y consistentes con este trabajo (Viswanathan et al., 2015).

En cuanto a la función ejecutiva, al explorar la diferencia encontrada en el índice, se observa que dicha puntuación no solo se asocia con el índice CAIDE, sino también con su interacción con los biomarcadores de tau (t-tau y p-tau) y con las hiperintensidades en sustancia blanca. Entre las pruebas que conforman el índice, la puntuación de la parte B del TMT se asocia con el índice CAIDE y su interacción con los biomarcadores de tau. Al profundizar en el rol de cada factor, se observa que el índice CAIDE tiene un papel moderador en la relación entre los biomarcadores de tau y la función ejecutiva, de tal manera que, solo entre las personas con mayor riesgo de desarrollar demencia, se da una asociación entre la función ejecutiva y los biomarcadores de TAU. Dos estudios previos basados en datos del ADNI han explorado la relación entre los niveles de tau total y de tau fosforilada y las medidas de función ejecutiva en

personas asintomáticas sin encontrar resultados consistentes. Mientras en uno de los estudios se mostraron correlaciones entre la parte B del TMT y los niveles de p-tau y t-tau (Schott, Bartlett, Fox, Barnes, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators, 2010), en el otro no se hallaron evidencias de dicha asociación (Vemuri et al., 2011). En esta tesis se observan efectos significativos de p-tau y t-tau cuando ambos se introducen en los modelos como variables de interacción con el índice CAIDE (RA vs RB). Tal y como se ha explicado, las asociaciones entre p-tau y t-tau con función ejecutiva son significativas únicamente en el grupo de riesgo alto.

Una revisión sistemática centrada en la asociación entre las funciones cognitivas y las lesiones en sustancia blanca mostró relación entre un menor rendimiento en la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento y la presencia de lesiones en sustancia blanca subcorticales (Bolandzadeh, Davis, Tam, Handy, & Liu-Ambrose, 2012). Las hiperintensidades en sustancia blanca representan lesiones cerebrales de la sustancia blanca que están altamente relacionadas con la enfermedad de pequeño vaso cuya prevalencia aumenta con la edad (De Leeuw et al., 2001; Wardlaw & Pantoni, 2014). Por lo tanto, estos resultados apoyan nuestros hallazgos que muestran una asociación entre las hiperintensidades en sustancia blanca y la función ejecutiva.

En resumen, los resultados del presente trabajo sugieren que las diferencias en el índice de la función ejecutiva y en la medida del TMT-B ocurren en el contexto de un riesgo aumentado de demencia basado en el índice de CAIDE. Así mismo, se relacionan con mecanismos de daño vascular y de neurodegeneración que pueden haber comenzado en personas cognitivamente sanas.

En segundo lugar, tal y como se ha descrito, se observan asociaciones entre el índice de riesgo CAIDE y el índice de percepción y construcción visual. Además, entre las pruebas que componen esta puntuación combinada, el grupo de riesgo alto rinde peor en el test de orientación de líneas y en la copia de la figura compleja de Rey una vez ajustados los análisis por sexo, edad, educación, vocabulario y estrés. Un estudio longitudinal encontró resultados en la misma dirección (Reijmer et al., 2011). Se halló una relación significativa entre el índice de riesgo CAIDE en sujetos con una media de edad de 56 años y la presencia de deterioro cognitivo en visuoconstrucción quince años después. Sin embargo, en nuestro estudio, al profundizar en los análisis, el resultado encontrado parece estar asociado a  $\beta$ A, APOE4 y la interacción entre ambos. Esto se aplica también al índice de percepción y construcción visual y al test de orientación de líneas cuyos rendimientos se asocian con APOE,  $\beta$ A y su interacción.

En el estudio transversal de la cohorte MSCA, hallaron un efecto de la interacción entre el genotipo APOE4 y la acumulación de  $\beta$ A (PET-PiB) sobre el rendimiento en tareas visuoespaciales en personas asintomáticas con una media de edad de 79 años (Kantarci et al., 2012), pero no en los sujetos más jóvenes, de 51 a 71 años (Mielke et al., 2016). En nuestra muestra, de edad similar a la del estudio de Mielke y su equipo, sí se ha hallado una relación entre la tarea de orientación de líneas y la interacción APOE4\* $\beta$ A. A diferencia de estos estudios en los que se ha utilizado PET-PiB, en el PGA la técnica empleada para estudiar la patología amiloide ha sido el análisis de LCR. Algunos investigadores argumentan que en las personas en fase preclínica de la EA la presencia de oligómeros solubles  $\beta$ A no fibrilar no es detectable por el PET, es decir, que los cambios en pruebas cognitivas podrían darse antes de la formación del  $\beta$ A fibrilar detectable con el PET (Hedden et al., 2013). Aunque esta discrepancia podría ser explicada por las diferencias para detectar amiloidosis entre el PET de amiloide y las medidas de LCR, es algo que aún se desconoce (Harrison et al., 2014). Estos hallazgos son relevantes puesto que se ha evidenciado que la puntuación en el índice CAIDE se asocia con niveles menores de  $\beta$ A en LCR en pacientes con deterioro cognitivo leve y subjetivo cuando el estatus APOE4 es incluido en el modelo (Enache et al., 2016).

Otra de las variables relacionadas con el rendimiento en el test de orientación de líneas es la escala de medida de las hiperintensidades en sustancia blanca. Como se ha mencionado previamente, estas representan lesiones de la sustancia blanca cerebral que están relacionadas con la patología del pequeño vaso (De Leeuw et al., 2001; Wardlaw & Pantoni, 2014). La relación entre las lesiones en sustancia blanca y las capacidades visuoespaciales apenas se ha explorado (Bolanzadeh et al., 2012; Harrison et al., 2014). La correlación neuroanatómica de la ejecución del test de orientación de líneas se ha ligado tradicionalmente a regiones parieto-occipitales y parieto-temporales (Tranel, Vianna, Manzel, Damasio, & Grabowski, 2009); no obstante, se ha mostrado que cuando se presentan los ítems más complejos se produce una activación de estructuras prefrontales dorsolaterales (Kesler et al., 2004). Teniendo en cuenta que las lesiones en la sustancia blanca pueden producir alteraciones en las conexiones cerebrales a larga distancia (Bolanzadeh et al., 2012), cabe esperar que el rendimiento en el test de orientación de líneas esté relacionado con las hiperintensidades en sustancia blanca. Más aún, los análisis complementarios muestran que las hiperintensidades en sustancia blanca son un mediador de la relación entre el índice CAIDE y el de percepción y construcción visual. Es de interés indicar que se han encontrado asociaciones entre el índice de riesgo de demencia CAIDE y las hiperintensidades en sustancia blanca en pacientes con quejas subjetivas de memoria y con DCL (Enache et al., 2016).

Por último, el índice de percepción y construcción visual se asocia también con la interacción entre CAIDE y p-tau. Al igual que con el índice de función ejecutiva, solo en las personas pertenecientes al grupo de riesgo alto tiene lugar esta relación. Este índice incluye además del test de orientación de líneas y la copia de la figura, el test de 15 objetos en el que, tal y como se ha mencionado previamente, las puntuaciones están relacionadas con el nivel de p-tau en el grupo de portadores del alelo  $\epsilon 4$ .

En conclusión, el rendimiento menor en medidas de percepción y construcción visual de las personas con riesgo mayor de desarrollar demencia según el índice CAIDE se relaciona con la interacción entre los biomarcadores de amiloidosis y el estatus APOE4 esencialmente y también con las lesiones de la sustancia blanca. Si se considera el índice global, además se observa un efecto de la tau fosforilada, que es un marcador específico de ovillos neurofibrilares de la EA.

En cuanto a la memoria, las personas con mayor riesgo según el índice CAIDE rinden más bajo en el índice de memoria global que las que tienen menor riesgo. No obstante, los análisis revelan que dicho rendimiento se relaciona con APOE,  $\beta A$  y la interacción entre ambos, pero no con el índice de riesgo CAIDE. En sujetos con cognición normal, la asociación entre la acumulación de  $\beta A$  y un rendimiento menor en memoria episódica está claramente establecida (Baker et al., 2017; Hedden et al., 2013). Adicionalmente, algunos estudios recientes han observado un efecto de la interacción entre el genotipo APOE y el nivel de  $\beta A$  en memoria (Kantarci et al., 2012; Lim et al., 2015; Lim, Ellis, et al., 2013). Cabe señalar que, en el presente trabajo, al comparar el rendimiento en memoria según el estatus APOE, portador vs no portador, no se hallan diferencias entre ambos grupos. Por el contrario, al estudiar la interacción entre APOE con el nivel de  $\beta A$  como variable continua se muestra esta asociación con memoria. Además, cuando se estudia el papel moderador de APOE, se observa que en el grupo de no portadores existe una relación entre el nivel de  $\beta A$  y el índice de memoria global que no se da en los portadores. Este hallazgo se encuentra en la misma línea que lo observado previamente con el test de 15 objetos: la asociación entre el rendimiento y el nivel de  $\beta A$  se da sólo en el grupo de no portadores. Por lo tanto, apoyaría la hipótesis de la pleiotropía antagonista que defiende que, según la etapa de la vida, ser portador del alelo  $\epsilon 4$  puede conferir un papel protector.

En definitiva, las personas con riesgo mayor de desarrollar demencia según el índice CAIDE rinden más bajo en función ejecutiva, percepción y construcción visual, y memoria. Las diferencias en función ejecutiva se relacionan con mecanismos vasculares y de

neurodegeneración; y las obtenidas en percepción y construcción visual, así como en memoria, se asocian principalmente con los biomarcadores de amiloidosis y el estatus APOE4. En el caso del índice de percepción y construcción visual se relaciona también con las lesiones vasculares cerebrales y el nivel de p-tau.

## 5 ESTUDIO DEL PERFIL COGNITIVO DE LAS PERSONAS CON BIOMARCADORES POSITIVOS DE AMILOIDOSIS Y NEURODEGENERACIÓN

Los resultados del estudio del perfil cognitivo de las personas con biomarcadores de EA positivos no permiten definir un patrón cognitivo característico. El grupo de individuos con biomarcadores de amiloidosis positivos obtiene rendimientos peores que los sujetos con biomarcadores negativos en dos pruebas, el test de alteración de la memoria y el test de 15 objetos. Cabe mencionar que las diferencias encontradas no se explican por la presencia de una mayor proporción de personas portadoras del alelo  $\epsilon 4$  en el grupo  $\beta A+$ . Los individuos con biomarcadores de neurodegeneración y/o daño neuronal positivos, t-tau y p-tau, no muestran ningún rendimiento que diste de aquellos con biomarcadores negativos.

Respecto a la proporción de personas con niveles de  $\beta A$  positivos, 13%, la proporción es similar a la hallada en la literatura. Hubo una mayor proporción de portadores del alelo  $\epsilon 4$  en el grupo  $\beta A+$ . En la cohorte de 529 sujetos asintomáticos del estudio de Rochester, con una edad media de 78 años, un 16% de ellos, clasificados según los resultados obtenidos a través de PET-PIB, presentaron amiloidosis (Knopman et al., 2012). En la cohorte del ADRC de la Universidad de Washington con 311 sujetos asintomáticos, con una media de edad de 72.9 años, la clasificación se realizó teniendo en cuenta los niveles de  $\beta A$  y tau en LCR, y un 15% presentaban AmC- $\beta$  en estadio 1 (Vos et al., 2013). En cuanto a la mayor proporción de portadores del alelo  $\epsilon 4$  en el grupo de sujetos con  $\beta A+$ , el hallazgo es similar al que se describe en el estudio longitudinal BIOCARD en el que se siguieron 222 personas sin deterioro cognitivo y con una edad media similar a la del presente estudio, donde se observó también que entre aquellos sujetos con amiloidosis (Soldan et al., 2016) la proporción de portadores del alelo  $\epsilon 4$  fue mayor.

Hasta el momento, la literatura ha mostrado que la influencia de  $\beta A$  sobre la cognición se relaciona de manera más consistente con la memoria episódica (Hedden et al., 2013), pero también con otros dominios cognitivos como la función visoespacial (Baker et al., 2017). En el presente trabajo de tesis, ser  $\beta A+$  se relaciona con un rendimiento menor en una prueba de memoria, el test de alteración de la memoria, y en una tarea de capacidad perceptiva-asociativa, el test de 15 objetos. Varios estudios previos han mostrado una asociación entre la carga de  $\beta A$  y determinadas tareas que consisten en el aprendizaje de listas de palabras o índices de memoria que combinan diversas pruebas (Lim et al., 2014; Lim, Ellis, et al., 2013; Petersen et al., 2016). Recientemente, los resultados de un estudio multicéntrico ( $n = 1224$ ), el *Amyloid Biomarker Study*, han mostrado que en los sujetos con cognición normal y  $\beta A+$

presentar rendimientos bajos en el recuerdo de listas de palabras era más frecuente que en aquellos  $\beta$ A-, pero únicamente a partir de los 70 años (Jansen et al., 2018). De todos los índices y pruebas de memoria aplicadas en el PGA, solo resulta significativo el TAM. A diferencia del FCSRT, el TAM es una prueba de cribado del DCL amnésico que incluye no solo la evaluación de la memoria episódica sino también la memoria semántica y la orientación temporal y espacial (Rami et al., 2007). De manera similar al FCSRT, en el aprendizaje del TAM se facilitan claves semánticas, pero el número de palabras que se deben recordar es más reducido, cinco respecto a dieciséis, y adicionalmente se deben aprender dos frases. Es un resultado poco esperado dado que la mayoría de las pruebas que han resultado ser sensibles a la presencia de  $\beta$ A en estos estudios, tales como el FNAME o el MBT, entrañan una mayor complejidad (Buschke, 2014; Rentz et al., 2011). El TAM ha demostrado ser sensible a la detección del DCLa y su rendimiento correlaciona con la densidad de sustancia gris en el lóbulo temporal medial y lateral (Molinuevo et al., 2011). En cambio, no se han publicado estudios del TAM con personas en fase preclínica; por lo tanto, son necesarias más investigaciones con biomarcadores de amiloidosis en personas sanas que permitan confirmar este hallazgo del TAM.

En cuanto a la función ejecutiva, los resultados en el presente estudio se encuentran en la misma línea que aquellos trabajos en los que no se ha hallado una asociación entre el nivel de  $\beta$ A y los tests de función ejecutiva (Rolstad et al., 2011; Schott et al., 2010; Vemuri et al., 2011; Wirth et al., 2013). En el meta-análisis de Hedden y su equipo sobre amiloidosis y cognición se mostró que, en aquellos estudios en los que se midió el  $\beta$ A en LCR, sí aparecía una relación con la función ejecutiva; sin embargo, en nuestro estudio no se ha observado relación alguna. Puede ser que dicha diferencia se deba a que, en el meta-análisis, la media de edad en los estudios que aplicaron el análisis de LCR fuera mayor de 63 años (ver **Tabla 4**) y en el presente trabajo la muestra es más joven con una mediana de edad de 57 años. En nuestro trabajo tampoco se observa una relación entre la positividad en los biomarcadores de neurodegeneración y las pruebas de función ejecutiva. Lo que sí que se ha mostrado es que en el grupo de sujetos con mayor riesgo de desarrollar demencia según CAIDE, aparece una relación entre los niveles de p-tau y t-tau con la puntuación de la parte B del TMT. Por lo tanto, los resultados apuntan a que los biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración no se relacionan directamente con el rendimiento en pruebas de función ejecutiva. Solo en el caso de los biomarcadores de neurodegeneración y cuando se forma parte del grupo de riesgo aumentado según el índice de CAIDE, se relaciona con la función ejecutiva.



Este trabajo de tesis es una de las primeras investigaciones en la que se observa un rendimiento menor en una prueba visuoperceptiva asociativa en personas sanas con  $\beta$ A positivo. En pacientes con DCL sí se ha observado que el rendimiento en el test de 15 objetos es menor que en los controles y se relaciona con cambios en perfusión en el cíngulo posterior bilateral y en el polo temporal derecho (Alegret et al., 2009, 2010). Los resultados de esta tesis muestran una relación entre el test de 15 objetos y la interacción entre APOE y p-tau. Por lo tanto, estos hallazgos permiten concluir que los niveles de p-tau y  $\beta$ A se asocian con el rendimiento en el test de 15 objetos.

Se ha demostrado que en la fase preclínica de la EA hay cambios de activación en la DMN que se relacionan con los depósitos de  $\beta$ A (PET-PiB) y modificaciones en la corteza cingular posterior y el lóbulo temporal medial que correlacionan con el nivel de tau (LCR) en personas asintomáticas (Hedden et al., 2009; Sheline, Raichle, et al., 2010; Wang et al., 2013). Asimismo, los estudios de Sepulcre y sus colaboradores sobre la relación entre el patrón de aparición del  $\beta$ A, el nivel de tau en LCR y los patrones de conectividad mostraron que en la fase preclínica emerge un patrón de progresión que comienza en áreas cerebrales mediales (eje amígdala – Hip-pHip – orbitofrontal) hacia áreas más laterales y posteriores (Sepulcre et al., 2017, 2013). Algunos trabajos han aportado evidencias de que estructuras del lóbulo temporal medial, como la corteza perirrinal, están implicadas en el procesamiento de objetos complejos y/o ambiguos (Barens, Gaffan, & Graham, 2007; Bussey, Saksida, & Murray, 2005). Adicionalmente, se ha mostrado que el hipocampo participa en el procesamiento espacial y puesta en relación y/o integración de la información incluso en tareas que no son propiamente de memoria episódica (Graham et al., 2006; Lee et al., 2005; Olson, Page, Moore, Chatterjee, & Verfaellie, 2006). Este conjunto de evidencias sugiere que los cambios en conectividad cerebral, que se asocian a los biomarcadores de la EA en personas sanas, pueden estar produciendo pequeñas diferencias en pruebas que están relacionadas con procesos cognitivos ligados a la percepción visual asociativa requeridos para la realización del test de 15 objetos.

## 6 LIMITACIONES, FORTALEZAS Y LÍNEAS FUTURAS

La principal fortaleza de este trabajo, que se inserta en el PGA, radica en que se trata de un estudio que ha permitido analizar de manera rigurosa una cohorte de sujetos de mediana edad, exhaustivamente fenotipada, reclutada en un único centro con datos clínicos y neuropsicológicos completos, así como la información relativa al antecedente familiar, el genotipo APOE, la RM y los biomarcadores de LCR. Adicionalmente se han aplicado criterios clínicos y cognitivos estrictos, incluidos los derivados de un informador, para excluir a los individuos con deterioro cognitivo. Igualmente se ha recogido la información suficiente para calcular el índice de riesgo de demencia CAIDE. No obstante, somos conscientes de que se pueden hacer algunas consideraciones al trabajo. Una de ellas tiene que ver con que los participantes son personas voluntarias, lo que implica que no se puede descartar cierto sesgo de reclutamiento con la consiguiente limitación de que los resultados no sean generalizables al resto de la población.

Una de las grandes dificultades de este tipo de estudios es que los sujetos accedan a la realización de la punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo. Pese a ello, se ha dispuesto de biomarcadores de LCR en el 58% de las personas de la muestra. A pesar de que en nuestro estudio no había diferencias en las características de los sujetos con y sin información de los biomarcadores, al introducir estos en los análisis, el tamaño de los grupos se reducía y, en consecuencia, se perdía potencia estadística. Aun así, los datos del seguimiento longitudinal de la cohorte del estudio PGA están siendo recogidos actualmente y serán objeto de análisis con el propósito de confirmar estos hallazgos transversales. La trayectoria del perfil cognitivo de los sujetos con riesgo aumentado y el estudio de la evolución de los biomarcadores de estas personas, aportarán información sobre el valor predictivo de las pruebas analizadas para la detección temprana de la EA.

En el presente trabajo de investigación se ha realizado una valoración neuropsicológica exhaustiva que ha permitido explorar el perfil cognitivo de las personas sanas en riesgo de desarrollar una EA; sin embargo, entre todas las pruebas analizadas, en aquellas en las que se han observado hallazgos significativos el tamaño del efecto de las comparaciones ha sido pequeño. Los valores obtenidos del tamaño del efecto comprenden un rango entre 0.12 y 0.26, a excepción de la comparación entre los grupos de riesgo de CAIDE, donde el tamaño del efecto en el índice de percepción y construcción visual es moderado ( $d = 0.63$ ). Estos resultados están en la misma línea de otros estudios cuyo objetivo es explorar el estado cognitivo de personas con riesgo vascular o en la fase preclínica de la EA. Se encuentran

asociaciones significativas pero el efecto es, globalmente, pequeño o moderado (Baker et al., 2017; DeRight et al., 2015; Hedden et al., 2013).

Apenas se han hallado diferencias en los índices globales de las funciones cognitivas, aunque sí se han obtenido resultados en pruebas concretas. Es posible que, si se hubieran calculado los índices a partir de pruebas de distintos dominios cognitivos, se podrían haber hallado otros resultados. En los últimos estudios publicados en personas sanas con biomarcadores positivos de amiloidosis y neurodegeneración se muestran cambios en los índices que combinan pruebas de memoria y función ejecutiva como el ZAVEN o el PACC (Donohue et al., 2014; Insel et al., 2015; Lim, Snyder, et al., 2016). No obstante, la mayoría de estos hallazgos han sido observados en el seguimiento longitudinal de las cohortes, así que será necesario el análisis de las sucesivas visitas del PGA para saber si los índices elaborados en esta investigación aportan información sobre la trayectoria de la cognición de las personas en riesgo de desarrollar demencia. De acuerdo con los resultados obtenidos, en futuros estudios se podría plantear la creación de un índice que aunara pruebas que evalúan las capacidades perceptivas y constructivas visuales junto con pruebas de función ejecutiva.

Una de las características que definen el cuadro clínico de la EA es el déficit en memoria, por lo que hubiera cabido esperar que, al estudiar el perfil cognitivo de riesgo según APOE, HF y el índice CAIDE, se hubieran encontrado hallazgos en pruebas de memoria. Sin embargo, solo aparecen diferencias en una prueba de memoria, el TAM, en personas con amiloidosis. Una de las limitaciones del presente estudio es que cuando se diseñó el protocolo de evaluación neuropsicológica del PGA se desconocían las características socioeducativas de las personas que, posteriormente, conformaron la cohorte. Ahora se sabe que la mediana de los años de educación es de catorce, es decir, la mayoría han cursado estudios medios o superiores, y el índice de posición social muestra que el 79% de los sujetos se encuentran en un nivel medio, medio-alto o alto. Quizás la inclusión de una prueba cognitivamente más exigente hubiera permitido detectar más diferencias en memoria (Rentz et al., 2013). De hecho, fruto de la colaboración con un grupo de investigación del Hospital Clinic de Barcelona, se ha llevado a efecto una investigación en la que han participado sujetos pertenecientes a la cohorte del PGA. Se han encontrado diferencias en una prueba compleja de memoria, basada en el paradigma "*Ancient Farming Equipment*" (Laine & Salmelin, 2010), en aquellos sujetos  $\beta$ A+ (Tort-Merino et al., 2017). Aun así, una de las fortalezas del protocolo neuropsicológico ha sido la inclusión de pruebas que valoran las capacidades perceptivas, tales como el test de 15 objetos o la tarea de orientación de líneas, que han permitido encontrar diferencias en personas en riesgo. Si los resultados hallados se confirmaran a través del seguimiento

longitudinal y en otras cohortes, se podría contemplar la inclusión de estas pruebas en protocolos de detección precoz de la EA en fase preclínica. Contribuir al avance de la evaluación neuropsicológica en este campo es importante, ya que contar con herramientas poco invasivas para preseleccionar a aquellas personas que tienen una mayor probabilidad de tener biomarcadores positivos para optimizar su uso y garantizar un adecuado coste-efectividad es de gran relevancia en el ámbito clínico. Además, la identificación de este grupo de personas permitiría la adopción de medidas de prevención o incluso la aplicación de terapias farmacológicas y, quizás también no farmacológicas (Olazarán et al., 2010), antes de la aparición de los primeros déficits objetivos de memoria.

Según nuestros conocimientos, este es el primer estudio que constata que personas con riesgo aumentado de desarrollar demencia, definido por el índice de riesgo CAIDE, pueden mostrar un menor rendimiento en la función ejecutiva y en capacidades de percepción y construcción visual. Más aún, nuestros resultados sugieren que existen mecanismos subyacentes a esta asociación que pueden tener su base en cambios ligados a lesiones vasculares cerebrales y a los marcadores de neurodegeneración y de la EA. Estos hallazgos han dado fruto a una publicación científica en la revista *Neurology* (ANEXO XVII).

Teniendo en cuenta que el índice de riesgo de demencia CAIDE incluye factores de riesgo vascular modificables, estos hallazgos pueden tener implicaciones a la hora de diseñar intervenciones de prevención. Por un lado, son necesarios más estudios para investigar si las personas con puntuaciones altas en el índice CAIDE y con rendimientos bajos dentro de la normalidad están cerca de presentar síntomas de deterioro y, por consiguiente, pueden representar una población diana para realizar intervenciones intensivas de prevención, como se realiza en Finlandia en el estudio FINGER (Kivipelto et al., 2013). Por otro lado, deben diseñarse estudios longitudinales para demostrar si dichas intervenciones podrían tener un efecto no solo en la patología vascular sino también en ciertos mecanismos etiopatogénicos de la EA. Se podrían aplicar pruebas de función ejecutiva para la selección de sujetos y para monitorizar el efecto de las intervenciones, mientras que las pruebas relacionadas con la memoria y las capacidades visuoespaciales se podrían utilizar como medidas secundarias de estrategias más específicas de prevención antiamiloides.

## **CONCLUSIONES**



1. El estatus de mayor riesgo que confiere el antecedente familiar de demencia en familiar directo no tiene un impacto sobre los rendimientos cognitivos en personas sanas.
2. Los sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  tienen rendimientos mayores en percepción y construcción visual que los no portadores. No obstante, los resultados del estudio no permiten otorgar al estatus APOE4 un papel ventajoso de manera concluyente.
3. El genotipo APOE4 ejerce un papel moderador en la relación entre los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer y las capacidades cognitivas. En los sujetos no portadores, los indicios de amiloidosis  $\beta$  cerebral se asocian con rendimientos más bajos en memoria y en percepción y construcción visual, mientras que en los sujetos portadores los rendimientos menores en percepción y construcción visual se asocian con marcadores de neurodegeneración.
4. El perfil cognitivo que se asocia a la condición de pertenecer al grupo de mayor riesgo según el índice CAIDE se caracteriza por rendimientos más bajos en pruebas de función ejecutiva, percepción y construcción visual, y memoria. El sustrato de esta asociación incluye mecanismos mixtos vasculares, degenerativos y amiloidóticos.
5. En situación de riesgo aumentado de desarrollar demencia según el índice CAIDE hay una relación entre los biomarcadores de neurodegeneración y las pruebas de función ejecutiva y percepción y construcción visual.
6. Las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca están relacionadas con la función ejecutiva y las capacidades de percepción y construcción visuales, y ejercen un efecto mediador entre el índice CAIDE y el índice de percepción y construcción visual.
7. Al igual que con la situación de riesgo determinada por APOE, en los sujetos con alto riesgo de desarrollar demencia según el índice CAIDE el rendimiento en las pruebas de percepción visual y de función ejecutiva se asocia con marcadores de neurodegeneración.
8. El perfil cognitivo de las personas con  $\beta$ -amiloidosis cerebral asintomática detectada mediante biomarcadores en LCR incluye rendimientos menores en pruebas de memoria y de capacidad perceptiva-asociativa.
9. La caracterización del perfil cognitivo de las personas en riesgo de desarrollar demencia ha de tener en cuenta la presencia de mecanismos vasculares, de neurodegeneración y amiloidóticos. La selección de pruebas cognitivas experimentales deberá estar dirigida por este contexto.





## **REFERENCIAS**



- Acevedo, S. F., Piper, B. J., Craytor, M. J., Benice, T. S., & Raber, J. (2010). Apolipoprotein E4 and sex affect neurobehavioral performance in primary school children. *Pediatr.Res.*, *67*(3), 293–299. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181cb8e68>
- Adamson, M. M., Landy, K. M., Duong, S., Fox-Bosetti, S., Ashford, J. W., Murphy, G. M., ... Taylor, J. L. (2010). Apolipoprotein E epsilon4 influences on episodic recall and brain structures in aging pilots. *Neurobiol.Aging*, *31*(6), 1059–1063. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.017>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, *7*(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alcolea, D., Martínez-Lage, P., Sánchez-Juan, P., Olazarán, J., Antúnez, C., Izagirre, A., ... Lleó, A. (2015). Amyloid precursor protein metabolism and inflammation markers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *85*(7), 626–633. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001859>
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., ... Tárraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(7), 860–7. <https://doi.org/10.1080/13803390802595568>
- Alegret, M., Vinyes-Junqué, G., Boada, M., Martínez-Lage, P., Cuberas, G., Espinosa, A., ... Tárraga, L. (2010). Brain Perfusion Correlates of Visuoperceptual Deficits in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *21*(2), 557–567. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091069>
- Alexander, D. M., Williams, L. M., Gatt, J. M., Dobson-Stone, C., Kuan, S. A., Todd, E. G., ... Gordon, E. (2007). The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades. *Biol.Psychol.*, *75*(3), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.03.001>
- Alzheimer's Association. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers.Dement.*, *9*(2), 208–245. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003>
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures.

- Alzheimers.Dement.*, 12(4), 459–509.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Vol. 5th). Arlington.
- Amieva, H., Le, G. M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., ... Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann.Neurol.*, 64(5), 492–498. <https://doi.org/10.1002/ana.21509>
- Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K., & Peters, R. (2017). Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J.Alzheimers.Dis.*, 56(1), 215–228. <https://doi.org/10.3233/JAD-160826>
- Anstey, K. J., Sargent-Cox, K., Garde, E., Cherbuin, N., & Butterworth, P. (2014). Cognitive development over 8 years in midlife and its association with cardiovascular risk factors. *Neuropsychology*, 28(4), 653–665. <https://doi.org/10.1037/neu0000044>
- Anstey, K. J., von, S. C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am.J.Epidemiol.*, 166(4), 367–378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults project): Norms for the Boston Naming Test and the Token Test. *Neurología (English Edition)*, 27(7), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.12.010>
- Arbizu, J., Garcia-Ribas, G., Carrio, I., Garrastachu, P., Martinez-Lage, P., & Molinuevo, J. L. (2015). Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev.Esp.Med.Nucl.Imagen.Mol.*, 34(5), 303–313. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2015.03.002>
- Arbizu, J., Prieto, E., Martinez-Lage, P., Marti-Climent, J. M., Garcia-Granero, M., Lamet, I., ... Weiner, M. W. (2013). Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 40(9), 1394–1405. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2458-z>

- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, *19*(4), 520–531. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- Bailey, H. R., Sargent, J. Q., Flores, S., Nowotny, P., Goate, A., & Zacks, J. M. (2015). APOE epsilon4 genotype predicts memory for everyday activities. *Neuropsychol.Dev.Cogn B Aging Neuropsychol.Cogn*, *22*(6), 639–666. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1020916>
- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : A meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *6*, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.09.002>
- Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Deschamps, V., Peres, K., Dartigues, J. F., & Renaud, S. (2002). Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*, *325*(7370), 932–933. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7370.932>
- Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J. F., & Alperovitch, A. (2007). Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*, *69*(20), 1921–1930. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52>
- Barensse, M. D., Gaffan, D., & Graham, K. S. (2007). The human medial temporal lobe processes online representations of complex objects. *Neuropsychologia*, *45*(13), 2963–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.023>
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.*, *10*(9), 819–828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- Bassett, S. S., Yousem, D. M., Cristinzio, C., Kusevic, I., Yassa, M. A., Caffo, B. S., & Zeger, S. L. (2006). Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*, *129*(Pt 5), 1229–1239. <https://doi.org/10.1093/brain/awl089>
- Batty, G. D., Galobardes, B., Starr, J. M., Jeffreys, M., Davey, S. G., & Russ, T. C. (2016). Examining if being overweight really confers protection against dementia: Sixty-four year follow-up of participants in the Glasgow University alumni cohort study. *J.Negat.Results Biomed.*, *15*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12952-016-0062-z> DOI - 10.1186/s12952-016-0062-z

- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers.Dement.*, *11*(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Benedet, M. L., & Alejandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch.Neurol.*, *35*(6), 364–367.
- Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, *68*(2), 270–281. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.013>
- Blázquez, L., De Juan, D., Ruiz-Martínez, J., Emparanza, J. I., Sáenz, A., Otaegui, D., ... López de Munain, A. (2007). Genes related to iron metabolism and susceptibility to Alzheimer's disease in Basque population. *Neurobiology of Aging*, *28*(12), 1941–1943. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.009>
- Bloss, C. S., Delis, D. C., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2008). Decreased cognition in children with risk factors for Alzheimer's disease. *Biol.Psychiatry*, *64*(10), 904–906. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.004>
- Bloss, C. S., Delis, D. C., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2010). APOE genotype is associated with left-handedness and visuospatial skills in children. *Neurobiol.Aging*, *31*(5), 787–795. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.021>
- Bolandzadeh, N., Davis, J. C., Tam, R., Handy, T. C., & Liu-Ambrose, T. (2012). The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurology*, *12*, 126. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-126>
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del, T. K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.*, *112*(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, *82*(4), 239–259.
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's

- disease. *Neurobiol.Aging*, 18(4 Suppl), S85–S88.
- Brier, M. R., Thomas, J. B., & Ances, B. M. (2014). Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining the disconnection hypothesis. *Brain Connect.*, 4(5), 299–311. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0236>
- Brier, M. R., Thomas, J. B., Fagan, A. M., Hassenstab, J., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L., ... Ances, B. M. (2014). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol.Aging*, 35(4), 757–768. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.081>
- Brier, M. R., Thomas, J. B., Snyder, A. Z., Benzinger, T. L., Zhang, D., Raichle, M. E., ... Ances, B. M. (2012). Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J.Neurosci.*, 32(26), 8890–8899. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5698-11.2012>
- Brookmeyer, R., Evans, D. A., Hebert, L., Langa, K. M., Heeringa, S. G., Plassman, B. L., & Kukull, W. A. (2011). National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimers.Dement.*, 7(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.007>
- Brun, A., Liu, X., & Erikson, C. (1995). Synapse loss and gliosis in the molecular layer of the cerebral cortex in Alzheimer's disease and in frontal lobe degeneration. *Neurodegeneration.*, 4(2), 171–177.
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A. K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 69(1), 98–106. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.155>
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J.Neurosci.*, 25(34), 7709–7717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005>
- Bunce, D., Anstey, K. J., Burns, R., Christensen, H., & Easteal, S. (2011). Does possession of apolipoprotein E varepsilon4 benefit cognitive function in healthy young adults? *Neuropsychologia*, 49(7), 1693–1697. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.042>

- Bunce, D., Bielak, A. A., Anstey, K. J., Cherbuin, N., Batterham, P. J., & Easteal, S. (2014). APOE genotype and cognitive change in young, middle-aged, and older adults living in the community. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.*, *69*(4), 379–386. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt103>
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *J.Clin.Neuropsychol.*, *6*(4), 433–440.
- Buschke, H. (2014). The rationale of the Memory Binding Test. In L. G. Nilsson & N. Ohta (Eds.), *In Dementia and Memory* (pp. 55–71). New York: Psychology Press.
- Bussey, T., Saksida, L., & Murray, E. (2005). The perceptual-mnemonic/feature conjunction model of perirhinal cortex function. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section B*, *58*(3–4), 269–282. <https://doi.org/10.1080/02724990544000004>
- Cai, S., Chong, T., Peng, Y., Shen, W., Li, J., von Deneen, K. M., & Huang, L. (2016). Altered functional brain networks in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging Behav.* <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9539-0>
- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas Visual Object and Space Perception Battery y Judgment of Line Orientation. *Neurología*, *28*(3), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.007>
- Carmasin, J. S., Mast, B. T., Allaire, J. C., & Whitfield, K. E. (2014). Vascular risk factors, depression, and cognitive change among African American older adults. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, *29*(3), 291–298. <https://doi.org/10.1002/gps.4007>
- Caroli, A., Prestia, A., Chen, K., Ayutyanont, N., Landau, S. M., Madison, C. M., ... Frisoni, G. B. (2012). Summary metrics to assess Alzheimer disease-related hypometabolic pattern with 18F-FDG PET: head-to-head comparison. *J.Nucl.Med.*, *53*(4), 592–600. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094946>
- Carter, C. L., Resnick, E. M., Mallampalli, M., & Kalbarczyk, A. (2012). Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J.Womens Health (Larchmt.)*, *21*(10), 1018–1023. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3789>
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., ... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven



- (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*, 28(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010>
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Locke, D. E., Hoffman-Snyder, C. R., Woodruff, B. K., Rapcsak, S. Z., & Reiman, E. M. (2011). Longitudinal modeling of frontal cognition in APOE epsilon4 homozygotes, heterozygotes, and noncarriers. *Neurology*, 76(16), 1383–1388. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182167147>
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Locke, D. E., Sabbagh, M. N., Ahern, G. L., Rapcsak, S. Z., ... Reiman, E. M. (2011). Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE epsilon4 homozygotes. *Neurology*, 76(12), 1078–1084. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318211c3ae>
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Osborne, D., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Ahern, G. L., ... Reiman, E. M. (2009). Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. *N.Engl.J.Med.*, 361(3), 255–263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809437>
- Caselli, R. J., Locke, D. E., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C., ... Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, 10(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.004>
- Cataldo, J. K., Prochaska, J. J., & Glantz, S. A. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J.Alzheimers.Dis.*, 19(2), 465–480. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1240>
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., ... Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J.Neurosci.*, 26(40), 10222–10231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006>
- Chen, R., Hu, Z., Wei, L., Ma, Y., Liu, Z., & Copeland, J. R. (2011). Incident dementia in a defined older Chinese population. *PLoS.One.*, 6(9), e24817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024817>
- Chene, G., Beiser, A., Au, R., Preis, S. R., Wolf, P. A., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2015). Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers.Dement.*, 11(3), 310–320. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.10.005>
- Chhatwal, J. P., Schultz, A. P., Marshall, G. A., Boot, B., Gomez-Isla, T., Dumurgier, J., ...

- Johnson, K. A. (2016). Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology*, *87*(9), 920–926. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003050>
- Cho, H., Choi, J. Y., Hwang, M. S., Lee, J. H., Kim, Y. J., Lee, H. M., ... Lee, M. S. (2016). Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, *87*(4), 375–383. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002892>
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., ... Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, *305*(3), 275–283. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>
- Clark, L. R., Racine, A. M., Kosciak, R. L., Okonkwo, O. C., Engelman, C. D., Carlsson, C. M., ... Johnson, S. C. (2016). Beta-amyloid and cognitive decline in late middle age: Findings from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention study. *Alzheimers.Dement.* <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.009>
- Counts, S. E., Ikonovic, M. D., Mercado, N., Vega, I. E., & Mufson, E. J. (2016). Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0481-z> DOI - 10.1007/s13311-016-0481-z
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjötröm, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., ... Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *35*(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). Alzheimer disease. *JAMA*, *287*(18), 2335–2338.
- De Leeuw, F. E., De Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., ... Breteler, M. M. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(1), 9–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11118240>
- De Leon, M. J. (1999). *An Atlas of Alzheimer's disease*. New York: The Partenon Publishing Group.
- de Pedro-Cuesta, J., Virues-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martinez, M., Saz, P., Rodriguez, F., ... del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish

- populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC.Neurol.*, 9, 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-55>
- DeBette, S., Wolf, P. A., Beiser, A., Au, R., Himali, J. J., Pikula, A., ... Seshadri, S. (2009). Association of parental dementia with cognitive and brain MRI measures in middle-aged adults. *Neurology*, 73(24), 2071–2078. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c67833>
- DeRight, J., Jorgensen, R. S., & Cabral, M. J. (2015). Composite cardiovascular risk scores and neuropsychological functioning: a meta-analytic review. *Ann.Behav.Med.*, 49(3), 344–357. <https://doi.org/10.1007/s12160-014-9681-0>
- Desikan, R. S., McEvoy, L. K., Holland, D., Thompson, W. K., Brewer, J. B., Aisen, P. S., ... Dale, A. M. (2013). Apolipoprotein E epsilon4 does not modulate amyloid-beta-associated neurodegeneration in preclinical Alzheimer disease. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 34(3), 505–510. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3267>
- Di Marco, L. Y., Marzo, A., Munoz-Ruiz, M., Ikram, M. A., Kivipelto, M., Ruefenacht, D., ... Frangi, A. F. (2014). Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *J.Alzheimers.Dis.*, 42(1), 119–135. <https://doi.org/10.3233/JAD-132225>
- Diaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., & Yanguas-Lezaun, J. (2010). Cognitive reserve: evidence, limitations and future research lines. *Rev.Esp.Geriatr.Gerontol.*, 45(3), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.12.007>
- Dong, H. K., Gim, J. A., Yeo, S. H., & Kim, H. S. (2017). Integrated late onset Alzheimer's disease (LOAD) susceptibility genes: Cholesterol metabolism and trafficking perspectives. *Gene*, 597, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.10.022>
- Donix, M., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Brown, J. A., Martin-Harris, L., Burggren, A. C., ... Bookheimer, S. Y. (2012). Influence of Alzheimer disease family history and genetic risk on cognitive performance in healthy middle-aged and older people. *Am.J.Geriatr.Psychiatry*, 20(7), 565–573. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182107e6a>
- Donix, M., Small, G. W., & Bookheimer, S. Y. (2012). Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol.Rev.*, 22(3), 298–309. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9193-2>
- Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G., ... Aisen,

- P. S. (2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol.*, *71*(8), 961–970. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.803>
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., & Resnick, S. M. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology*, *72*(22), 1906–1913. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a82634>
- Drzezga, A., Becker, J. A., Van Dijk, K. R., Sreenivasan, A., Talukdar, T., Sullivan, C., ... Sperling, R. A. (2011). Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, *134*(Pt 6), 1635–1646. <https://doi.org/10.1093/brain/awr066>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, *6*(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.*, *13*(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ... Jack Jr., C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers.Dement.*, *12*(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Duchek, J. M., Balota, D. A., & Cortese, M. (2006). Prospective memory and apolipoprotein E in healthy aging and early stage Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(6), 633–644. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.6.633>
- Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleo, A., Hausner, L., ... Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers.Dement.*, *12*(2), 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.003>
- Edland, S. D., Silverman, J. M., Peskind, E. R., Tsuang, D., Wijsman, E., & Morris, J. C. (1996). Increased risk of dementia in mothers of Alzheimer's disease cases: evidence for maternal inheritance. *Neurology*, *47*(1), 254–256.
- Ehrenkrantz, D., Silverman, J. M., Smith, C. J., Birstein, S., Marin, D., Mohs, R. C., & Davis, K. L.

- (1999). Genetic epidemiological study of maternal and paternal transmission of Alzheimer's disease. *Am.J.Med.Genet.*, *88*(4), 378–382.
- Elias-Sonnenschein, L. S., Viechtbauer, W., Ramakers, I. H., Verhey, F. R., & Visser, P. J. (2011). Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *82*(10), 1149–1156. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.231555>
- Elkins, J. S., O'Meara, E. S., Longstreth Jr., W. T., Carlson, M. C., Manolio, T. A., & Johnston, S. C. (2004). Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology*, *63*(5), 793–799. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137014.36689.7F>
- Ellis, K. A., Bush, A. I., Darby, D., De, F. D., Foster, J., Hudson, P., ... Ames, D. (2009). The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *Int.Psychogeriatr.*, *21*(4), 672–687. <https://doi.org/10.1017/S1041610209009405>
- Enache, D., Solomon, A., Cavallin, L., Kåreholt, I., Kramberger, M., Aarsland, D., ... Jelic, V. (2016). CAIDE Dementia Risk Score and biomarkers of neurodegeneration in memory clinic patients without dementia. *Neurobiology of Aging*, *42*, 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.007>
- Ercoli, L., Siddarth, P., Harrison, T., Jimenez, E., & Jarvik, L. F. (2005). Similar neurocognitive performance of adults with and without a history of parental Alzheimer's disease: a pilot study. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, *18*(4), 208–212. <https://doi.org/10.1177/0891988705281866>
- Eustat. (16AD, April). Eustat - Euskal Estatistika Erakundea/Instituto Vasco de Estadística (Gobierno Vasco). Proyecciones de población 2014-2016. 2014. [http://www.eustat.es/estadisticas/tema\\_163/opt\\_0/ti\\_Proyecciones\\_de\\_poblacion/temas.html#axzz2xAmmcjtO](http://www.eustat.es/estadisticas/tema_163/opt_0/ti_Proyecciones_de_poblacion/temas.html#axzz2xAmmcjtO). Retrieved from [http://www.eustat.es/estadisticas/tema\\_163/opt\\_0/ti\\_Proyecciones\\_de\\_poblacion/temas.html#axzz2xAmmcjtO](http://www.eustat.es/estadisticas/tema_163/opt_0/ti_Proyecciones_de_poblacion/temas.html#axzz2xAmmcjtO).
- Exalto, L. G., Quesenberry, C. P., Barnes, D., Kivipelto, M., Biessels, G. J., & Whitmer, R. A. (2014). Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later. *Alzheimers.Dement.*, *10*(5), 562–570. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1772>

- Fagan, A. M., Roe, C. M., Xiong, C., Mintun, M. A., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2007). Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch.Neurol.*, *64*(3), 343–349. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.3.noc60123>
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & DeCarli, C. (2009). Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinic- vs Community-Based Cohorts. *Archives of Neurology*, *66*(9), 1151–7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.106>
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., ... van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, *278*(16), 1349–1356.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am.J.Roentgenol.*, *149*(2), 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- Field, A. (2013). Moderation, mediation and more regression. In A. Field (Ed.), *Discovering statistics using IBM SPSS satatistics* (4th ed., pp. 392–428). London: SAGE.
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., ... Jette, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can.J.Neurol.Sci.*, *43 Suppl 1*, S51–S82. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
- Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., ... Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *106*(17), 7209–7214. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811879106>
- Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Diehr, P., O'Meara, E. S., Longstreth Jr., W. T., & Luchsinger, J. A. (2009). Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch.Neurol.*, *66*(3), 336–342. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.582>
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., ... Dale, A. M. (2010). Brain atrophy in healthy aging is related to CSF levels of Abeta1-42. *Cereb.Cortex*, *20*(9), 2069–2079. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp279>

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.*, *12*(3), 189–198.
- Foster, J. K., Albrecht, M. A., Savage, G., Lautenschlager, N. T., Ellis, K. A., Maruff, P., ... Ames, D. (2013). Lack of reliable evidence for a distinctive epsilon4-related cognitive phenotype that is independent from clinical diagnostic status: findings from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study. *Brain*, *136*(Pt 7), 2201–2216. <https://doi.org/10.1093/brain/awt127>
- Fratiglioni, L., Ahlbom, A., Viitanen, M., & Winblad, B. (1993). Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann.Neurol.*, *33*(3), 258–266. <https://doi.org/10.1002/ana.410330306>
- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack Jr., C. R., Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat.Rev.Neurol.*, *6*(2), 67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>
- Frisoni, G. B., Scheltens, P., Galluzzi, S., Nobili, F. M., Fox, N. C., Robert, P. H., ... Salmon, E. (2003). Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *74*(10), 1371–1381.
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., & Peraita, H. (2016). Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment. *J.Neuropsychol.*, *10*(2), 239–255. <https://doi.org/10.1111/jnp.12067>
- Gatz, M., Mortimer, J. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Berg, S., Reynolds, C. A., & Pedersen, N. L. (2006). Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers.Dement.*, *2*(2), 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2006.01.002>
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Slegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., ... Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol.Psychiatry*, *16*(9), 903–907. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.52>
- Golden, C. J. (2007). *Stroop, Test de colores y palabras (5ªed)*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Gomez-Tortosa, E., Barquero, M. S., Baron, M., Sainz, M. J., Manzano, S., Payno, M., ... Jimenez-Escrig, A. (2007). Variability of age at onset in siblings with familial Alzheimer disease.

- Arch.Neurol.*, 64(12), 1743–1748. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.12.1743>
- Goodglass, H. (2005). *Evaluacion de la Afasia y Trastornos Relacionados (3ed)*. Madrid: Editorial Médica Paramericana.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H., & Black, S. E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J.Neurosci.*, 23(3), 986–993.
- Graham, K. S., Scahill, V. L., Hornberger, M., Barense, M. D., Lee, A. C. H., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2006). Abnormal categorization and perceptual learning in patients with hippocampal damage. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(29), 7547–54. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1535-06.2006>
- Green, R. C., Cupples, L. A., Go, R., Benke, K. S., Edeki, T., Griffith, P. A., ... Farrer, L. A. (2002). Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, 287(3), 329–336.
- Greenwood, P. M., Espeseth, T., Lin, M. K., Reinvang, I., & Parasuraman, R. (2014). Longitudinal change in working memory as a function of APOE genotype in midlife and old age. *Scand.J.Psychol.*, 55(3), 268–277. <https://doi.org/10.1111/sjop.12123>
- Greenwood, P. M., Lambert, C., Sunderland, T., & Parasuraman, R. (2005). Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: results From the National Institute of Mental Health's BIOCARD study. *Neuropsychology*, 19(2), 199–211. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.199>
- Gustafson, D. R., Skoog, I., Rosengren, L., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2007). Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 78(5), 461–464. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100529>
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol.Med.*, 39(1), 3–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003681>
- Hampel, H., Blennow, K., Shaw, L. M., Hoessler, Y. C., Zetterberg, H., & Trojanowski, J. Q. (2010). Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's



- disease. *Exp.Gerontol.*, 45(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.10.010>
- Han, S. D., & Bondi, M. W. (2008). Revision of the apolipoprotein E compensatory mechanism recruitment hypothesis. *Alzheimer's & Dementia*, 4(4), 251–254. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.02.006>
- Harrison, S. L., Ding, J., Tang, E. Y., Siervo, M., Robinson, L., Jagger, C., & Stephan, B. C. (2014). Cardiovascular disease risk models and longitudinal changes in cognition: a systematic review. *PLoS.One.*, 9(12), e114431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114431>
- Hayden, K. M., Zandi, P. P., West, N. A., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Corcoran, C., ... Welsh-Bohmer, K. A. (2009). Effects of family history and apolipoprotein E epsilon4 status on cognitive decline in the absence of Alzheimer dementia: the Cache County Study. *Arch.Neurol.*, 66(11), 1378–1383. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.237>
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch.Neurol.*, 60(8), 1119–1122. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1119>
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341–1348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828ab35d>
- Hedden, T., Van Dijk, K. R., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J.Neurosci.*, 29(40), 12686–12694. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3189-09.2009>
- Hollingshead, A. (2011). Four factor index of social status. *Yale Journal of Sociology*, 8, 21–53. Retrieved from [http://sociology.yale.edu/sites/default/files/files/yjs\\_fall\\_2011.pdf](http://sociology.yale.edu/sites/default/files/files/yjs_fall_2011.pdf)
- Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., ... Nicoll, J. A. (2008). Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372(9634), 216–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61075-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61075-2)
- Huang, T. L., Zandi, P. P., Tucker, K. L., Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Fried, L. P., ... Carlson, M. C. (2005). Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*, 65(9), 1409–1414.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183148.34197.2e>

- Huang, W., Qiu, C., von, S. E., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch.Neurol.*, *61*(12), 1930–1934. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1930>
- Hulstaert, F., Blennow, K., Ivanoiu, A., Schoonderwaldt, H. C., Riemenschneider, M., De Deyn, P. P., ... Vanderstichele, H. (1999). Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*, *52*(8), 1555–1562.
- Huynh, T.-P. V., Liao, F., Francis, C. M., Robinson, G. O., Serrano, J. R., Jiang, H., ... Holtzman, D. M. (2017). Age-Dependent Effects of apoE Reduction Using Antisense Oligonucleotides in a Model of  $\beta$ -amyloidosis. *Neuron*, *96*(5), 1013–1023.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.014>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., ... Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, *8*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Ikonomovic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., ... DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(Pt 6), 1630–1645. <https://doi.org/10.1093/brain/awn016>
- Ince, P. G. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, *357*(9251), 169–175.
- Insel, P. S., Mattsson, N., Mackin, R. S., Kornak, J., Nosheny, R., Tosun-Turgut, D., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Biomarkers and cognitive endpoints to optimize trials in Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *2*(5), 534–547. <https://doi.org/10.1002/acn3.192>
- International Working Group. (1998). Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol.Aging*, *19*(2), 109–116.

- Izaks, G. J., Gansevoort, R. T., van der Knaap, A. M., Navis, G., Dullaart, R. P., & Slaets, J. P. (2011). The association of APOE genotype with cognitive function in persons aged 35 years or older. *PLoS.One.*, *6*(11), e27415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027415>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., ... Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, *87*(5), 539–47. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jack Jr., C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.*, *12*(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jack Jr., C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.*, *9*(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jack Jr., C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., ... Petersen, R. C. (2012). An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann.Neurol.*, *71*(6), 765–775. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
- Jack Jr., C. R., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., ... Petersen, R. C. (2009). Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, *132*(Pt 5), 1355–1365. <https://doi.org/10.1093/brain/awp062>
- Jack Jr., C. R., Wiste, H. J., Vemuri, P., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Zeng, G., ... Knopman, D. S. (2010). Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(11), 3336–3348. <https://doi.org/10.1093/brain/awq277>
- Jansen, W. J., Ossenkoppelle, R., Tijms, B. M., Fagan, A. M., Hansson, O., Klunk, W. E., ... Zetterberg, H. (2018). Association of Cerebral Amyloid- $\beta$  Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. *JAMA Psychiatry*, *75*(1), 84. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3391>
- Jarvik, L. F., La Rue, A., Gokhman, I., Harrison, T., Holt, L., Steh, B., ... Schaeffer, J. (2005).

- Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, 18(4), 187–191. <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
- Jochemsen, H. M., Muller, M., van der Graaf, Y., & Geerlings, M. I. (2012). APOE epsilon4 differentially influences change in memory performance depending on age. The SMART-MR study. *Neurobiol.Aging*, 33(4), 822–832. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.016>
- Johnson, K. A., Schultz, A., Betensky, R. A., Becker, J. A., Sepulcre, J., Rentz, D., ... Sperling, R. (2016). Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann.Neurol.*, 79(1), 110–119. <https://doi.org/10.1002/ana.24546>
- Jonaitis, E. M., Kosciak, R. L., La Rue, A., Johnson, S. C., Hermann, B. P., & Sager, M. A. (2015). Aging, Practice Effects, and Genetic Risk in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Clin.Neuropsychol.*, 29(4), 426–441. <https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1047407>
- Jonaitis, E. M., La Rue, A., Mueller, K. D., Kosciak, R. L., Hermann, B., & Sager, M. A. (2013). Cognitive activities and cognitive performance in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *Psychol.Aging*, 28(4), 1004–1014. <https://doi.org/10.1037/a0034838>
- Jorm, A. F., Mather, K. A., Butterworth, P., Anstey, K. J., Christensen, H., & Easteal, S. (2007). APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.1.1>
- Kaffashian, S., Dugravot, A., Elbaz, A., Shipley, M. J., Sabia, S., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2013). Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology*, 80(14), 1300–1306. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828ab370>
- Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., ... Jack Jr., C. R. (2012). APOE modifies the association between Abeta load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*, 78(4), 232–240. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824365ab>
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., ... Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann.Neurol.*, 23(2), 138–144.

<https://doi.org/10.1002/ana.410230206>

Kenna, H., Hoeft, F., Kelley, R., Wroolie, T., DeMuth, B., Reiss, A., & Rasgon, N. (2013). Fasting plasma insulin and the default mode network in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol.Aging*, *34*(3), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.006>

Kertesz, A., & Poole, E. (1974). The aphasia quotient: the taxonomic approach to measurement of aphasic disability. *Can.J.Neurol.Sci.*, *1*(1), 7–16.

Kesler, S. R., Haberecht, M. F., Menon, V., Warsofsky, I. S., Dyer-Friedman, J., Neely, E. K., & Reiss, A. L. (2004). Functional neuroanatomy of spatial orientation processing in Turner syndrome. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *14*(2), 174–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704214>

Kim, K. W., Youn, J. C., Jhoo, J. H., Lee, D. Y., Lee, K. U., Lee, J. H., & Woo, J. I. (2002). Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with the cognitive impairment in community-dwelling normal elderly individuals. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, *17*(7), 635–640. <https://doi.org/10.1002/gps.664>

Kivipelto, M., Ngandu, T., Laatikainen, T., Winblad, B., Soininen, H., & Tuomilehto, J. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.*, *5*(9), 735–741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70537-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70537-3)

Kivipelto, M., Solomon, A., Ahtiluoto, S., Ngandu, T., Lehtisalo, J., Antikainen, R., ... Soininen, H. (2013). The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(6), 657–665. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012>

Knight, R. G., Tsui, H. S., Abraham, W. C., Skeaff, C. M., McMahon, J. A., & Cutfield, N. J. (2014). Lack of effect of the apolipoprotein E epsilon4 genotype on cognition during healthy aging. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *36*(7), 742–750. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.935706>

Knopman, D. S., Jack Jr., C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V., ... Petersen, R. C. (2012). Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *78*(20), 1576–1582. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563bbe>

Korf, E. S., van Straaten, E. C., De Leeuw, F. E., van der Flier, W. M., Barkhof, F., Pantoni, L., ...

- Scheltens, P. (2007). Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study. *Diabet.Med.*, *24*(2), 166–171. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02049.x>
- Koyama, A., Okereke, O. I., Yang, T., Blacker, D., Selkoe, D. J., & Grodstein, F. (2012). Plasma amyloid-beta as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Arch.Neurol.*, *69*(7), 824–831. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.1841>
- Kulmala, J., Solomon, A., Kareholt, I., Ngandu, T., Rantanen, T., Laatikainen, T., ... Kivipelto, M. (2014). Association between mid- to late life physical fitness and dementia: evidence from the CAIDE study. *J.Intern.Med.*, *276*(3), 296–307. <https://doi.org/10.1111/joim.12202>
- La Rue, A., Hermann, B., Jones, J. E., Johnson, S., Asthana, S., & Sager, M. A. (2008). Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles. *Alzheimers.Dement.*, *4*(4), 285–290. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
- Laine, M., & Salmelin, R. (2010). Neurocognition of new word learning in the native tongue: Lessons from the ancient farming equipment paradigm. *Language Learning*, *60*, 25–44.
- Landau, S. M., Lu, M., Joshi, A. D., Pontecorvo, M., Mintun, M. A., Trojanowski, J. Q., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of  $\beta$ -amyloid. *Annals of Neurology*, *74*(6), 826–836. <https://doi.org/10.1002/ana.23908>
- Langa, K. M., Larson, E. B., Crimmins, E. M., Faul, J. D., Levine, D. A., Kabeto, M. U., & Weir, D. R. (2016). A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern.Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*, *312*(23), 2551–2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- Larrieu, S., Letenneur, L., Helmer, C., Dartigues, J. F., & Barberger-Gateau, P. (2004). Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J.Nutr.Health Aging*, *8*(3), 150–154.
- Lautenschlager, N. T., Cupples, L. A., Rao, V. S., Auerbach, S. A., Becker, R., Burke, J., ... Farrer,

- L. A. (1996). Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*, *46*(3), 641–650.
- Lavados, M., Farias, G., Rothhammer, F., Guillon, M., Mujica, M. C., Maccioni, C., & Maccioni, R. B. (2005). ApoE alleles and tau markers in patients with different levels of cognitive impairment. *Arch.Med.Res.*, *36*(5), 474–479. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.036>
- Le Bastard, N., Coart, E., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Martin, J. J., & Engelborghs, S. (2013). Comparison of two analytical platforms for the clinical qualification of Alzheimer's disease biomarkers in pathologically-confirmed dementia. *J.Alzheimers.Dis.*, *33*(1), 117–131. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121246>
- Lee, A. C. H., Buckley, M. J., Pegman, S. J., Spiers, H., Scahill, V. L., Gaffan, D., ... Graham, K. S. (2005). Specialization in the medial temporal lobe for processing of objects and scenes. *Hippocampus*, *15*(6), 782–97. <https://doi.org/10.1002/hipo.20101>
- Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Berto, E., Luzi, C., & Andreoli, A. (1993). Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J.Psychosom.Res.*, *37*(1), 19–32.
- Levy, J. A., Bergeson, J., Putnam, K., Rosen, V., Cohen, R., Lalonde, F., ... Sunderland, T. (2004). Context-specific memory and apolipoprotein E (ApoE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *10*(3), 362–370. <https://doi.org/10.1017/S1355617704103044>
- Lezak, M., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. (M. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler, & D. Tranel, Eds.) (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Ames, D., Darby, D., Harrington, K., Martins, R. N., ... Maruff, P. (2013). Abeta amyloid, cognition, and APOE genotype in healthy older adults. *Alzheimers.Dement.*, *9*(5), 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.004>
- Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Pietrzak, R. H., Ames, D., Darby, D., Harrington, K., ... Maruff, P. (2012). Stronger effect of amyloid load than APOE genotype on cognitive decline in healthy older adults. *Neurology*, *79*(16), 1645–1652. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e9ae6>
- Lim, Y. Y., Laws, S. M., Villemagne, V. L., Pietrzak, R. H., Porter, T., Ames, D., ... Maruff, P.

- (2016). Abeta-related memory decline in APOE epsilon4 noncarriers: Implications for Alzheimer disease. *Neurology*, *86*(17), 1635–1642. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002604>
- Lim, Y. Y., Maruff, P., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Darby, D., Ames, D., ... Rowe, C. C. (2014). Abeta and cognitive change: examining the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, *10*(6), 743–751. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.005>
- Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Jaeger, J., Harrington, K., Ashwood, T., ... Maruff, P. (2013). Rapid decline in episodic memory in healthy older adults with high amyloid-beta. *J.Alzheimers.Dis.*, *33*(3), 675–679. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121516>
- Lim, Y. Y., Snyder, P. J., Pietrzak, R. H., Ukiqi, A., Villemagne, V. L., Ames, D., ... Maruff, P. (2016). Sensitivity of composite scores to amyloid burden in preclinical Alzheimer's disease: Introducing the Z-scores of Attention, Verbal fluency, and Episodic memory for Nondemented older adults composite score. *Alzheimers.Dement.(Amst)*, *2*, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.11.003>
- Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Pietrzak, R. H., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., ... Maruff, P. (2015). APOE epsilon4 moderates amyloid-related memory decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol.Aging*, *36*(3), 1239–1244. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.008>
- Lineweaver, T. T., Bondi, M. W., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2014). Effect of knowledge of APOE genotype on subjective and objective memory performance in healthy older adults. *Am.J.Psychiatry*, *171*(2), 201–208. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121590>
- Liu, C.-C., Zhao, N., Fu, Y., Wang, N., Linares, C., Tsai, C.-W., & Bu, G. (2017). ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology. *Neuron*, *96*(5), 1024–1032.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.013>
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat.Rev.Neurol.*, *9*(2), 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Liu, F., Pardo, L. M., Schuur, M., Sanchez-Juan, P., Isaacs, A., Slegers, K., ... van Duijn, C. M. (2010). The apolipoprotein E gene and its age-specific effects on cognitive function. *Neurobiol.Aging*, *31*(10), 1831–1833. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.015>



- Lleo, A., Cavedo, E., Parnetti, L., Vanderstichele, H., Herukka, S. K., Andreasen, N., ... Mollenhauer, B. (2015). Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. *Nat.Rev.Neurol.*, *11*(1), 41–55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.232>
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., ... Kuller, L. H. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch.Neurol.*, *60*(10), 1385–1389. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1385>
- Lovden, M., Xu, W., & Wang, H. X. (2013). Lifestyle change and the prevention of cognitive decline and dementia: what is the evidence? *Curr.Opin.Psychiatry*, *26*(3), 239–243. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835f4135>
- Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. (2014). Genetics of dementia. *Lancet*, *383*(9919), 828–840. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3)
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Honig, L. S., Tang, M. X., Shea, S., & Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, *65*(4), 545–551. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc>
- Lye, T. C., & Shores, E. A. (2000). Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol.Rev.*, *10*(2), 115–129.
- Machulda, M. M., Jones, D. T., Vemuri, P., McDade, E., Avula, R., Przybelski, S., ... Jack Jr., C. R. (2011). Effect of APOE epsilon4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects. *Arch.Neurol.*, *68*(9), 1131–1136. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.108>
- Maestú, F., Pena, J. M., Garces, P., Gonzalez, S., Bajo, R., Bagic, A., ... Becker, J. T. (2015). A multicenter study of the early detection of synaptic dysfunction in Mild Cognitive Impairment using Magnetoencephalography-derived functional connectivity. *Neuroimage.Clin.*, *9*, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.011> DOI - S2213-1582(15)00130-8 [pii]
- Maestú Unturbe, F., Ríos Lago, M., & Cabestrero Alonso, R. (2008). *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos*. Barcelona: Elsevier Masson.
- Mann, D. M., Marcyniuk, B., Yates, P. O., Neary, D., & Snowden, J. S. (1988). The progression of

- the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and temporal neocortex examined both at biopsy and at autopsy. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.*, 14(3), 177–195.
- Mar, J., Soto-Gordoa, M., Arrospide, A., Moreno-Izco, F., & Martinez-Lage, P. (2015). Fitting the epidemiology and neuropathology of the early stages of Alzheimer's disease to prevent dementia. *Alzheimers.Res.Ther.*, 7(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0079-9> DOI - 79
- Martínez, M., Campion, D., Brice, A., Hannequin, D., Dubois, B., Didierjean, O., ... Clerget-Darpoux, F. (1998). Apolipoprotein E epsilon4 allele and familial aggregation of Alzheimer disease. *Arch.Neurol.*, 55(6), 810–816.
- Mason, E. J., Hussey, E. P., Molitor, R. J., Ko, P. C., Donahue, M. J., & Ally, B. A. (2017). Family History of Alzheimer's Disease is Associated with Impaired Perceptual Discrimination of Novel Objects. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 57(3), 735–745. <https://doi.org/10.3233/JAD-160772>
- Matthews, F. E., Stephan, B. C., Robinson, L., Jagger, C., Barnes, L. E., Arthur, A., & Brayne, C. (2016). A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat.Commun.*, 7, 11398. <https://doi.org/10.1038/ncomms11398>
- Mattsson, N., Andreasson, U., Persson, S., Carrillo, M. C., Collins, S., Chalbot, S., ... Blennow, K. (2013). CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers.Dement.*, 9(3), 251–261. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.010>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr., C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS.One.*, 7(6), e38268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Menon, V. (2015). Saliency Network A2 - Toga, Arthur W. In *Brain Mapping* (pp. 597–611). Waltham: Academic Press. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012397025100052X>

- Meyers, J., & Meyers, K. (1996). *The Meyers scoring system for the Rey complex figure and recognition trial: professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Mielke, M. M., Machulda, M. M., Hagen, C. E., Christianson, T. J., Roberts, R. O., Knopman, D. S., ... Petersen, R. C. (2016). Influence of amyloid and APOE on cognitive performance in a late middle-aged cohort. *Alzheimers.Dement.*, *12*(3), 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.09.010>
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann.Neurol.*, *42*(1), 85–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410420114>
- Molinuevo, J. L., Gómez-1. Molinuevo J, Gómez-Anson B, Monte GC, Bosch B, Sánchez-Valle R, Rami L. Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Archives of gerontology and geriatrics* 2011;52:190–196. Anson, B., Monte, G. C., Bosch, B., Sánchez-Valle, R., & Rami, L. (2011). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *52*(2), 190–6. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.03.016>
- Mollica, M. A., Navarra, J., Fernández-Prieto, I., Olives, J., Tort, A., Valech, N., ... Rami, L. (2015). Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, *11*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/jnp.12079>
- Mondadori, C. R., de Quervain, D. J., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M. A., Schmidt, C. F., ... Henke, K. (2007). Better memory and neural efficiency in young apolipoprotein E epsilon4 carriers. *Cereb.Cortex*, *17*(8), 1934–1947. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl103>
- Mormino, E. C., Betensky, R. A., Hedden, T., Schultz, A. P., Ward, A., Huijbers, W., ... Sperling, R. A. (2014). Amyloid and APOE epsilon4 interact to influence short-term decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *82*(20), 1760–1767. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000431>
- Mormino, E. C., Brandel, M. G., Madison, C. M., Marks, S., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2012). Abeta Deposition in aging is associated with increases in brain activation during successful memory encoding. *Cereb.Cortex*, *22*(8), 1813–1823. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr255>
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules.

- Neurology*, 43(11), 2412–2414.
- Mortamais, M., Ash, J. A., Harrison, J., Kaye, J., Kramer, J., Randolph, C., ... Ritchie, K. (2017). Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 468–492. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2365>
- Mosconi, L., Berti, V., Swerdlow, R. H., Pupi, A., Duara, R., & de, L. M. (2010). Maternal transmission of Alzheimer's disease: prodromal metabolic phenotype and the search for genes. *Hum.Genomics*, 4(3), 170–193. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-3-170>
- Mufson, E. J., Malek-Ahmadi, M., Snyder, N., Ausdemore, J., Chen, K., & Perez, S. E. (2016). Braak stage and trajectory of cognitive decline in noncognitively impaired elders. *Neurobiol.Aging*, 43, 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.003>
- Nemetz, P. N., Leibson, C., Naessens, J. M., Beard, M., Kokmen, E., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1999). Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer's disease: a population-based study. *Am.J.Epidemiol.*, 149(1), 32–40.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, 357(9251), 169–175.
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Levälahti, E., Laatikainen, T., Lindström, J., Peltonen, M., ... Kivipelto, M. (2014). Recruitment and baseline characteristics of participants in the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)-a randomized controlled lifestyle trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(9), 9345–60. <https://doi.org/10.3390/ijerph110909345>
- Nilsson, L. G., Adolfsson, R., Backman, L., Cruets, M., Nyberg, L., Small, B. J., & Van, B. C. (2006). The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. *Neuropsychology*, 20(6), 645–657. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.6.645>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Okonkwo, O. C., Oh, J. M., Kosciak, R., Jonaitis, E., Cleary, C. A., Dowling, N. M., ... Johnson, S. C.

- (2014). Amyloid burden, neuronal function, and cognitive decline in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 20(4), 422–433. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000113>
- Olazaran, J., Reisberg, B., Clare, L., Criz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser, T., ... Muñiz, R. (2010). Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30(2), 161-178. <https://doi.org/10.1159/000316119>
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working Memory for Conjunctions Relies on the Medial Temporal Lobe. *Journal of Neuroscience*, 26(17), 4596–4601. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1923-05.2006>
- Otaegui-Arrazola, A., Amiano, P., Elbusto, A., Urdaneta, E., & Martinez-Lage, P. (2014). Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur.J.Nutr.*, 53(1), 1–23. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0561-3>
- Palmqvist, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Vestberg, S., Andreasson, U., Brooks, D. J., ... Hansson, O. (2014). Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta-amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol.*, 71(10), 1282–1289. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1358>
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 28(4), 226–35. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.008>
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Hedden, T., Dekhytar, M., Johnson, K. A., ... Rentz, D. M. (2015). Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 73, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.034>
- Papp, K. V., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Munro, C., Dagley, A., Schultz, A. P., ... Rentz, D. M. (2016). Biomarker validation of a decline in semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 30(5), 624–630. <https://doi.org/10.1037/neu0000246>
- Pendleton, N., Payton, A., van den Boogerd, E. H., Holland, F., Diggle, P., Rabbitt, P. M., ... Ollier, W. E. (2002). Apolipoprotein E genotype does not predict decline in intelligence in

- healthy older adults. *Neurosci.Lett.*, 324(1), 74–76.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quinones-Ubeda, S., Sanchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 24(4), 371–393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp041>
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 24(4), 343–354. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp039>
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 24(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 24(4), 413–429. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp043>
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 24(4), 321–341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quinones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., ... Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 24(4), 355–370. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp040>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J.Intern.Med.*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J.Intern.Med.*, *275*(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch.Neurol.*, *58*(12), 1985–1992.
- Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., ... Jack Jr., C. R. (2016). Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *JAMA Neurol.*, *73*(1), 85–92. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3098>
- Petrovitch, H., Ross, G. W., Steinhorn, S. C., Abbott, R. D., Markesbery, W., Davis, D., ... White, L. R. (2005). AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann.Neurol.*, *57*(1), 98–103. <https://doi.org/10.1002/ana.20318>
- Petrovitch, H., White, L. R., Izmirilian, G., Ross, G. W., Havlik, R. J., Markesbery, W., ... Launer, L. J. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol.Aging*, *21*(1), 57–62.
- Pike, K. E., Ellis, K. A., Villemagne, V. L., Good, N., Chetelat, G., Ames, D., ... Rowe, C. C. (2011). Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2384–2390. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.012>
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., ... Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, *39*(6), 762–768.
- Plassman, B. L., Havlik, R. J., Steffens, D. C., Helms, M. J., Newman, T. N., Drosdick, D., ... Breitner, J. C. (2000). Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, *55*(8), 1158–1166.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers.Dement.*, *9*(1), 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Prins, N. D., van der Flier, W. M., Brashear, H. R., Knol, D. L., van de Pol, L. A., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2013). Predictors of progression from mild cognitive impairment to

- dementia in the placebo-arm of a clinical trial population. *J.Alzheimers.Dis.*, 36(1), 79–85.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-122233>
- Qiu, C., Kivipelto, M., & Von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues.Clin.Neurosci.*, 11(2), 111–128.
- Qizilbash, N., Gregson, J., Johnson, M. E., Pearce, N., Douglas, I., Wing, K., ... Pocock, S. J. (2015). BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 3(6), 431–436. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00033-9)
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.*, 362(4), 329–344.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 98(2), 676–682.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rami, L., Molinuevo, J. L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, 22(4), 294–304.  
<https://doi.org/10.1002/gps.1672>
- Rand, W. (1971). Objective Criteria for the Evaluation of Clustering Methods. *JASA*, 66, 846–850.
- Raux, G., Guyant-Marechal, L., Martin, C., Bou, J., Penet, C., Brice, A., ... Champion, D. (2005). Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *J.Med.Genet.*, 42(10), 793–795. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033456>
- Reijmer, Y. D., van den Berg, E., van, S. S., Dekker, J. M., Nijpels, G., Stehouwer, C. D., ... Biessels, G. J. (2011). Dementia risk score predicts cognitive impairment after a period of 15 years in a nondemented population. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 31(2), 152–157.  
<https://doi.org/10.1159/000324437>
- Reinvang, I., Winjevoll, I. L., Rootwelt, H., & Espeseth, T. (2010). Working memory deficits in healthy APOE epsilon 4 carriers. *Neuropsychologia*, 48(2), 566–573.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.018>



- Reis, J. P., Loria, C. M., Launer, L. J., Sidney, S., Liu, K., Jacobs Jr., D. R., ... Yaffe, K. (2013). Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Ann.Neurol.*, *73*(2), 170–179. <https://doi.org/10.1002/ana.23836>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead - Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation (2nd ed)*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., ... Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2776–2783. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimers.Res.Ther.*, *5*(6), 58. <https://doi.org/10.1186/alzrt222>
- Resnick, S. M., Bilgel, M., Moghekar, A., An, Y., Cai, Q., Wang, M. C., ... Albert, M. S. (2015). Changes in Abeta biomarkers and associations with APOE genotype in 2 longitudinal cohorts. *Neurobiol.Aging*, *36*(8), 2333–2339. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.001>
- Rey, A. (2009). *Test de copia y de reproduccion de memoria de figuras geometricas complejas (9ed)*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Riley, K. P., Snowden, D. A., Desrosiers, M. F., & Markesbery, W. R. (2005). Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurobiol.Aging*, *26*(3), 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.019>
- Riley, K. P., Snowden, D. A., Saunders, A. M., Roses, A. D., Mortimer, J. A., & Nanayakkara, N. (2000). Cognitive function and apolipoprotein E in very old adults: findings from the Nun Study. *J.Gerontol.B Psychol.Sci.Soc.Sci.*, *55*(2), S69–S75.
- Rinne, J. O., Wong, D. F., Wolk, D. A., Leinonen, V., Arnold, S. E., Buckley, C., ... Grachev, I. D. (2012). [(18)F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid beta detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies. *Acta Neuropathol.*, *124*(6), 833–845. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1051-z>

- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., ... Rocca, W. A. (2008). The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*, *30*(1), 58–69. <https://doi.org/10.1159/000115751>
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Calvo, L., ... Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas Stroop Color-Word Interference Test y Tower of London-Drexel University. *Neurología*, *28*(2), 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.009>
- Rolstad, S., Berg, A. I., Bjerke, M., Blennow, K., Johansson, B., Zetterberg, H., & Wallin, A. (2011). Amyloid- $\beta_{42}$  is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *26*(1), 135–42. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110038>
- Román Viñas, B., Ribas Barba, L., Ngo, J., & Serra Majem, L. (2013). Validación en población catalana del cuestionario internacional de actividad física. *Gaceta Sanitaria*, *27*(3), 254–257. <https://doi.org/10.1016/J.GACETA.2012.05.013>
- Rosano, C., Aizenstein, H. J., Cochran, J. L., Saxton, J. A., De Kosky, S. T., Newman, A. B., ... Carter, C. S. (2005). Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biol.Psychiatry*, *57*(7), 761–767. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.031>
- Rosen, V. M., Bergeson, J. L., Putnam, K., Harwell, A., & Sunderland, T. (2002). Working memory and apolipoprotein E: what's the connection? *Neuropsychologia*, *40*(13), 2226–2233.
- Rosen, V. M., Sunderland, T., Levy, J., Harwell, A., McGee, L., Hammond, C., ... Lefkowitz, C. (2005). Apolipoprotein E and category fluency: evidence for reduced semantic access in healthy normal controls at risk for developing Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *43*(4), 647–658. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.022>
- Sager, M. A., Hermann, B., & La Rue, A. (2005). Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, *18*(4), 245–249. <https://doi.org/10.1177/0891988705281882>

- Sanz-Carrillo, C., García-Campayo, J., Rubio, A., Santed, M. A., & Montoro, M. (2002). Validation of the Spanish version of the Perceived Stress Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(3), 167–72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897235>
- Satizabal, C. L., Beiser, A. S., Chouraki, V., Chene, G., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N.Engl.J.Med.*, 374(6), 523–532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504327>
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer’s disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 99(7), 4703–4707. <https://doi.org/10.1073/pnas.052587399>
- Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Schupf, N., Brickman, A. M., Cosentino, S., Tang, M. X., & Stern, Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 302(6), 627–637. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1144>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de S. B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer’s disease. *Lancet*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., ... Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 55(10), 967–972.
- Schiffman, S. S., Graham, B. G., Sattely-Miller, E. A., Zervakis, J., & Welsh-Bohmer, K. (2002). Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer’s disease. *Neurobiol.Aging*, 23(3), 397–404. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00337-2](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00337-2)
- Schneider, J. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L., Boyle, P., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J.Alzheimers.Dis.*, 18(3), 691–701. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1227>
- Scholl, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O’Neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., ... Jagust, W. J. (2016). PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*, 89(5), 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.028>

- Schott, J. M., Bartlett, J. W., Fox, N. C., Barnes, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. (2010). Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A $\beta$ 1-42. *Annals of Neurology*, *68*(6), 825–834. <https://doi.org/10.1002/ana.22315>
- Schrijvers, E. M., Verhaaren, B. F., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Ikram, M. A., & Breteler, M. M. (2012). Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*, *78*(19), 1456–1463. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182553be6>
- Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, *298*(5594), 789–791. <https://doi.org/10.1126/science.1074069>
- Seppala, T. T., Nerg, O., Koivisto, A. M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H., ... Herukka, S. K. (2012). CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*, *78*(20), 1568–1575. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563bd0>
- Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Becker, A., Sperling, R., & Johnson, K. A. (2013). In vivo characterization of the early states of the amyloid-beta network. *Brain*, *136*(Pt 7), 2239–2252. <https://doi.org/10.1093/brain/awt146>
- Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Li, Q., El Fakhri, G., Sperling, R., & Johnson, K. A. (2017). Tau and amyloid- $\beta$  proteins distinctively associate to functional network changes in the aging brain. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.02.011>
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb.Perspect.Med.*, *1*(1), a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Serrano-Pozo, A., Qian, J., Muzikansky, A., Monsell, S. E., Montine, T. J., Frosch, M. P., ... Hyman, B. T. (2016). Thal Amyloid Stages Do Not Significantly Impact the Correlation Between Neuropathological Change and Cognition in the Alzheimer Disease Continuum. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.*, *75*(6), 516–526. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw026>
- Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., ... Trojanowski, J. Q. (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann.Neurol.*, *65*(4), 403–413.

<https://doi.org/10.1002/ana.21610>

Sheline, Y. I., Morris, J. C., Snyder, A. Z., Price, J. L., Yan, Z., D'Angelo, G., ... Mintun, M. A. (2010). APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42. *J.Neurosci.*, *30*(50), 17035–17040. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3987-10.2010>

Sheline, Y. I., & Raichle, M. E. (2013). Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol.Psychiatry*, *74*(5), 340–347. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.028>

Sheline, Y. I., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Morris, J. C., Head, D., Wang, S., & Mintun, M. A. (2010). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol.Psychiatry*, *67*(6), 584–587. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.024>

Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, *19*(11), 1055–1064. <https://doi.org/10.1002/hipo.20573>

Shi, Y., Yamada, K., Liddelow, S. A., Smith, S. T., Zhao, L., Luo, W., ... Holtzman, D. M. (2017). ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature*, *549*(7673), 523–527. <https://doi.org/10.1038/nature24016>

Shine, J. P., Hodgetts, C. J., Postans, M., Lawrence, A. D., & Graham, K. S. (2015). APOE-epsilon4 selectively modulates posteromedial cortex activity during scene perception and short-term memory in young healthy adults. *Sci.Rep.*, *5*, 16322. <https://doi.org/10.1038/srep16322>

Silverman, J. M., Smith, C. J., Marin, D. B., Mohs, R. C., & Propper, C. B. (2003). Familial patterns of risk in very late-onset Alzheimer disease. *Arch.Gen.Psychiatry*, *60*(2), 190–197. <https://doi-org/10.1001/archpsyc.60.2.190>

Sjogren, M., Vanderstichele, H., Agren, H., Zachrisson, O., Edsbacke, M., Wikkelso, C., ... Blennow, K. (2001). Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin.Chem.*, *47*(10), 1776–1781.

Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L. A., Nilsson, L., ... Svanborg, A. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, *347*(9009),

- 1141–1145.
- Small, B. J., Graves, A. B., McEvoy, C. L., Crawford, F. C., Mullan, M., & Mortimer, J. A. (2000). Is APOE-epsilon4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? *Neurology*, *54*(11), 2082–2088. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.11.2082>
- Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Bookheimer, S. Y., Miller, K. J., ... Barrio, J. R. (2006). PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N.Engl.J.Med.*, *355*(25), 2652–2663. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054625>
- Small, G. W., Silverman, D. H., Siddarth, P., Ercoli, L. M., Miller, K. J., Lavretsky, H., ... Phelps, M. E. (2006). Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function. *Am.J.Geriatr.Psychiatry*, *14*(6), 538–545. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000219279.72210.ca>
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Craighead, L., Welsh-Bohmer, K. A., Browndyke, J. N., ... Sherwood, A. (2010). Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension*, *55*(6), 1331–1338. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146795>
- Snaith, R. P., & Zigmond, A. S. (1986). The hospital anxiety and depression scale. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *292*(6516), 344. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3080166>
- Snowdon, D. A. (2003). Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann.Intern.Med.*, *139*(5 Pt 2), 450–454.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, *277*(10), 813–817.
- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, M. C., Moghekar, A. R., O'Brien, R. J., ... Albert, M. S. (2016). Hypothetical Preclinical Alzheimer Disease Groups and Longitudinal Cognitive Change. *JAMA Neurol.*, *73*(6), 698–705. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0194>
- Soldan, A., Pettigrew, C., Li, S., Wang, M. C., Moghekar, A., Selnes, O. A., ... O'Brien, R. (2013). Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol.Aging*, *34*(12), 2827–2834.

- <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.017>
- Solomon, A., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2013). Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan. *J.Alzheimers.Dis.*, *33 Suppl 1*, S465–S469. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129021>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers.Dement.*, *7(3)*, 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, *105(34)*, 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *8(3)*, 448–460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, *20(3 Suppl 2)*, S69–S74.
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, *27(6)*, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020>
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of Neurology*, *66(3)*, 382–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>
- Terol, M., Lopez-Roig, S., Rodriguez-Martin, J., Martin-Aragon, M., Pastor, M., & Reig, M. (2007). Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD) en población española. *Ansiedad y Estrés. Ansiedad Y Estrés*, *13(2–3)*, 163–176. <http://dx.doi.org/10.6018/analesps.31.2.172701>

- Thai, C., Lim, Y. Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Ellis, K. A., ... Maruff, P. (2015). Amyloid-Related Memory Decline in Preclinical Alzheimer's Disease Is Dependent on APOE epsilon4 and Is Detectable over 18-Months. *PLoS.One.*, *10*(10), e0139082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139082>
- Thal, D. R., Rub, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- Tijms, B. M., Ten, K. M., Wink, A. M., Visser, P. J., Ecaj, M., Clerigue, M., ... Barkhof, F. (2016). Gray matter network disruptions and amyloid beta in cognitively normal adults. *Neurobiol.Aging*, *37*, 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.015>
- Tolppanen, A. M., Ngandu, T., Kareholt, I., Laatikainen, T., Rusanen, M., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2014). Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J.Alzheimers.Dis.*, *38*(1), 201–209. <https://doi.org/10.3233/JAD-130698>
- Tort-Merino, A., Valech, N., Peñaloza, C., Grönholm-Nyman, P., León, M., Olives, J., ... Rami, L. (2017). Early Detection of Learning Difficulties when Confronted with Novel Information in Preclinical Alzheimer's Disease Stage 1. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 1–16. <https://doi.org/10.3233/JAD-161173>
- Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H., & Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(2), 219–233. <https://doi.org/10.1080/13803390802317542>
- van Duijn, C. M., Farrer, L. A., Cupples, L. A., & Hofman, A. (1993). Genetic transmission of Alzheimer's disease among families in a Dutch population based study. *J.Med.Genet.*, *30*(8), 640–646.
- Vemuri, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., ... Initiative, A. D. N. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*, *134*(5), 1479–1492. <https://doi.org/10.1093/brain/awr049>
- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., ... Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N.Engl.J.Med.*, *348*(25),



- 2508–2516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022252>
- Villain, N., Chetelat, G., Grassiot, B., Bourgeat, P., Jones, G., Ellis, K. A., ... Villemagne, V. L. (2012). Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*, *135*(Pt 7), 2126–2139. <https://doi.org/10.1093/brain/aws125>
- Villemagne, V. L., & Chetelat, G. (2016). Neuroimaging biomarkers in Alzheimer's disease and other dementias. *Ageing Res.Rev.*, *30*, 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.004>
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chetelat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., ... Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann.Neurol.*, *69*(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>
- Viswanathan, A., Macklin, E. A., Betensky, R., Hyman, B., Smith, E. E., & Blacker, D. (2015). The Influence of Vascular Risk Factors and Stroke on Cognition in Late Life: Analysis of the NACC Cohort. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *29*(4), 287–93. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000080>
- Vos, S. J., Xiong, C., Visser, P. J., Jasielc, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., ... Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.*, *12*(10), 957–965. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70194-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70194-7)
- Wang, L., Brier, M. R., Snyder, A. Z., Thomas, J. B., Fagan, A. M., Xiong, C., ... Ances, B. M. (2013). Cerebrospinal fluid Abeta42, phosphorylated Tau181, and resting-state functional connectivity. *JAMA Neurol.*, *70*(10), 1242–1248. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3253>
- Wang, L., Roe, C. M., Snyder, A. Z., Brier, M. R., Thomas, J. B., Xiong, C., ... Ances, B. M. (2012). Alzheimer disease family history impacts resting state functional connectivity. *Ann.Neurol.*, *72*(4), 571–577. <https://doi.org/10.1002/ana.23643>
- Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., ... Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage.*, *31*(2), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.033>
- Wardlaw, J., & Pantoni, L. (2014). Sporadic small vessel disease: pathogenic aspects. In L. Pantoni & P. B. Gorelick (Eds.), *Cerebral Small Vessel Disease* (p. 52). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139382694>

- Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III (2ed)*. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Wenham, P. R., Price, W. H., & Blandell, G. (1991). Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet (London, England)*, *337*(8750), 1158–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1674030>
- Wetter, S. R., Delis, D. C., Houston, W. S., Jacobson, M. W., Lansing, A., Cobell, K., ... Bondi, M. W. (2005). Deficits in Inhibition and Flexibility are Associated with the APOE-E4 Allele in Nondemented Older Adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(8), 943–952. <https://doi.org/10.1080/13803390490919001>
- Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Quesenberry Jr., C. P., Zhou, J., & Yaffe, K. (2007). Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr. Alzheimer Res.*, *4*(2), 103–109. <https://doi.org/10.2174/156720507780362047>
- Whitmer, R. A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., & Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, *64*(2), 277–281. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2>
- Williams, G. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, *11*, 398–411.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioral Assessment of The Disexecutive Syndrome*. London: Pearson.
- Wilson, R. S., Bienias, J. L., Berry-Kravis, E., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *73*(6), 672–677.
- Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., Prina, A. M., Winblad, B., ... Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers.Dement.*, *13*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>
- Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., & Winblad, B. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers.Dement.*, *9*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.006>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of

- the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J.Intern.Med.*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Winnock, M., Letenneur, L., Jacqmin-Gadda, H., Dallongeville, J., Amouyel, P., & Dartigues, J. F. (2002). Longitudinal analysis of the effect of apolipoprotein E epsilon4 and education on cognitive performance in elderly subjects: the PAQUID study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 72(6), 794–797.
- Wirth, M., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Oh, H., Landau, S. M., & Jagust, W. J. (2013). Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not beta-amyloid in cognitively normal older individuals. *J.Neurosci.*, 33(13), 5553–5563. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4409-12.2013>
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., ... McAllister, T. W. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *Am.J.Psychiatry*, 163(9), 1603–1610. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.9.1603>
- Wright, R. O., Hu, H., Silverman, E. K., Tsaih, S. W., Schwartz, J., Bellinger, D., ... Hernandez-Avila, M. (2003). Apolipoprotein E genotype predicts 24-month bayley scales infant development score. *Pediatr.Res.*, 54(6), 819–825. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000090927.53818.DE>
- Wu, Y. T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M., Skoog, I., & Brayne, C. (2016). Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol.*, 15(1), 116–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00092-7)
- Xu, W., Qiu, C., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2009). Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*, 58(1), 71–77. <https://doi.org/10.2337/db08-0586>
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., ... Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 86(12), 1299–1306. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548>
- Xu, W., Yu, J. T., Tan, M. S., & Tan, L. (2015). Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Mol.Neurobiol.*, 51(1), 187–208. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8720-y>
- Zea-Sevilla, M. A., Fernandez-Blazquez, M. A., Calero, M., Bermejo-Velasco, P., & Rabano, A.

- (2015). Combined Alzheimer's disease and cerebrovascular staging explains advanced dementia cognition. *Alzheimers.Dement.*, 11(11), 1358–1366.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.01.004>
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., ... Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 133(Pt 5), 1352–1367.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awq075>
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat.Rev.Neurosci.*, 12(12), 723–738.  
<https://doi.org/10.1038/nrn3114>

## **ANEXOS**



**ANEXO I. HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE****HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE**

TÍTULO DEL PROYECTO:

**CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRE-CLÍNICA Y PRODRÓMICA.  
ESTUDIO PILOTO LONGITUDINAL EN UNA COHORTE DE PERSONAS CON RIESGO  
AUMENTADO DE PADECER ENFERMEDAD DE ALZHEIMER****INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Martínez Lage de la Fundación CITA-alzhéimer****CENTROS PARTICIPANTES: Fundación CITA.alzhéimer, Hospital Donostia-Instituto Biodonostia,  
Fundación INGEMA, Instituto Oncológico.****CÓDIGO: PGA (Proyecto Gipuzkoa Alzheimer)****DURACIÓN: 2 años****Justificación y objetivos de la investigación**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el resultado de una degeneración progresiva del cerebro, que se produce lentamente a lo largo de años. No hay hoy por hoy ningún tratamiento que la pare o la frene y está claro que cualquier tratamiento que busque este objetivo deberá de aplicarse lo más tempranamente posible.

En los últimos años se han ido encontrando algunos análisis y pruebas que pueden ser buenos marcadores para el diagnóstico precoz del alzhéimer. Algunos de estos análisis se realizan sobre el líquido cefalorraquídeo (es el líquido que baña nuestro sistema nervioso) y otros se pueden detectar mediante técnicas de neuroimagen más o menos complejas. La fiabilidad de estos marcadores en personas que ya tienen demencia y ya tienen la enfermedad establecida parece ser buena y por eso es importante investigar cuál es la fiabilidad para el diagnóstico precoz de la enfermedad en personas con síntomas muy iniciales y muy leves. Ahora se están buscando nuevos marcadores que se puedan detectar en sangre y otras técnicas de imagen cerebral más eficaces. Además, sería fundamental saber si esos marcadores pueden detectar la enfermedad en personas que no tienen ningún síntoma y luego investigar si esas personas asintomáticas que tuvieran esos marcadores positivos realmente desarrollarán la enfermedad o no. Ésta es la única base imaginable para poder algún día aplicar buenos tratamientos preventivos.

El equipo del Centro de Investigación y Terapias Avanzadas de la Fundación CITA-alzhéimer se ha propuesto como objetivo investigar estas cuestiones relacionadas con la estimación del riesgo y el estudio de nuevos marcadores para el diagnóstico precoz y por eso pone en marcha este proyecto de investigación al que se le invita a usted a participar. Para ello se solicita su consentimiento.

Su participación es totalmente voluntaria. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos que lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este estudio. Queremos asegurarnos de que está perfectamente informado sobre el propósito del estudio y lo que implica para usted la participación en el mismo. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar aclaración sobre cualquier aspecto para asegurarse de que entiende todos los procedimientos del estudio, incluyendo los posibles riesgos y/o los beneficios esperados. No firme antes de tener la seguridad de entender todos los aspectos y objetivos del estudio.

**PROPÓSITO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el resultado de una degeneración progresiva del cerebro, que se produce lentamente a lo largo de años y produce fallos de memoria y otras funciones intelectuales así como cambios de conducta y síntomas psicológicos. La alteración cognitiva termina limitando la capacidad de la persona que sufre el proceso para manejarse por si misma en sus actividades diarias sociales, laborales o familiares.

La enfermedad tiene un curso irremediamente progresivo hasta que produce un estado de demencia grave y no tiene un tratamiento que la pare o la frene. Algunos fármacos pueden mejorar o “estabilizar” sus síntomas pero su efecto es pequeño y transitorio.

Ahora se conocen cada vez mejor los mecanismos del proceso y las proteínas que están involucradas en la degeneración que produce en el tejido cerebral. Gracias a ello, se han podido diseñar fármacos y tratamientos dirigidos contra los mecanismos intrínsecos del alzhéimer. Sin embargo, estos tratamientos no han sido eficaces cuando se han probado en los estudios adecuados. Una de las posibles explicaciones de este fracaso es que se habían aplicado demasiado tarde en el curso de la enfermedad.

El gran reto por tanto es el de poder aplicar tratamientos cuando el daño cerebral sea el mínimo posible, es decir cuando sólo hay síntomas leves o mejor aún cuando todavía no hay ningún síntoma. La mejor manera de luchar contra esta enfermedad sería mediante la aplicación de medidas preventivas. Puede actuarse por ejemplo sobre estrategias como los mecanismos de compensación que constituyen la reserva cognitiva del cerebro que podría definirse como la capacidad “extra” del cerebro para no desarrollar síntomas de Alzheimer a pesar de que ya haya lesiones. Desde el punto de vista práctico, es importante destacar que la reserva cognitiva puede incrementarse siguiendo un estilo de vida relativamente bien definido. La aplicación más relevante y directa de este concepto es que un aumento del 5% de la reserva cognitiva de la población general reduciría la incidencia de Alzheimer en un 34%, tal y como indica algún estudio. Obviamente, para pensar en aplicar cualquier tipo de terapia preventiva y poder evaluar su eficacia,



debe darse un primer paso que consiste en determinar el riesgo individual para lo cual es necesario disponer de biomarcadores sensibles y fiables

Para prevenir una enfermedad se pueden aplicar dos tipos de estrategias. En primer lugar, se podría intentar utilizar medidas generales a una población de personas sin saber si tienen o no dicha enfermedad. Por otro lado, se podría intentar detectar la enfermedad en los momentos más iniciales y entonces aplicar medidas específicas

Los factores de riesgo mejor conocidos para el alzhéimer son la edad, el sexo femenino, el tener un antecedente familiar directo y algunos factores genéticos (por ejemplo, ser portador de una forma concreta del gen de la apolipoproteína E que no es necesariamente causa de la enfermedad pero sí aumenta la predisposición a padecerla). Evidentemente son todos factores contra los que no se puede hacer nada, no se pueden modificar.

Ahora se está empezando a ver que hay factores de riesgo modificables como son los factores de riesgo vascular (tensión alta, colesterol alto, diabetes, tabaquismo) que pueden aumentar el riesgo de alzhéimer. Hay también datos que sugieren que el nivel educativo bajo, la falta de actividad social o la baja actividad intelectual aumentan el riesgo y lo mismo puede decirse del ejercicio físico y de la dieta. Habría por tanto una base para iniciar estrategias de prevención pero se trataría de medidas inespecíficas que en cualquier caso se deberían aplicar ya a nivel general para prevenir otras enfermedades (controlar la tensión, cuidarse el colesterol, hacer ejercicio).

Algo similar ocurre con las pruebas para el diagnóstico precoz. Hay medios diagnósticos que permiten identificar marcadores de la enfermedad en personas que ya tienen una demencia establecida (análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) - líquido que baña nuestro sistema nervioso- en una punción lumbar, resonancia magnética estándar, PET cerebral, etc.). El dilema está en saber si estas pruebas diagnósticas pueden identificar la enfermedad en personas que sólo tienen pequeños fallos de memoria. Esto se ha de investigar porque si así fuera, se podrían aplicar a personas que acuden al médico con pequeños fallos de memoria y así detectar cuáles de ellas tienen alzhéimer muy precoz (muy leve) y desarrollar nuevos tratamientos. También es importante investigar si estas pruebas pueden detectar cambios de tipo alzheimer en personas que no tienen síntomas (detección muy precoz). Esto debería ser posible porque se conoce muy bien que el alzhéimer empieza a desarrollarse en el cerebro varios años antes de dar los primeros síntomas. Esta detección del alzhéimer antes de los primeros síntomas plantea no obstante un problema que es fundamental resolver. A día de hoy no se sabe si el tener algún cambio de tipo alzhéimer en el cerebro en una persona que no tiene el más mínimo síntoma realmente significa que se desarrollará la enfermedad.

El proyecto de investigación en el que usted va a participar se plantea estudiar los dos aspectos que se han mencionado: buscar factores de riesgo que sean modificables y buscar pruebas para el diagnóstico precoz. Por eso en este estudio van a participar, como usted, personas sin demencia y con edades más o menos jóvenes de aproximadamente 45 a 75 años. Se harán múltiples pruebas y se recogerá abundante información sobre factores de riesgo. Inicialmente se podrá analizar qué efecto tienen los resultados de esas pruebas y la presencia de esos factores sobre los rendimientos en pruebas de memoria. También se podrá analizar si determinados resultados son más frecuentes entre las personas con mayor riesgo de tener enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, por la edad o por el hecho de tener una antecedente familiar). Y luego se llevará a cabo un seguimiento durante dos años y se podrán comparar las personas que en ese tiempo presentan pequeños cambios en sus rendimientos cognitivos con aquellas que permanecen perfectamente estables y así se podrá valorar qué pruebas identifican a las personas que presentan deterioro y qué factores se asocian a ese deterioro.

Este es un estudio de los que se conocen como “estudios piloto”. Es esperable que para conseguir los objetivos que se plantean sea necesario hacer un estudio de una muestra de personas muy grande y con un seguimiento más prolongado que sólo dos años. El hacer un estudio piloto es un requisito fundamental para poder diseñar el estudio más amplio. Los resultados que se obtengan en este estudio piloto serán fundamentales para poder calcular el tamaño necesario de la muestra que se ha de estudiar, el tiempo de seguimiento necesario y también para seleccionar cuáles son las pruebas y los factores de riesgo que se han de analizar. Incluso, cuando se cuente con los resultados de este estudio piloto, se podría plantear que en ese estudio amplio sobre una población grande se apliquen y se investiguen ya algunas medidas de prevención, que es el objetivo último de toda esta investigación.

#### **PROCEDIMIENTOS/ EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO:**

En primer lugar, se realizará una entrevista previa en la que se le dará toda la información que usted solicite sobre el estudio y recibirá esta hoja de información (HIP) así como el consentimiento informado (CI) que usted ha de firmar. Usted podrá llevar a casa la hoja de información y los documentos de consentimiento, para leerlos detenidamente o comentarlos con los suyos si lo desea.

Si estuviera de acuerdo y decidida/o a participar en el estudio se le pedirá que firme los documentos de consentimiento informado y comenzaría entonces su participación.

#### **¿En qué consiste su participación en el estudio?**

El estudio se desarrollará durante dos años. Una vez firmado su consentimiento podría comenzar su participación en el estudio para el que se hará una primera visita (visita basal) que se repetirá al

cabo de 12 y 24 meses (visitas de seguimiento). En ese intervalo de tiempo se harán dos contactos telefónicos a los 6 y 18 meses después de la primera visita (entrevistas de seguimiento telefónico).

Durante su participación en el estudio se le realizará en la primera visita basal una evaluación médica neurológica, una evaluación de enfermería, una extracción de sangre, una evaluación neuropsicológica y un estudio de resonancia magnética. En un grupo de personas seleccionadas al azar se hará un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET) cerebral. Además, de manera opcional, a aquellos participantes que den su autorización se les realizará una punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo (a diferencia del resto de pruebas, la punción lumbar es opcional, no es un requisito para participar en el estudio y sólo se realizará a las personas que den su autorización). (Los detalles de todas estas evaluaciones se exponen más abajo).

En las visitas de seguimiento al año y a los dos años se repetirán las evaluaciones de enfermería, neurología y neuropsicología.

En las entrevistas telefónicas se le harán algunas preguntas cortas sobre su estado de salud y de su memoria y se le realizará un test de memoria.

#### DETALLES DE LAS VISITAS

##### 1) **Visita de información - preinclusión**

- Explicación detallada del estudio
- Entrega de la Hoja de Información al Participante (HIP) y del Consentimiento Informado (CI)
- Se le informará de que en caso de que deseen participar su seguimiento en todo lo relacionado con el estudio será llevado a cabo por personal del CITA.Alzheimer en sus instalaciones

##### 2) **Visita 1, Visita primera (basal)**

Para iniciar cualquier procedimiento deberá estar firmado el consentimiento informado tanto por el participante como por el investigador. Se le entregará una copia firmada del mismo y toda la información de contacto con los investigadores que sea necesaria.

En la primera visita todas las valoraciones que se han de hacer se dividirán en dos sesiones para mayor comodidad de los participantes. Se ha calculado que las dos sesiones ocuparán una mañana y una tarde respectivamente. En la primera sesión de la visita se obtendrán datos de enfermería (medidas de peso, talla, tensión arterial, pulso, etc.), se realizará la extracción de sangre en ayunas, se llevará a cabo la evaluación neurológica, la primera parte de la evaluación neuropsicológica y la primera parte de la resonancia magnética. En la segunda sesión se realizaría la segunda parte de la

evaluación neuropsicológica y la segunda parte de la resonancia magnética, así como la punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo si usted ha dado su consentimiento para ello. A continuación, le detallamos lo que se le va a pedir en cada una de estas evaluaciones.

### Visita 1-Sesión I

- Evaluación de enfermería: Toma de constantes (tensión arterial, pulso), datos antropométricos (peso, talla, índice de masa corporal, impedanciometría), test cognitivo corto y electrocardiograma (aproximadamente 30 minutos). La impedanciometría es una técnica indirecta de medición de la composición corporal, mide la impedancia a una o múltiples frecuencias de corriente alterna y es un procedimiento inocuo y no invasivo.
- Extracción de sangre: En la visita de enfermería se le extraerá una muestra de sangre por el método habitual de punción en una vena del brazo. Las muestras de sangre se utilizarán para hacer algunos análisis habituales (como glucosa y colesterol) y otros análisis de investigación (análisis genéticos, homocisteína, amiloide, y otros). Si usted da su consentimiento se almacenarán las muestras sobrantes de DNA, plasma y suero.
- Evaluación médica: Un neurólogo le hará una historia clínica sobre sus antecedentes médicos familiares y personales, su estado de salud general y neurológica actual, una exploración neurológica y un breve test de memoria (aproximadamente 30 minutos).
- Evaluación de neuropsicología (parte I): Se le realizarán una serie de pruebas que miden tareas de memoria, atención, concentración, lenguaje y otras funciones cognitivas (aproximadamente 60 minutos).
- Neuroimagen, resonancia magnética (parte I, RM funcional):. Se trata de un procedimiento en el que se realiza una resonancia magnética craneal mientras está usted realizando algunas tareas de memoria. En esta prueba no hay ningún procedimiento invasivo ni se administra contraste o sustancia alguna. Se le pedirá que usted permanezca en una camilla que se introduce en el aparato de resonancia. La mitad del cuerpo de cintura hacia arriba queda dentro de la máquina (que tiene algo más de medio metro de diámetro). Algunas personas que tienen claustrofobia, es decir, miedo muy exagerado a los sitios cerrados, no toleran bien la prueba.

ES MUY IMPORTANTE SABER QUE LAS PERSONAS QUE PORTAN OBJETOS METÁLICOS, MARCAPASOS, IMPLANTES AUDITIVOS, VÁLVULAS CARDIACAS MECÁNICAS (METÁLICAS), LENTES INTRAOCULARES CON METAL, FRAGMENTOS DE PERDIGONES O METRALLA DE ANTIGUAS HERIDAS, TATUAJES EXTENSOS CON TIENTES QUE CONTENGAN METAL, **NO DEBEN ENTRAR EN UNA MÁQUINA DE RESONANCIA.**

Una vez comience la prueba se le pedirá que permanezca en reposo durante unas fases de la misma y en otras se le pedirá que haga unas tareas de memoria para las que se le habrá entrenado previamente antes de entrar en la máquina de resonancia. (aproximadamente 45 minutos).

#### Visita 1- sesión II

- Neuroimagen resonancia magnética (parte II, RM estructural estándar): En esta parte del estudio de resonancia se le pedirá que simplemente permanezca en reposo en el aparato de resonancia (aproximadamente 45 minutos).
- Evaluación de neuropsicología (parte II): Es una continuación de las pruebas de memoria y otras funciones cognitivas (aproximadamente 60 minutos).
- Punción lumbar y obtención de líquido cefalorraquídeo (opcional, sólo se realizará en las personas que den su consentimiento).

La punción lumbar es un procedimiento mínimamente invasivo que se lleva a cabo para obtener muestras de líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo es un fluido que baña el cerebro y la médula espinal y cuyo contenido refleja muy bien algunos aspectos del estado del tejido del cerebro. Por eso este líquido es una “ventana” que permite explorar indirectamente los cambios que están ocurriendo en el cerebro en situación de enfermedad.

**¿Por qué se hace una punción lumbar en este estudio?** En el caso de la enfermedad de Alzheimer, en los últimos años se ha podido comprobar que se pueden medir en el líquido cefalorraquídeo las dos proteínas cerebrales que están más alteradas por la enfermedad. Se trata de dos proteínas que tienen las neuronas y se llaman proteína beta-amiloide y proteína tau. En las personas que tienen una enfermedad de Alzheimer establecida la proteína amiloide está claramente disminuida en el líquido cefalorraquídeo y la proteína tau está significativamente elevada. Ahora se pretende investigar si estos cambios pueden ayudar al diagnóstico en personas con síntomas leves, e igualmente, sería importante conocer si estos cambios pueden ayudar a detectar la enfermedad en personas que no tengan síntoma alguno pero que puedan tener un riesgo elevado de padecerla. Este es el motivo de incluir esta prueba en el presente estudio.

**¿En qué consiste una punción lumbar?** La punción lumbar consiste en introducir en la parte baja de la espalda (en la región lumbar) una aguja fina para extraer una pequeña cantidad de LCR que se almacenará para su análisis. El procedimiento es idéntico al que se realiza en las personas que requieren una anestesia epidural (como en muchas mujeres en el momento de dar a luz). La punción se realiza con anestesia local.

**¿La punción lumbar es dolorosa?**

Si, a veces la punción puede producir dolor local durante el procedimiento. En un estudio realizado sobre 428 punciones lumbares en personas que participaban en un estudio de “investigación” sobre Alzheimer, la puntuación media del dolor percibido fue de 25 sobre una escala visual de 200 puntos (de 0=completamente indolora a 200= extremadamente dolorosa). Aun así, para la punción se utiliza un anestésico local. Antes de comenzar el procedimiento se le preguntará siempre si usted tiene alergia a los anestésicos locales

**¿Tiene algún riesgo la punción lumbar?** Si, la punción lumbar puede tener algunas complicaciones.

1). Nunca se debe hacer una punción lumbar si una persona tiene lo que se conoce como una hipertensión intracraneal (aumento de presión dentro de la cabeza). Por eso, la punción lumbar siempre se hará después de haberse realizado la resonancia magnética y un examen directo del fondo de ojo por parte del neurólogo. Estas medidas descartan la presencia de hipertensión intracraneal.

2) La punción lumbar puede dar como complicación dolor de cabeza en los días siguientes. Hay una cefalea típica de lo que se conoce como “cefalea post-punción” que puede ser más o menos intenso, con o sin náuseas/vómitos y que se alivia completamente cuando uno se tumba horizontalmente. Algunas personas pueden tener dolores de cabeza después de una punción “no típicos” (que no se alivian completamente al tumbarse). En un estudio sobre 428 punciones se constató que un 0,93% de las personas tuvieron cefalea post-punción típica, un 1,4% tuvieron dolor de cabeza no-típico moderado y un 4,4% tuvieron cefalea no-típica leve. En todos los casos el dolor de cabeza desapareció completamente

3) Dolor lumbar tras la punción. En algunas personas puede quedar dolorida o entumecida (molestia, inflamación) la zona de la punción. Esto puede aparecer en un 3% de casos en forma leve (desaparece en 24 horas) o en un 0,5% en forma moderada (desaparece en 4 días) según el estudio referido.

4) Lesión de las raíces nerviosas. Este riesgo se ha corregido con la utilización de agujas de punta roma

5) Otras complicaciones que puede aparecer más raramente son mareo (síntomas vagales como con otras punciones en el brazo, por ejemplo) o leves náuseas.

6) La punción lumbar NO daña la médula espinal porque se realiza varios centímetros por debajo del punto donde termina la médula dentro de la columna vertebral.

Hoy en día se utilizan un tipo de agujas que minimizan el riesgo de estos posibles efectos.

#### PET Cerebral

En un subgrupo de participantes seleccionados al azar se realizará un estudio de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para estudiar el metabolismo cerebral. Se trata de una prueba que en la que se inyecta por vía venosa (en el brazo) un compuesto de glucosa (azúcar) que va

marcado con Fluor-18 (Fluorodesoxiglucosa, FDG) y posteriormente se estudia cómo las distintas regiones cerebrales captan esa glucosa (metabolismo). La prueba consiste en inyectar la FDG y al cabo de una hora el sujeto se coloca en una camilla en la máquina de PET que rodea la cabeza. La adquisición de datos estudio dura aproximadamente 15-30 minutos hasta que termina la prueba. La PET no tiene complicaciones más allá del mínimo dolor que puede causar la punción en el brazo para inyectar la FDG. Aunque se inyecta glucosa la prueba NO está contraindicada en personas con diabetes pero se han de tomar precauciones y se ha de controlar la glucemia (azúcar en sangre) durante la prueba, en ocasiones es necesario administrar insulina rápida en estos casos.

### **3) Visita 2. Visita de seguimiento telefónico a los 6 meses.**

Al cabo de seis meses de la realización de la visita basal un miembro del equipo investigador se pondrá en contacto telefónico con usted. Le realizará una pequeña entrevista sobre cómo se encuentra desde el punto de vista general y le preguntará si han aparecido algunos síntomas nuevos o si ha habido cambios en su memoria. Le realizará también un breve test de memoria. Al finalizar la misma le citará para la siguiente visita.

### **4) Visita 3. Visita de seguimiento presencial a los 12 meses**

Transcurrido un año después de la primera visita se le citará para una nueva evaluación que incluirá la evaluación de enfermería, neurología y neuropsicología tal y como se han descrito detalladamente en la visita primera.

### **5) Visita 4. Visita de seguimiento telefónico a los 18 meses.**

Al cabo de 18 meses de la realización de la visita basal un miembro del equipo investigador se pondrá en contacto telefónico con usted. Le realizará una pequeña entrevista sobre cómo se encuentra desde el punto de vista general y le preguntará si han aparecido algunos síntomas nuevos o si ha habido cambios en su memoria. Le realizará también un breve test de memoria. Al finalizar la misma le citará para la siguiente visita.

### **4) Visita 5. Visita de seguimiento presencial a los 24 meses**

Transcurridos dos años después de la primera visita se le citará para una nueva evaluación que incluirá la evaluación de enfermería, neurología y neuropsicología tal y como se han descrito detalladamente en la visita primera. Esta visita supone la finalización de su participación en el estudio. Es posible que se le invite a continuar participando en el seguimiento aunque para ello se le entregaría una nueva hoja de información y un nuevo consentimiento informado.

## **MUESTRAS A RECOGER**

Se recogerán muestras de sangre en todos los participantes y de líquido cefalorraquídeo en los que hayan dado su consentimiento para ello.

#### **ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA EN EL BIOBANCO Y CESIÓN A OTRAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN/ DERECHOS Y GARANTÍAS**

Se solicitará su consentimiento para la utilización de la información clínica y muestras recogidas para el desarrollo de este proyecto de investigación. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud o la muestra para investigación, se recogerán empleando un procedimiento de codificación, y se le asignará un número gracias al cual sus datos personales quedarían protegidos. Sólo el investigador principal (Dr. Martínez Lage) podrá relacionar estos datos con Vd. El será responsable de custodiar el documento de consentimiento. Sólo a él le corresponde garantizar el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra biológica que Vd. cede para investigación.

El equipo responsable de la investigación entregará al Biobanco del Instituto Biodonostia las muestras biológicas obtenidas, conforme a su voluntad y empleando un método de codificación de los datos con las muestras a conservar que garantizará la protección de su identidad. Sólo el Responsable clínico de esta donación podrá relacionar estos datos con Vd.

Cuando la muestra se integre en el Biobanco para la Investigación usted tendrá a su disposición toda la información relativa a la utilización de su muestra en proyectos de investigación. **Usted tiene DERECHO A CONOCER los datos** clínicamente relevantes de los análisis genéticos o de otro tipo que se obtengan a partir de las muestras donadas o los datos de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación siempre que así lo desee, lo solicite y no hayan sido anonimizadas. Pero **también tiene DERECHO A DECIDIR QUE NO SE LE COMUNIQUEN ESTOS DATOS**, incluidos los descubrimientos “inesperados” que se pudieran producir. No obstante, cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos se informará sobre el mismo. El comité ético externo del biobanco decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe la información de manera individualizada siempre que usted lo haya autorizado. Si fuera este el caso, es decisión personal suya informar a los familiares -algo que en general aconsejarán los miembros del equipo investigador - con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cuál es su riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

En todo caso cualquier información que usted quiera recibir será administrada con todo el asesoramiento necesario para la buena comprensión de los datos que se comuniquen y sus implicaciones. Usted debe saber que en un contexto de investigación muchos datos carecen de un significado práctico individual y directo hasta que la investigación no concluya y los resultados obtenidos no hayan sido corroborados en otros estudios.



Únicamente el equipo médico responsable de la investigación dispondrá de información sobre la identidad de los donantes. Para el personal de CITA. alzhéimer, el único dato de identificación será el código asignado por el equipo médico que le ha entrevistado.

La utilización de la muestra biológica para una finalidad distinta a la expresada habrá de ser expresamente autorizada por Vd. en un nuevo documento de consentimiento, siempre y cuando se le haya suministrado previamente la información que fuere necesaria. Se le garantiza que, en su caso, el proyecto de investigación al que se destine la muestra será dictaminado favorablemente por un Comité de Ética de Investigación y, si procede, autorizado por la autoridad sanitaria pertinente.

El Biobanco únicamente transferirá a los investigadores la muestra y los datos clínicos relevantes asociados, de manera codificada. Ni los investigadores, ni el Biobanco en ningún caso tendrán acceso a su identidad.

Tanto el Biobanco, como el investigador al que en un futuro se puedan ceder las muestras, son responsables del manejo de los Datos, conforme a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal. Asimismo, se dará cumplimiento a los requerimientos de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

La Fundación CITA-alzhéimer garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente.

#### BENEFICIOS

La participación en el estudio, incluida la donación de muestras para investigación, es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso.

La información y muestras así recogidas no podrán ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro. No obstante, la información generada a partir de los estudios y descubrimientos realizados sobre las muestras biológicas podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual ni en el donante ni en sus familiares.

La participación en el estudio y la donación de muestras biológicas no han de suponer ningún gasto extra para usted.

**TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD**

La información será procesada durante el análisis de los datos obtenidos y aparecerá en los informes y/o memorias del Proyecto, aunque en ningún caso será posible identificarle, asegurándose en todo momento el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En observancia a esta ley, le informamos que los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto. Asimismo, los resultados de esta investigación podrán publicarse en revistas científicas o presentarse en sesiones clínicas, pero siempre garantizando el completo anonimato. La Fundación CITA-alzhéimer garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente.

Se garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución, en cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica que garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución.

Su decisión de dar o no su Autorización para el uso y difusión de la información por usted facilitada para este estudio es completamente voluntaria.

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones, sin que ello represente para usted ningún inconveniente ni perjuicio. No se procederá a recoger nuevos datos después del abandono del estudio. Sin embargo, no será posible alterar los documentos ya publicados o partes del estudio ya terminados.

Si usted ha decidido transferir sus muestras al Biobanco de forma no anonimizada, sepa que en cualquier momento podrá Vd. revocar el consentimiento para utilizar sus muestras, pudiendo solicitar la destrucción o la anonimización de las mismas. No obstante, los efectos de la revocación no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que se hayan llevado a cabo previamente a la misma.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr. Pablo Martínez Lage cuyo lugar de trabajo es la Fundación CITA-alzhéimer.

**DESTINO DE LA MUESTRA TRAS SU UTILIZACIÓN EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Una vez finalizada la investigación, es posible que existan muestras sobrantes. En relación a las mismas, el investigador le podrá ofrecer distintas opciones:

A. La **destrucción** de la muestra sobrante.

B. Su **utilización en futuros proyectos** relacionados con esta línea de investigación. A tal fin, se le ofrece, y Vd. deberá decidir si consiente o no, la opción de donar la muestra excedente

C. Si usted prefiere que nunca nadie pueda recobrar la relación entre sus muestras y su persona, puede optar por su **conservación de forma anonimizada** en el Biobanco, para la utilización en futuros proyectos relacionados con esta línea de investigación. En este caso, no será posible unirla en el futuro a su identidad, al romperse irreversiblemente todo vínculo que permita relacionar las muestras y los datos almacenados con sus datos identificativos.

### **BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA**

Es probable que no reciba ningún beneficio personal por su participación en este estudio. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento general sobre la EA. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. De todas maneras, a través de las pruebas que se le van a realizar usted tendrá la opción de conocer datos de salud que podrían ser de su interés.

### **ASPECTOS LEGALES**

Este estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación de Euskadi y por las autoridades sanitarias pertinentes. Los responsables del estudio tienen contratada una póliza de seguro de responsabilidad civil con la compañía ZURICH

### **PERSONAS DE CONTACTO**

Para mayor información sobre sus derechos como participante en la investigación o como donante de su muestra, puede contactar, si así lo desea, con el Dr. Pablo Martínez Lage, teléfono de contacto 943 308 203.

**ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO****CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FORMAR PARTE EN EL PGA**

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pablo Martínez-Lage.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

He leído la información escrita en el documento “*Información al Voluntario*” o me ha sido leída adecuadamente. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en el mismo han sido contestadas.

Marque uno de los siguientes:

- He leído toda la información contenida en el documento “*Información al Voluntario*”.
- La información contenida en el documento “*Información al Voluntario*” me ha sido leída por

\_\_\_\_\_

Todas las preguntas que me surgieron fueron contestadas por:

\_\_\_\_\_

Autorizo el uso y difusión de mis respuestas a las entidades mencionadas y para los fines indicados en el documento “*Información al Voluntario*”.

La firma de este consentimiento no implica la renuncia a ningún derecho legal.

Acepto, de forma voluntaria, participar en este estudio de investigación coordinado por Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

Entiendo que tengo derecho, y se me dará, una copia de este “*Consentimiento Informado*”.

Presto libremente mi conformidad para participar en el Programa de Investigación, en las siguientes condiciones:

- Doy mi consentimiento para que mis DATOS CLÍNICOS sean utilizados para investigación.
- Dono mis MUESTRAS DE SANGRE y doy el consentimiento para que sean utilizadas en investigación.
- Doy mi consentimiento para que se me realicen estudios de RESONANCIA MAGNÉTICA con fines de investigación.
- Doy mi consentimiento para que se me realicen estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) con fines de investigación.

He sido informado de los objetivos y posibles beneficios, para la investigación de la realización de una punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo. Se me han descrito los posibles riesgos asociados al procedimiento y:

- Doy mi consentimiento para la realización de una punción lumbar y dono mi muestra de LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO y doy consentimiento, para que sea utilizada en investigación.
- NO doy mi consentimiento para la realización de una punción lumbar.

Nombre y apellidos del Voluntario: \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_

Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_ Firma del Investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pablo Martínez-Lage.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

Yo \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_ declaro bajo mi responsabilidad que he leído el documento "*Información al Voluntario*" y se me ha hecho entrega de una copia. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio.

Por la presente, afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud, derivada de los análisis que se realicen sobre las muestras biológicas que he donado.

YO SOLICITO INFORMACION

YO **NO** QUIERO RECIBIR INFORMACIÓN

Si hubiera excedente de la muestra, afirmo haber sido advertido sobre las opciones de destino al finalizar el proyecto de investigación. En este sentido:

SOLICITO LA DESTRUCCIÓN DE LA MUESTRA EXCEDENTE

**NO** SOLICITO LA DESTRUCCIÓN DE LA MUESTRA EXCEDENTE

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN  
DE MUESTRAS AL BIOBANCO BIODONOSTIA PARA LA INVESTIGACIÓN**

**Investigador/Responsable clínico:** Dr. Pablo Martínez-Lage.

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Caracterización de la enfermedad de alzhéimer pre-clínica y prodrómica. Estudio piloto longitudinal en una cohorte de personas con riesgo aumentado de padecer enfermedad de alzhéimer.

Yo \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_, por la presente, afirmo haber obtenido información adecuada sobre la posibilidad de transferir y almacenar la muestra junto con la información clínica relacionada al Biobanco. Por la presente, afirmo haber obtenido información adecuada sobre la finalidad de la **conservación**, el lugar de conservación, así como sobre la seguridad y garantías de cumplimiento de la legalidad vigente y de la posibilidad de ceder a terceros las muestras para futuros proyectos de investigación, que cumplan con las exigencias éticas y legales aplicables.

Yo **DOY** mi consentimiento para que Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa transfiera mis muestras y los datos de salud relevantes (excepto los que me identifiquen) de la patología o proceso (\_\_\_\_\_), al Biobanco.

Se me ha advertido sobre la posibilidad de consentir en donar la muestra y los datos asociados de forma anonimizada:

- DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN CODIFICADOS<sup>1</sup>
- DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN ANONIMIZADOS<sup>2</sup>

Se me ha advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de futuros análisis genéticos o de otro tipo que pudieran realizarse sobre mi muestra biológica (si la muestra donada se ha codificado).

- YO SOLICITO INFORMACIÓN
- YO NO QUIERO RECIBIR INFORMACIÓN

Se me ha informado que el presente consentimiento será custodiado en las instalaciones de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, así como de la aplicación de lo dispuesto en la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal y normativa de desarrollo.

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_                      Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_

Constato que he explicado las características de las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos clínicos conservados.

Nombre del investigador / clínico:

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_                      Firma: \_\_\_\_\_

---

<sup>1</sup> Un dato es codificado, cuando se ha sustituido o desligado la información que identifica a esa persona, mediante un código que permite la operación inversa.

<sup>2</sup> Un dato es anonimizado, cuando se ha sustituido o desligado la información que identifica a esa persona, mediante un código que NO permite la operación inversa.

**ANEXO III. LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS****LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS**

***En cumplimiento de lo dispuesto por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 de 13 de diciembre (LOPD) y de la nueva ley de Servicios de la Sociedad de la Información y de Comercio Electrónico 34/02 de 11 de Julio (LSSICE) le informamos que:***

- Los datos personales recogidos se incorporarán a un fichero de datos propiedad exclusiva de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa inscrito en el Registro General de Protección de Datos. Estos datos serán únicamente accesibles por Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa y, en ningún caso, serán cedidos a terceros.
- Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa garantiza que la recogida y tratamiento de los datos facilitados por sus participantes se efectúan bajo niveles de seguridad que impiden la pérdida o manipulación de los datos.
- Dichos datos serán utilizados con el consentimiento expresado por usted, a través de la aceptación del presente documento, en su caso, para la comunicación vía correo electrónico de cursos y nuevos proyectos que puedan ser de su interés, informándole, a su vez, de que dicho consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento.
- Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa con C.I.F. G-20999421, con domicilio en Paseo de Mikeletegi 71, Bajo, 20009 Donostia, como destinatario de sus datos personales y responsable del fichero, le garantiza el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Para ejercitar estos derechos deberá enviar una solicitud por escrito a la dirección: Paseo de Mikeletegi 71, Bajo, 20009 Donostia.
- De igual modo, Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa, se compromete en la utilización de los datos incluidos en el fichero, a respetar su confidencialidad y a utilizarlos exclusivamente de acuerdo con la finalidad indicada.

Acepto que mis datos personales se guarden y se utilicen en la base de datos de Fundación CITA-alzhéimer Fundazioa.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Firma:

**ANEXO IV. ESCALA DE VALORACIÓN CLÍNICA DE DEMENCIA (CDR)**

	Deterioro				
	0 - Ninguno	0.5- Dudoso	1 - Leve	2 - Moderado	3 - Grave
Memoria	Sin pérdida de memoria o leves olvidos inconstantes	Olvidos leves constantes; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"	Pérdida moderada de memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias	Pérdida grave de memoria; solo retiene materias con mucho aprendizaje; materias nuevas se pierden con rapidez	Pérdida grave de memoria; solo retiene fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales	Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar	Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado solo en persona
Razonamiento y solución de problemas	Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo	Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias	Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual mantenido	Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; juicio social habitual limitado	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades fuera de casa	Función independiente a su nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales	Leve dificultad en estas actividades	Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aún puede participar en alguna; parece normal a primera vista	Incapaz de ser independiente fuera de casa	
				Parece estar lo suficientemente bien como para realizar funciones fuera de casa	Parece demasiado enfermo/a como para realizar funciones fuera de su casa
Actividades domésticas y aficiones	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados	Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados	Solo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos	Sin función significativa en casa
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidarse por sí mismo/a		Necesita recordatorios	Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente.



**ANEXO V. TEST DE ALTERACIÓN DE LA MEMORIA (RAMI ET AL., 2009)****T@M****CÓDIGO PACIENTE O VOLUNTARIO:****FECHA:****Memoria inmediata***“Intente memorizar estas palabras. Es importante que esté atento”.**Repita: Cereza (R)– Hacha (R) – Elefante (R) – Piano (R) – Verde (R)*

1	Le he dicho una fruta, ¿cuál?	0	1
2	Le he dicho una herramienta, ¿cuál?	0	1
3	Le he dicho un animal, ¿cuál?	0	1
4	Le he dicho un instrumento musical, ¿cuál?	0	1
5	Le he dicho un color, ¿cuál?	0	1

*(Si 0, decirle la respuesta correcta) “Después le pediré que recuerde estas palabras”**“Esté atento/a a estas frases e intente memorizarlas” (máximo dos intentos de repetición).**“Repita: Treinta gatos grises se comieron todos los quesos”(R)*

6	¿Cuántos gatos había?	0	1
7	¿De qué color eran?	0	1
8	¿Qué se comieron?	0	1

*(Si 0, decirle la respuesta correcta)**“Repita: Un niño llamado Luis jugaba con su bicicleta” (R)*

9	¿Cómo se llamaba el niño?	0	1
10	¿Con qué jugaba?	0	1

*(Si 0, decirle la respuesta correcta)*

M. inmediata= /10

**Memoria de orientación temporal**

11	Día de la semana	0	1
12	Mes	0	1
13	Día del mes	0	1
14	Año	0	1
15	Estación	0	1

M. orientación temporal= /5

**Memoria remota semántica***(Dos intentos; si hay error, repita de nuevo la pregunta)*

16	¿Cuál es su fecha de nacimiento?	0	1
17	¿Cómo se llama el profesional que arregla coches?	0	1

18	¿Cómo se llama el anterior presidente del Gobierno?	0	1
19	¿Cuál es el último día del año?	0	1
20	¿Cuántos días tiene el año que no sea bisiesto?	0	1
21	¿Cuántos gramos hay en un cuarto de kilo?	0	1
22	¿Cuál el octavo mes del año?	0	1
23	¿Qué día se celebra la Navidad?	0	1
24	Si el reloj marca las 11 en punto, ¿en qué número se sitúa la aguja larga?	0	1
25	¿Qué estación del año empieza en septiembre después del verano?	0	1
26	¿Qué animal bíblico engañó a Eva con una manzana?	0	1
27	¿De qué fruta se obtiene el mosto?	0	1
28	¿A partir de qué fruto se obtiene el chocolate?	0	1
29	¿Cuánto es el triple de 1?	0	1
30	¿Cuántas horas hay en dos días?	0	1

M. remota semántica = /15

### Memoria de evocación libre

31	De las palabras que dije al principio, ¿cuáles podría recordar?(esperar la respuesta al menos 20 segundos)	0	1	2	3	4	5
32	¿Se acuerda de la frase de los gatos? (Un punto por idea: treinta-grises-quesos)	0	1	2	3		
33	¿Se acuerda de las frases del niño? (Un punto por idea: Luis-bicicleta)	0	1	2			

M. evocación libre = /10

### Memoria de evocación con pistas

34	Le dije una fruta, ¿cuál era?	0	1
35	Le dije una herramienta, ¿cuál era?	0	1
36	Le dije un animal, ¿cuál?	0	1
37	Le dije un instrumento musical, ¿cuál?	0	1
38	Le dije un color, ¿cuál?	0	1

(Puntuar 1 en las ideas evocadas de forma libre)

“¿Se acuerda de la frase de los gatos?”

39	¿Cuántos gatos había?	0	1
40	¿De qué color eran?	0	1
41	¿Qué se comieron?	0	1

“¿Se acuerda de la frase del niño?”

42	¿Cómo se llamaba el niño?	0	1
43	¿Con qué estaba jugando?	0	1

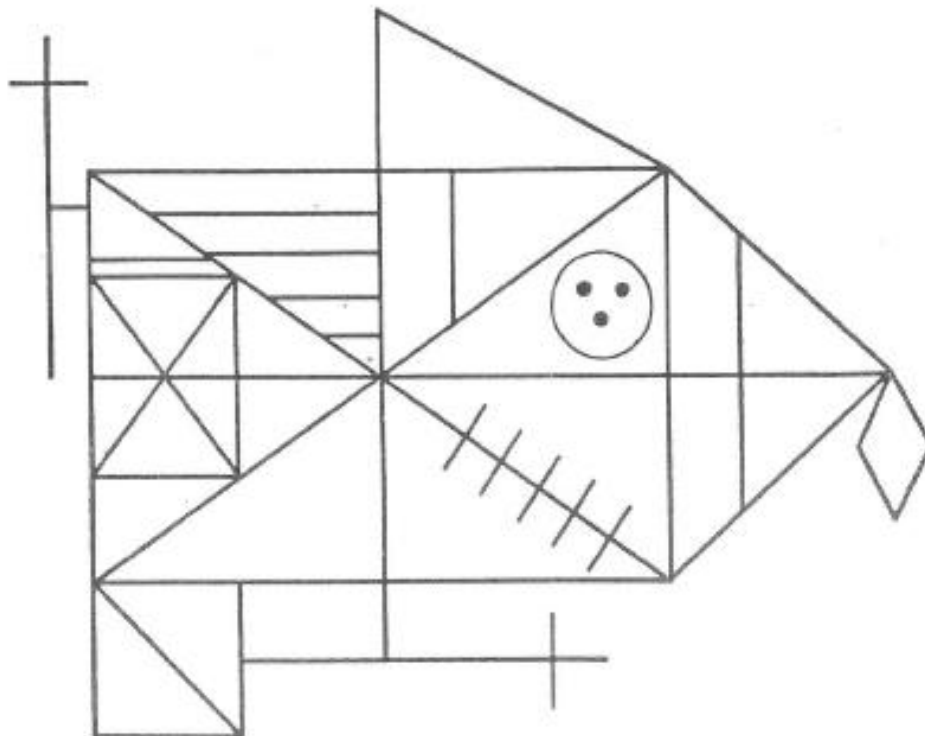
M. evocación con pistas = /10

Controles:  $x=41.4$  D.S.=4.9

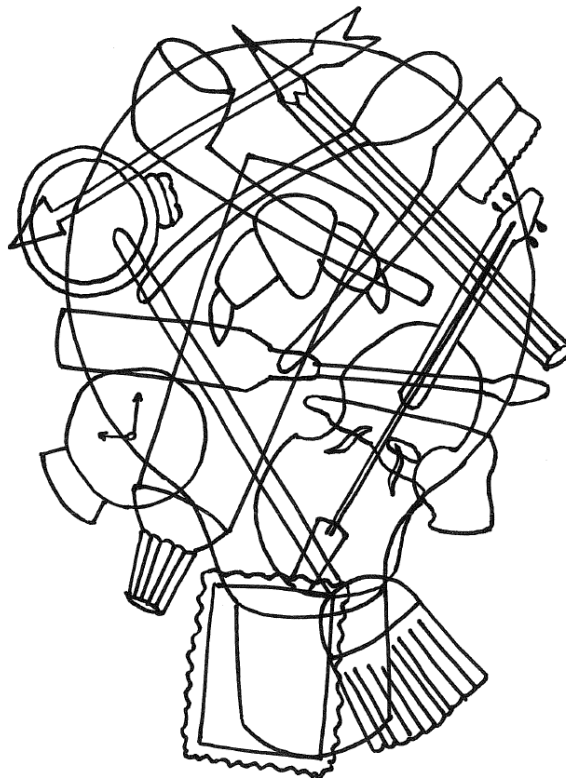
DCL a:  $x=31.5$  D.S.=3.9

Total T@M= /50

**ANEXO VI. LÁMINA DE LA FIGURA COMPLEJA DE REY (REY, 2009).**

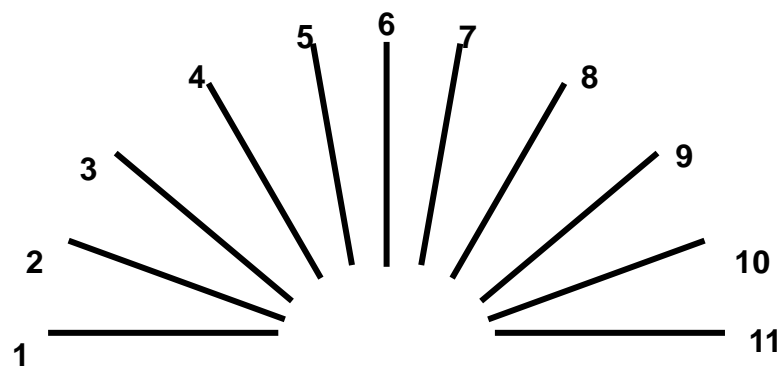
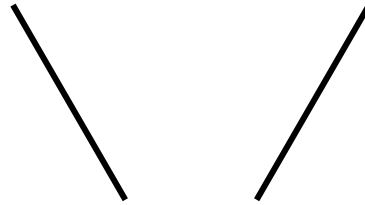


**ANEXO VII. LÁMINA DEL TEST DE 15 OBJETOS (PILLON ET AL., 1989).**

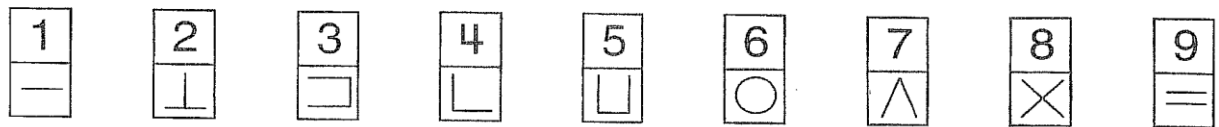


**ANEXO VIII. LÁMINA MODELO DEL TEST DE ORIENTACIÓN DE LÍNEAS (BENTON Y COL., 1983)**

Item B



**ANEXO IX. REGISTRO DEL SUBTEST DE CLAVE DE NÚMEROS DE WAIS-III (WECHSLER, 2001)**



**Ejemplos**

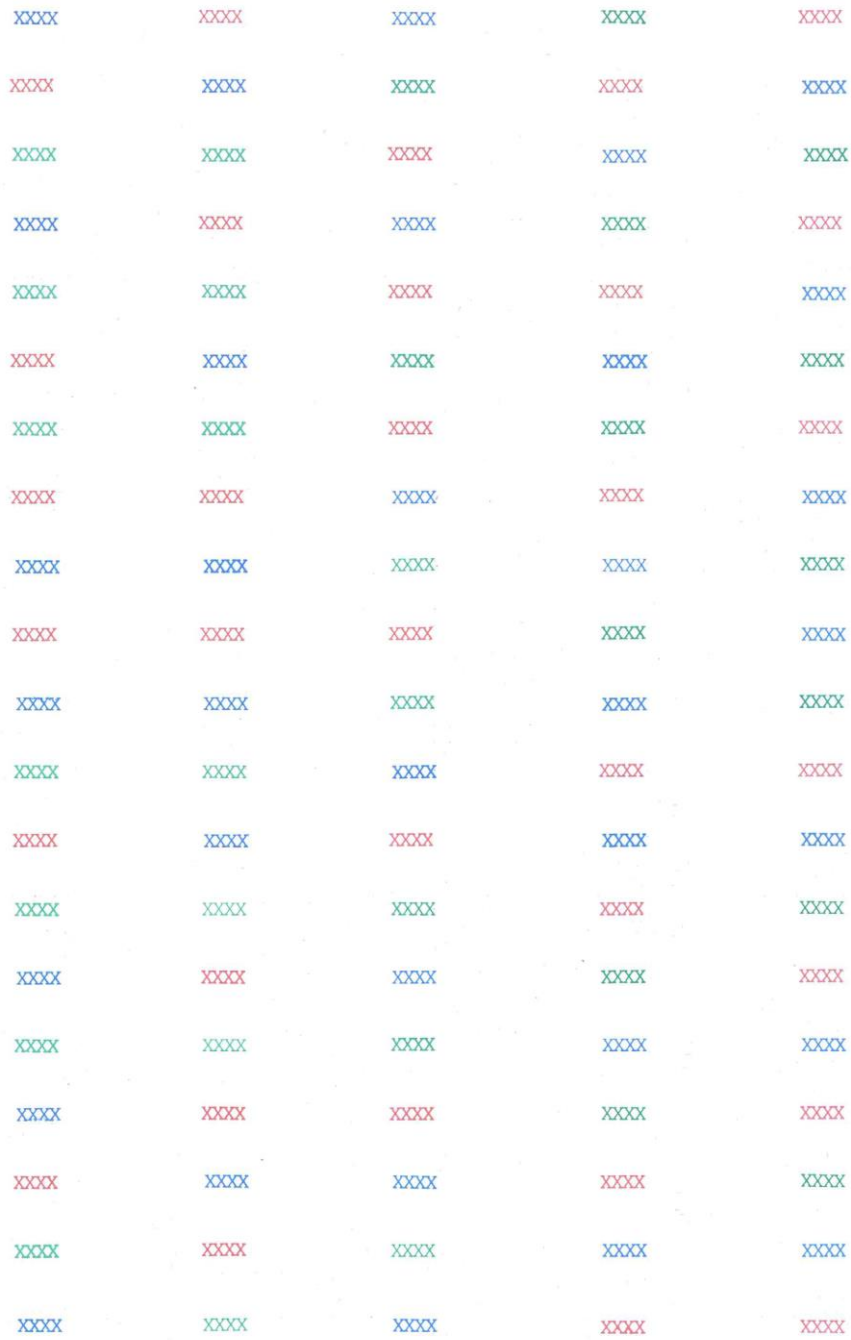
2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4
5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3
7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7
9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6
2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5
7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

**ANEXO X. TEST DE COLORES Y PALABRAS, STROOP (GOLDEN, 2007).**

## LÁMINA DE PALABRAS

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

LÁMINA DE COLORES





## LÁMINA COLORES Y PALABRAS

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

## ANEXO XI. REGISTRO DEL SUBTEST DE LETRAS Y NÚMEROS DE WAIS-III (WECHSLER, 2001)

Elementos de práctica:

6-F (6-F)  
 G-4 (4-G)  
 3-W-5 (3-5-W)  
 T-7-L (7-L-T)  
 1-J-A (1-A-J)

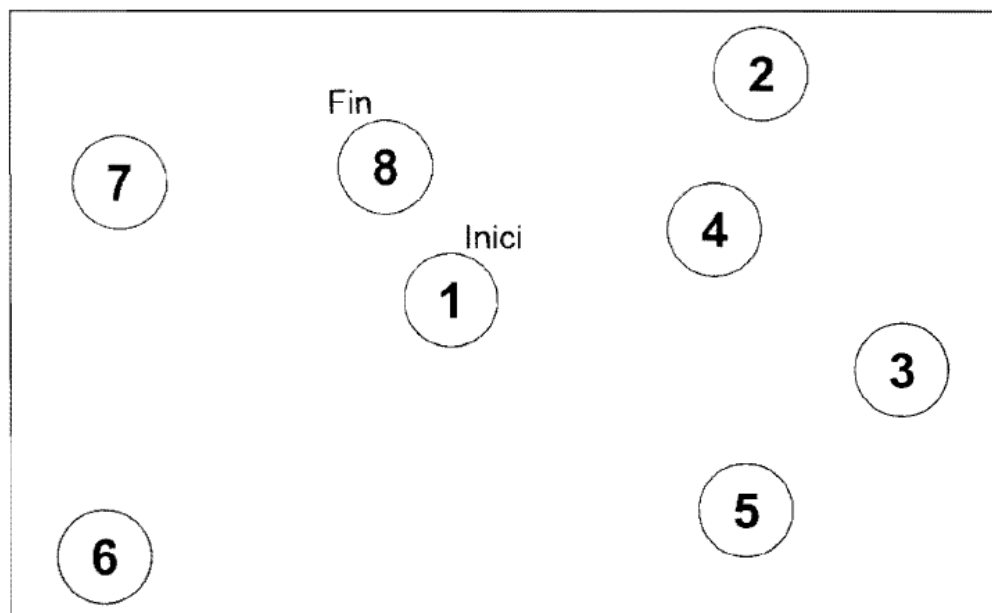
Elemento	Respuesta correcta	Puntuación	
L-2	2-L	0	1
6-P	6-P	0	1
B-5	5-B	0	1
F-7-L	7-F-L	0	1
R-4-D	4-D-R	0	1
H-1-8	1-8-H	0	1
T-9-A-3	3-9-A-T	0	1
V-1-J-5	1-5-J-V	0	1
7-N-4-L	4-7-L-N	0	1
8-D-6-G-1	1-6-8-D-G	0	1
K-2-C-7-S	2-7-C-K-S	0	1
5-P-3-Y-9	3-5-9-P-Y	0	1
M-4-E-7-Q-2	2-4-7-E-M-Q	0	1
W-8-H-5-F-3	3-5-8-F-H-W	0	1
6-G-9-A-2-S	2-6-9-A-G-S	0	1
R-3-B-4-Z-1-C	1-3-4-B-C-R-S	0	1
5-T-9-J-2-X-7	2-5-7-9-J-T-X	0	1
E-1-H-8-R-4-D	1-4-8-D-E-H-R	0	1
5-H-9-S-2-N-6-A	2-5-6-9-A-H-N-S	0	1
D-1-R-9-B-4-K-3	1-3-4-9-B-D-K-R	0	1
7-M-2-T-6-F-1-Z	1-2-6-7-F-M-T-Z	0	1
Puntuación total=			
Puntuación escalar=			
z=			

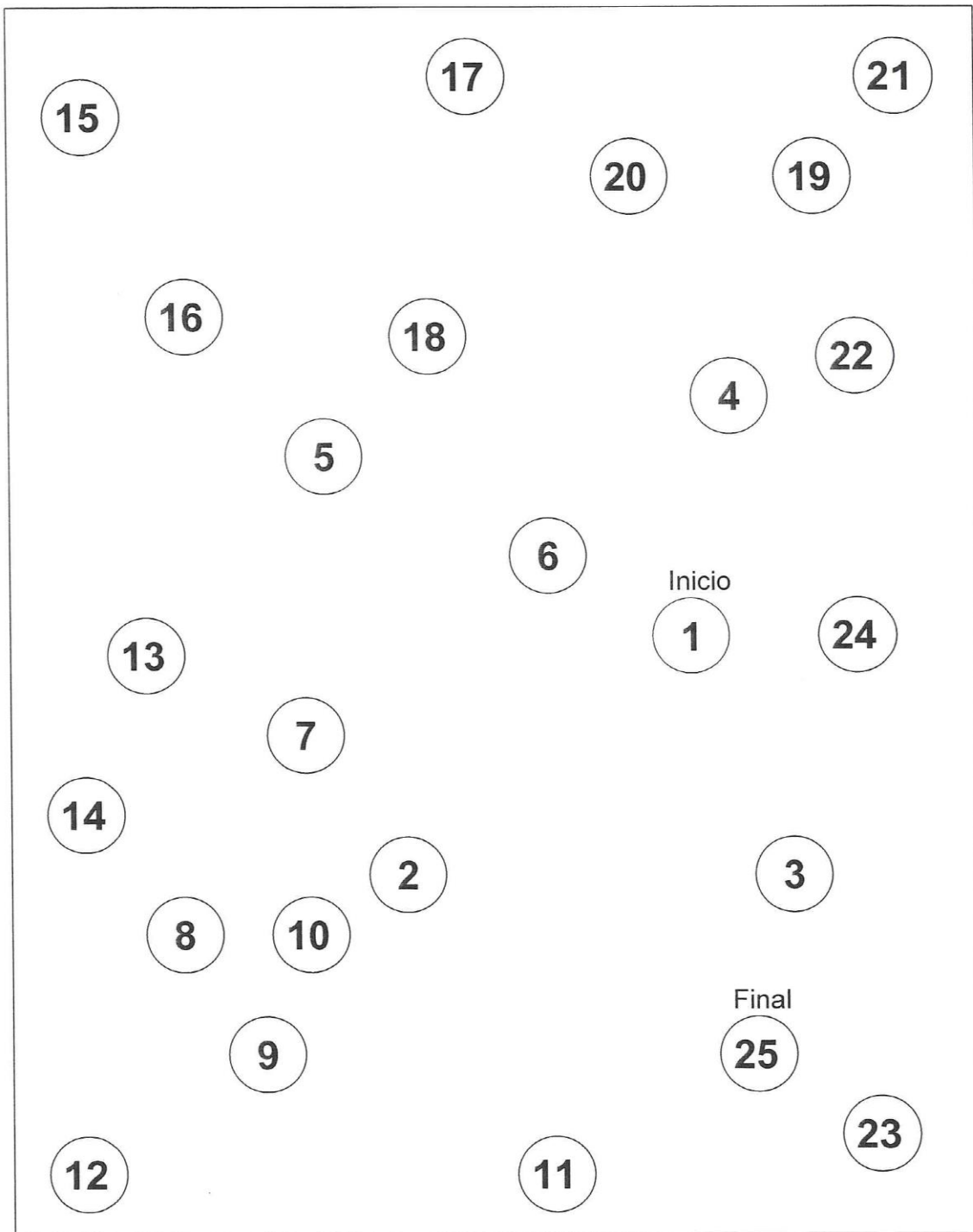
Se finaliza con puntuación 0 en los tres intentos de cada elemento.

**ANEXO XII. TEST DE RASTREO TRAIL MAKING, PARTE A (REITAN & WOLFSON, 1985).**

Tiempo TMTA:      seg

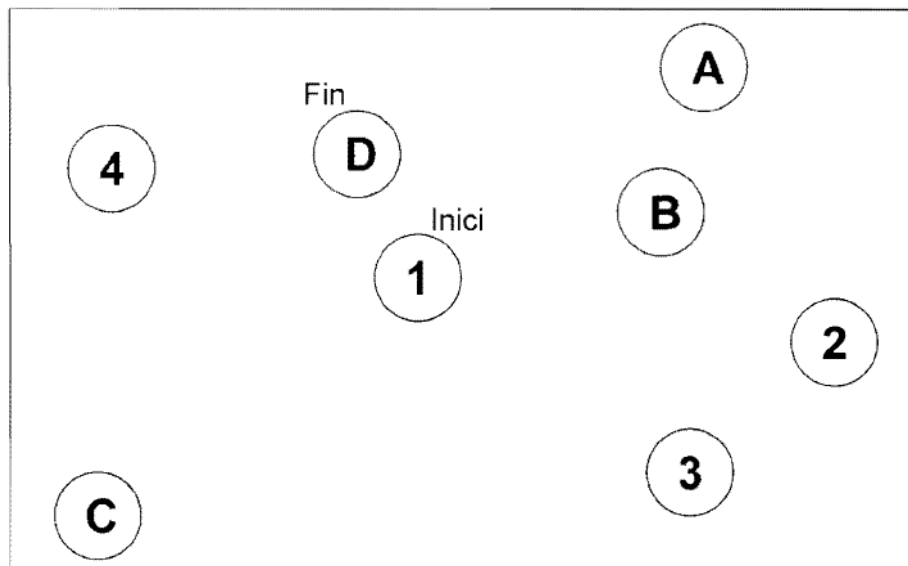
Tiempo TMTB:      seg

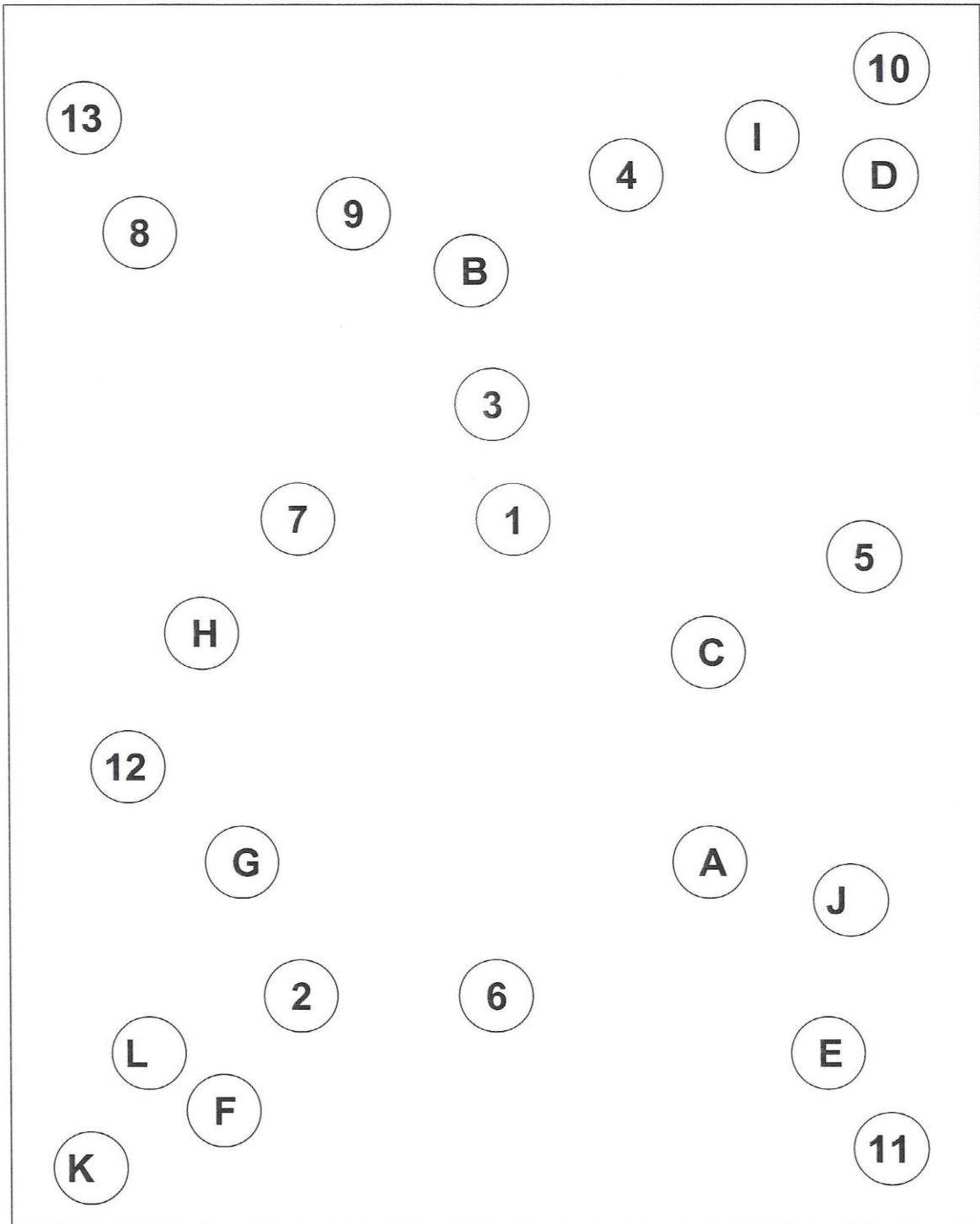
***Trail making test (test del rastreo) parte A***



**ANEXO XIII. TEST DE RASTREO TRAIL MAKING, PARTE B (REITAN & WOLFSON, 1985).**

***Trail making test (test del rastreo) parte B***





## ANEXO XIV. SUBTEST DEL MAPA DEL ZOO DEL BADS (WILSON, 1996).

### TEST DEL ZOO Versión 1

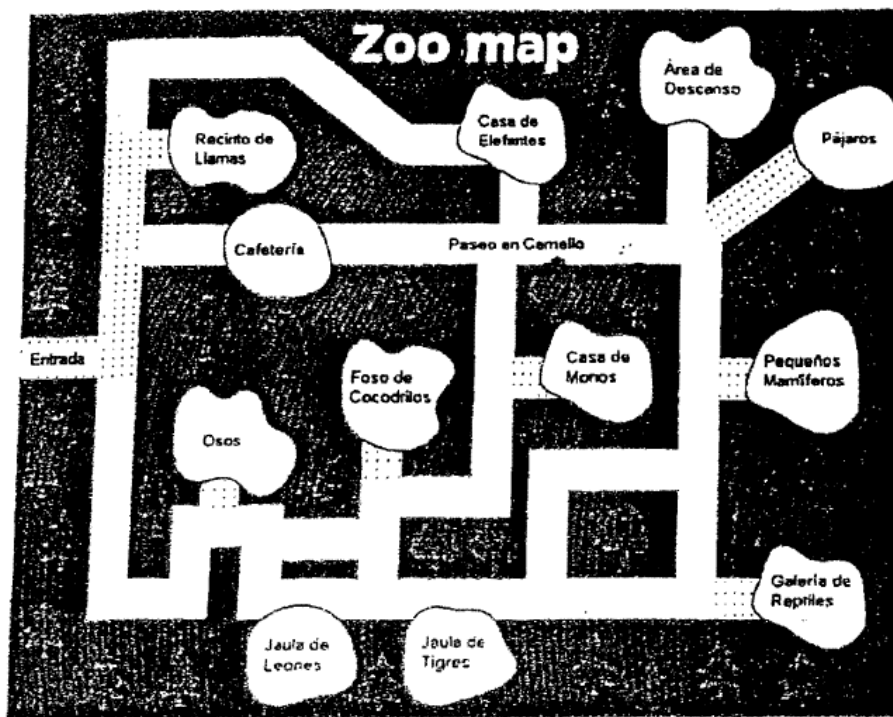
#### Reglas

Imagina que estás visitando un zoo.  
Tu tarea es planificar una ruta para visitar los siguientes puntos (no necesariamente en este orden):

- La casa de los elefantes
- La jaula de los leones
- El recinto de las llamas
- La cafetería
- Los osos
- La exposición de pájaros

Cuando planifiques la ruta tienes que seguir las siguientes normas:

- Comenzar en la entrada y terminar en el área de descanso
- Puedes usar los caminos sombreados tantas veces como quieras, pero los que están sin sombrar sólo los puedes usar una vez.
- Puedes hacer sólo un paseo en camello.



## TEST DEL ZOO Versión 2

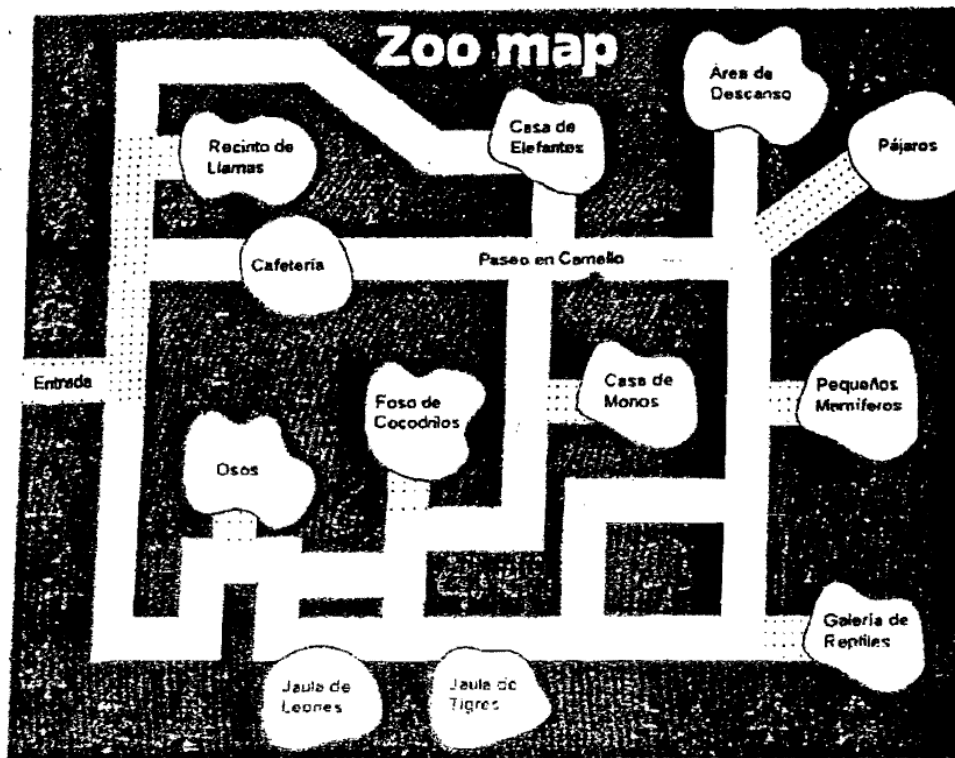
### Reglas

Imagina que estás visitando un zoo.  
Tu tarea es visitar los siguientes puntos  
en el orden en que se indica:

1. Desde la entrada visita el recinto de las llamas
2. Del recinto de las llamas visita la casa de elefantes
3. Después de visitar a los elefantes vete a la cafetería por refrescos
4. Desde la cafetería ve a ver a los osos
5. Visita a los leones después de los osos
6. Desde los leones haz tu propio camino a la exposición de pájaros
7. Finalmente, termina tu visita en el área de descanso

Cuando planifiques la ruta tienes que seguir las siguientes normas:

- Comenzar en la entrada y terminar en el área de descanso
- Puedes usar los caminos sombreados tantas veces como quieras, pero los que están sin sombreado sólo los puedes usar una vez.
- Puedes hacer sólo un paseo en camello.





**ANEXO XV. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)****CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA**

Estamos interesados en saber acerca de su hábito de actividad física. Para ello, este cuestionario incluye una serie de preguntas referentes a la actividad física realizada en los últimos 7 días.

Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín/huerta y en casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre. Las actividades se clasifican en vigorosas y moderadas. Actividades vigorosas son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hacen respirar algo más fuerte que lo normal.

**PARTE 1: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON EL TRABAJO**

La primera sección se refiere a la actividad física laboral. Esto incluye trabajos con salario, agrícola, trabajo voluntario, clases, y cualquier otra clase de trabajo sin salario que usted hizo fuera de su casa. No incluya trabajos domésticos tales como limpiar la casa, trabajar en el jardín, mantenimiento general, y el cuidado de su familia. Estas actividades serán preguntadas en la PARTE 3.

1. ¿Tiene usted actualmente un trabajo o hace algún trabajo sin salario fuera de su casa?

Sí

No Pase a la PARTE 2

2. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó usted actividades físicas vigorosas, durante al menos 10 minutos continuos como levantar objetos pesados, excavar, construcción pesada o subir escaleras de forma continuada, como parte de su trabajo? (sólo trabajos relacionados con la construcción, bomberos, etc.).

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa relacionada con el trabajo Pase a la pregunta 4

3. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas vigorosas como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ minutos por día

4. Nuevamente, durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, como cargar cosas ligeras como parte de su trabajo? (Trabajos repetitivos de manipulación de cargas, trabajos de mecánico, trabajos de repartidores). Por favor, no incluya caminar, que se recogerá en la pregunta 6.

\_\_\_\_\_ días por semana

No actividad física moderada relacionada con el trabajo Pase a la pregunta 6

5. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ minutos por día

6. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó usted durante al menos 10 minutos continuos como parte de su trabajo? Por favor, no incluya ninguna caminata que usted hizo para desplazarse de o a su trabajo, ya que se recogerá en la PARTE 2.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna caminata relacionada con trabajo Pase a la PARTE 2

7. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos caminó como parte de su trabajo?

\_\_\_\_\_ minutos por día

PARTE 2: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON TRANSPORTE

Ahora le voy a preguntar sobre la forma en la que se desplazó de un sitio a otro durante los últimos 7 días, esto es, los desplazamientos al trabajo, a hacer la compra, al cine, etc.

8. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días viajó en un vehículo de motor (tren, autobús, coche, moto)?  
\_\_\_\_\_ días por semana

No viajó en vehículo de motor Pase a la pregunta 10

9. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos anduvo en un vehículo de motor?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

10. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días montó usted en bicicleta, durante al menos 10 minutos continuos, para ir de un lugar a otro? Por favor, no incluya bicicleta estática, ni spinning, ya que se recogerá en la pregunta 22.

\_\_\_\_\_ días por semana

No montó en bicicleta de un sitio a otro Pase a la pregunta 12

11. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos montó en bicicleta para desplazarse de un lugar a otro?

\_\_\_\_\_ minutos por día

12. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó usted durante al menos 10 minutos continuos para ir de un sitio a otro? Por favor, no incluya caminatas, como salir a dar un paseo o ir al monte, ya que se recogerán como actividades de ocio en la PARTE 4.

\_\_\_\_\_ días por semana

No caminatas de un sitio a otro Pase a la PARTE 3

13. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos caminó para desplazarse de un lugar a otro?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA Y CUIDADO DE LA FAMILIA

A continuación le voy a preguntar acerca de las actividades domésticas que realizó en su casa, terraza, jardín, etc.

14. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó actividades físicas vigorosas durante al menos 10 minutos continuos, como levantar objetos pesados, cortar madera o excavar en el jardín de su casa? (trabajos duros, propios de caserío).

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa en el jardín o patio Pase a la pregunta 16

15. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas vigorosas en el jardín?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

16. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, tales como cargar objetos livianos, barrer, lavar ventanas y rastrillar en el jardín o terraza?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada en el jardín o patio Pase a la pregunta 18

17. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas en el jardín?  
\_\_\_\_\_ minutos por día

18. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, tales como cargar objetos livianos, lavar ventanas, estregar pisos y barrer dentro

de su casa? Por favor, incluya el tiempo de trabajo de ama de casa, pero no incluya actividades como planchar o cocinar.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada dentro de la casa Pase a la PARTE 4

19. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas dentro de su casa? \_\_\_\_\_ minutos por día

#### PARTE 4: ACTIVIDADES FÍSICAS DE RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE

La siguiente sección se refiere a las actividades físicas que realizó en su tiempo de ocio, sin incluir ninguna que ya haya mencionado.

20. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó/anduvo durante al menos 10 minutos continuos como parte de su tiempo libre (paseos, ir al monte, golf, etc.)? Sin incluir lo mencionado hasta ahora.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna caminata en tiempo libre Pase a la pregunta 22

21. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos caminó como parte de su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ minutos por día

22. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas vigorosas durante al menos 10 minutos continuos, tales como aeróbicos, correr, pedalear rápido en bicicleta, pala o nadar rápido en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa en tiempo libre Pase a la pregunta 24

23. Cada uno de esos días, ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas vigorosas como parte de su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ minutos por día

24. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas durante al menos 10 minutos continuos, tales como pedalear en bicicleta a paso regular, piscina de mantenimiento, yoga, pilates, gimnasia de mantenimiento o musculación, en su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada en tiempo libre

25. Cada uno de esos días ¿durante cuántos minutos realizó actividades físicas moderadas como parte de su tiempo libre?

\_\_\_\_\_ minutos por día

#### PARTE 5: TIEMPO DEDICADO A ESTAR SENTADO(A)

Las últimas preguntas se refieren al tiempo que usted permanece sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto incluye tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando la televisión. No incluya el tiempo que permanece sentado(a) en un vehículo de motor que ya haya mencionado anteriormente.

26. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permaneció sentado(a) en un día en la semana?

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

27. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permaneció sentado(a) en un día del fin de semana?

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

## ANEXO XVI. TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla A1. Comparación de los índices cognitivos según la historia familiar y el genotipo APOE.

Índice	APOE4- & HF- (n=33)	APOE4+ & HF- (n=5)	APOE4- & HF+ (n=180)	APOE4+ & HF+ (n=70)	F/Chi <sup>2</sup>	p
Memoria global	0.31 (0.55)	0,39 (0,46)	0,27 (0,59)	0.38 (0.65)	0.637	.592
Memoria a corto plazo	0.18 (0.63)	0,11 (0,77)	0,12 (0,65)	0.20 (0.71)	0.290	.833
Memoria a largo plazo <sup>a</sup>	0.53 (0.01-1.01)	0,82 (0,34-0,90)	0,55 (-0,04-0,98)	0.70 (-0.02-1.19)	0.762	.858
<b>Percepción/construcción</b>	<b>-0.08 (0.78)</b>	<b>0,21 (0,62)</b>	<b>-0,11 (0,82)</b>	<b>0.24 (0.63)</b>	<b>3.696</b>	<b>.012<sup>b</sup></b>
Lenguaje	0.32 (0.64)	0,73 (1,17)	0,53 (0,74)	0.73 (0.85)	2.471	.062
Velocidad procesamiento	0.50 (0.47)	0,66 (0,57)	0,40 (0,58)	0.51 (0.51)	1.043	.374
Función ejecutiva <sup>a</sup>	4-0.05 (-0.32-0.24)	0,04 (0,02-0,24)	0,02 (-0,31-0,33)	0.06 (0.30-0.45)	1.280	.734

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. Chi<sup>2</sup> corresponde al test Kruskal-Wallis, *F* corresponde a ANOVA. Si *p* < .05, el valor se muestra resaltado en negrita. APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia, HF- = sin antecedente familiar de demencia; percepción/contrucc. = percepción y construcción; procesam. = procesamiento.

<sup>a</sup>Variable no paramétrica. <sup>b</sup>Análisis post hoc (Bonferroni) la diferencia es significativa entre el grupo APOE4-/HF+ y APOE4+/HF+, *p* = .008

Tabla A2. Comparación las puntuaciones brutas según la historia familiar y el genotipo APOE

Prueba	APOE4- & HF- (n=33)	APOE4+ & HF- (n=5)	APOE4- & HF+ (n=180)	APOE4+ & HF+ (n=70)	F/Chi <sup>2</sup>	p
<i>Memoria</i>						
TAM	48.00 (44.00-49.00)	46,00 (45,00-48,00)	46,00 (43,00-48,00)	47.00 (45.00-48.00)	3.291	.349
FCSRT-inm libre	29.00 (26.00-31.00)	25,00 (24,00-30,00)	29,00 (24,50-34,00)	30.00 (37.00-34.00)	2.550	.466
FCSRT-inm total	46.00 (43.00-47.00)	41,00 (39,00-46,00)	45,00 (42,50-47,00)	45.50 (43.00-47.00)	2.667	.446
FCSRT-dem libre	12.00 (11.00-13.00)	13,00 (12,00-14,00)	12,00 (10,00-14,00)	13.00 (11.00-14.00)	4.589	.204
FCSRT-dem total	16.00 (15.00-16.00)	16,00 (15,00-16,00)	16,00 (15,00-16,00)	16.00 (15.00-16.00)	1.134	.769
FCR-CP <sup>a</sup>	18.17 (6.24)	16.80 (5.35)	17.99 (5.89)	18.19 (5.67)	1.000	.960
FCR-LP <sup>a</sup>	18.03 (5.76)	16.30 (6.45)	17.54 (6.05)	18.29 (5.55)	0.392	.759
<i>Percepción y construcción</i>						
FCR- copia	33.00 (31.00-35.00)	35,00 (33,00-36,00)	33,00 (30,00-35,00)	34.00 (32.00-35.00)	3.773	.287
<b>15-O</b>	<b>13.00 (12.00-14.00)</b>	<b>13,00 (13,00-13,00)</b>	<b>13,00 (12,00-14,00)</b>	<b>14.00 (13.00-15.00)</b>	<b>8.990</b>	<b>.026<sup>b</sup></b>
TOL	26.00 (23.00-29.00)	28,00 (23,00-28,00)	26,00 (23,00-28,00)	27.00 (24.00-29.00)	4.392	.222
<i>Lenguaje</i>						
Denom.	55.00 (53.00-57.00)	56,00 (54,00-56,00)	56,00 (53,00-58,00)	57.00 (53.00-58.00)	3.315	.346
FVs	23.03 (5.80)	19,00 (18,00-24,00)	24,00 (20,00-28,00)	26.10 (7.77)	6.948	.074
<i>Velocidad de procesamiento</i>						
CN	71.21 (16.48)	59,00 (54,00-62,00)	72,00 (55,00-80,00)	72.50 (18.07)	6.446	.092
TMT-A	32.00 (25.00-39.00)	34,00 (32,00-34,00)	33,00 (26,00-41,00)	30.00 (24.00-39.00)	3.834	.280

(continuación)

Tabla A2. Comparación las puntuaciones brutas según la historia familiar y el genotipo APOE (continuación)

Prueba	APOE4- & HF- (n=33)	APOE4+ & HF- (n=5)	APOE4- & HF+ (n=180)	APOE4+ & HF+ (n=70)	F/Chi <sup>2</sup>	p
<i>Atención y función ejecutiva</i>						
Span dir	6.00 (5.00-7.00)	6,00 (6,00-7,00)	6,00 (5,50-7,00)	6.00 (6.00-7.00)	1.693	.639
Span inv	5.00 (4.00-5.00)	4,00 (4,00-5,00)	5,00 (4,00-5,00)	5.00 (4.00-5.00)	4.343	.227
Let y num	10.00 (9.00-11.00)	10,00 (9,00-11,00)	10,00 (9,00-12,00)	11.00 (9.00-12.00)	0.581	.901
TMT-B	64.00 (53.00-74.00)	71,00 (43,00-74,00)	65,00 (53,00-88,50)	63.00 (51.00-92.00)	1.835	.607
Stroop intrf	-4.20 (-10.09-2.88)	-3,55 (-3,70--2,08)	-0,77 (-5,87-4,20)	-1.53 (-6.59-4.31)	2.953	.399
FVf	17.48 (4.30)	14,00 (14,00-15,00)	18,00 (15,00-21,00)	19.04 (5.35)	9.061	.068
Zoo-v1	3.00 (1.00-5.00)	1,00 (0,00-2,00)	2,00 (1,00-7,00)	3.00 (1.00-8.00)	6.056	.109
Zoo-v2	11.00 (8.00-12.00)	8,00 (8,00-9,00)	10,00 (8,00-14,50)	11.00 (8.00-16.00)	5.671	.129

*Nota:* Mediana (rango IQ) de las variables no paramétricas, media (desviación estándar) de las paramétricas. Chi<sup>2</sup> corresponde al test Kruskal-Wallis, F corresponde a ANOVA. APOE4+ = portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; APOE4- = no portador del alelo ε4 de la Apolipoproteína E; HF+ = con antecedente familiar de demencia; HF- = sin antecedente familiar de demencia; TAM = Test de Alteración de la Memoria; FCSRT = Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado de Buschke; inm libre = recuerdo inmediato libre, inm total = recuerdo inmediato total (libre + facilitado), dem libre = recuerdo demorado libre, dem total = recuerdo demorado total (libre + facilitado); FCR = figura Compleja de Rey, CP = recuerdo a corto plazo, LP = recuerdo a largo plazo; 15-O = test de 15 objetos; TOL = test de orientación de líneas; Denom. = subtest de denominación de TBDA; FVs = fluencia verbal semántica; CN = clave de números; TMT-A = Trail Making Test parte A; dir = directo; inv = inverso; Let y num = letras y números; TMT-B = Trail Making Test parte B; Stroop intrf = índice de interferencia de Stroop; FVf = fluencia verbal fonética; Zoo-v1 = subtest del mapa del zoo versión 1; Zoo-v2 = subtest de mapa del zoo versión 2. Si p < .05, el valor se muestra resaltado en negrita.

<sup>a</sup>Variable paramétrica. <sup>b</sup>Análisis post hoc (Bonferroni) la diferencia es significativa entre el grupo APOE4-/HF+ y APOE4+/HF+, p = .017

**ANEXO XVII. ARTÍCULO CIENTÍFICO DEL PRESENTE TRABAJO DE TESIS.**

Fruto del presente trabajo de investigación se ha publicado el siguiente artículo científico:

Ecay-Torres, M., Estanga, A., Tainta, M., Izagirre, A., Garcia-Sebastian, M., Villanua, J., Clerigue, M., Iriondo, A., Urreta, I., Arrospide, A., Diaz-Mardomingo, C., Kivipelto, M., Martinez-Lage, P. **Increased CAIDE dementia risk, cognition, CSF biomarkers and vascular burden in healthy adults.** *Neurology*. In Press. Abril 2018