ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Miguel Ángel
Rivas Fernández

Tesis doctoral

Identificación de correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la memoria episódica en el deterioro cognitivo ligero

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Neurociencia y Psicología Clínica

TESIS DE DOCTORADO

IDENTIFICACIÓN DE CORRELATOS NEUROANATÓMICOS Y NEUROFUNCIONALES DE LA MEMORIA EPISÓDICA EN EL DETERIORO COGNITIVO LIGERO

Miguel Ángel Rivas Fernández

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2022

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

D./Dña. **Miguel Ángel Rivas Fernández**

Título da tese: **Identificación de correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la memoria episódica en el deterioro cognitivo ligero**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela**,** 5 de julio de 2022

Fdo. Miguel Ángel Rivas Fernández

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Identificación de correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la memoria episódica en el deterioro cognitivo ligero

Dª. Mónica Lindín Novo
D. Santiago Galdo Álvarez

INFORMA/N:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Miguel Ángel Rivas Fernández, bajo nuestra dirección/tutorización, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declaramos también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Compendio de publicaciones, en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 5 de julio de 2022

Fdo. Mónica Lindín Novo

Fdo. Santiago Galdo Álvarez

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DE LA TUTORA DE LA TESIS

Dña. **Mónica Lindín Novo**

En condición de: **Tutora**

Título de la tesis: **Identificación de correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de la memoria episódica en el deterioro cognitivo ligero.**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. **Miguel Ángel Rivas Fernández**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directora/tutora de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 5 de julio de 2022

Fdo. Mónica Lindín Novo

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mi familia,
especialmente a mi tía Isabel, siempre guardaré un gran recuerdo de ti.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

“Todo en la vida es memoria, salvo el delgado filo del presente”
Michael Gazzaniga.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no sería posible sin la implicación y el apoyo de muchas personas que me han rodeado durante los últimos años. En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis dos directores de tesis, Mónica Lindín y Santiago Galdo.

Muchísimas gracias Mónica, más allá de todas tus enseñanzas y de las excelentes contribuciones que has hecho en todo este trabajo, me gustaría agradecer la amabilidad, cercanía, entrega y buena disposición que siempre muestras a todas las personas que trabajamos contigo. He aprendido mucho contigo estos años y estas aportaciones a mi persona como profesional no tienen precio.

Muchísimas gracias Santi, no hay palabras suficientes para agradecer la paciencia que has mostrado al recibir tantas llamadas y mensajes para hacer avanzar esta tesis. Una breve conversación contigo es suficiente para aportar optimismo y soluciones a muchas de las dificultades que se nos han presentado durante estos años. Muchas gracias por las brillantes aportaciones que has hecho a esta tesis. Sin duda, tu experiencia y carácter innovador han sido esenciales para realizar este trabajo. Gracias también por los enriquecedores y divertidos *midnight meetings* que tuvimos en tiempos de pandemia.

Muchas gracias también a Fernando Díaz y Monserrat Zurrón por haberme dado la oportunidad de trabajar en este proyecto dentro de este grupo de investigación. Vuestra experiencia también ha sido imprescindible para mejorar este trabajo y hacerme crecer profesionalmente.

También quiero hacer una mención especial a todas las personas que han trabajado conmigo durante estos años en el laboratorio: Uxía, Kenia, Alba, Susana, Benxa, Sara, Rocío Ferreira y Rocío Martínez. Gracias de corazón por haberme enseñado tantas cosas estos años y también por haber compartido tantos ratos agradables y divertidos juntos. ¡Os deseo un futuro plagado de éxitos allá donde estéis! También les deseo lo mejor a los compañeros de doctorado con los que me he encontrado estos años, especialmente a Laura y Rubén por haberme dado tan buenos consejos durante su etapa pre y postdoctoral. Gracias también a Pamela por mostrar siempre un apoyo incondicional durante estos años desde distintos puntos Europa. Tardaré mucho en volver a conocer a alguien que viva tan apasionadamente la ciencia y su divulgación. Mucha suerte en tu proyecto *Pamdemia Científica*.

A lo largo de estos años, he tenido la suerte de realizar estancias de investigación con excelentes profesionales de la Neurociencia de los que he aprendido mucho: Adriana Sampaio (Laboratorio de Neurociencia Psicologica, Universidade do Minho), José Luis Cantero y Mercedes Atienza (Laboratorio de Neurociencia Funcional, Universidad Pablo Olavide) y Javier González Rosa (Grupo de Psicofisiología y Neuroimagen, Instituto INiBICA). Gracias por todo, vuestra colaboración en estas estancias de investigación ha sido crucial para mejorar esta tesis y ampliar mis conocimientos durante estos años. En este sentido, también me gustaría darle las gracias a Marina Fernández Álvarez (Universidad Pablo Olavide) por enseñarme, junto con otros miembros del Laboratorio de Neurociencia Funcional, los excelentes procedimientos de control de calidad en datos de resonancia magnética nuclear. Muchas gracias también a Diego (Universidade do Minho) y a Álvaro Javier (Instituto INiBICA) por haber amenizado las estancias en Braga y Cádiz.

Quiero agradecer también el apoyo de todos mis amigos de Pontevedra. Empiezo por mis amigos de "La Mandanga", gracias por preguntarme 50.000 veces cuándo voy a depositar la tesis y también por todos los inolvidables momentos que hemos compartido juntos durante tantos años, sois unos fenómenos. Gracias también al grupo de amigos de pádel y de Surfing Salnés por todas esas tardes de desconexión que he tenido con vosotros

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

en la etapa final de esta tesis. Muchas gracias también a Luis y a Ainhoa por haberme introducido en el mundo de la investigación allá por 2015 cuando hice mis prácticas de máster en la Asociación Española Contra el Cáncer.

Indudablemente, este trabajo no sería posible sin el cariño y el apoyo incondicional de mis padres y hermanos. Gracias por vuestra paciencia y por todo lo que hemos compartido juntos. Por último, no me perdonaría terminar estos agradecimientos sin darle las gracias a mi tía Isabel, siempre recordaré todos los ratos divertidos que pasamos juntos y el cariño que me ha dado. A pesar de las desafortunadas circunstancias, nunca dejó de transmitirme la ilusión que le hacía saber que este trabajo iba a cerrarse algún día. El apoyo de mis padres y hermanos, y las palabras de ánimo que tantas veces me dijo mi tía Isabel ha sido, sin duda, el impulso más grande que he tenido para terminar esta tesis. Pues aquí está, dedicada a vosotros con todo mi cariño. Nunca os olvidaré.

¡Muchas gracias!

Miguel Ángel Rivas Fernández

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FINANCIACIÓN

Esta Tesis Doctoral está formada por estudios que forman parte de un proyecto de investigación, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España (referencia PSI2017-89389-C2-R PID2020-114521RB-C21/C22), cuyos investigadores principales son el doctor Fernando Díaz Fernández y la doctora Montserrat Zurrón Ocio. Adicionalmente, el proyecto de investigación ha contado con financiación de la Xunta de Galicia, Axudas para a Consolidación e Estruturación de Unidades de Investigación Competitivas do Sistema Universitario de Galicia: GRC (GI-1807-USC, Referencias: ED431-2017/27, ED431C-2021/04 con fondos FEDER).

CONFLICTO DE INTERÉS

No hay ningún conflicto de interés por parte de Miguel Ángel Rivas Fernández.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a la capacidad cognitiva y la independencia funcional en las actividades de la vida diaria. Uno de los sistemas neurocognitivos más afectados en la EA es la memoria episódica (ME), definida como la capacidad de recuperar experiencias del pasado contextualizadas en espacio y tiempo. Los déficits en ME se acompañan de otros síntomas clínicos y cambios neuropatológicos que están estandarizados en diversos sistemas de diagnóstico.

Dentro del continuo de la EA, el deterioro cognitivo ligero (DCL) es considerado un estadio prodrómico, con deterioro cognitivo objetivo y preservación de las actividades diarias. Estudios con resonancia magnética nuclear estructural (RMNe) y funcional (RMNf) han demostrado que las personas con DCL muestran cambios neurofuncionales y neuroanatómicos en regiones cerebrales relacionadas con la ME, especialmente vulnerables en la EA. Además, se ha propuesto el esquema AT(N), un sistema de diagnóstico en el que la EA se define como una entidad biológica en base a la presencia de niveles normales o anormales de tres biomarcadores: la proteína beta amiloide, la proteína tau fosforilada y la neurodegeneración cerebral. Este esquema pretende cuantificar los cambios neuropatológicos de la EA a lo largo de un continuo, con fases preclínicas y prodrómicas previas a la demencia.

La evidencia actual sobre los cambios neurofuncionales relacionados con la ME en el DCL no es concluyente, observándose patrones de hiperactividad, hipoactividad o ambos a la vez. Un factor que podría explicar estas inconsistencias es la evaluación de muestras heterogéneas que incluyen diferentes subtipos de DCL.

Por otra parte, la evidencia también sugiere que las personas con DCL muestran un patrón de cambios neuroanatómicos consonante con el observado en pacientes con demencia debida a la EA, es decir, localizado en áreas implicadas en la ME, como áreas del lóbulo temporal medial (LTM) y regiones parietales posteriores y frontales. Sin embargo, pocos estudios han evaluado los cambios neuroanatómicos que presentan personas con DCL y con un perfil AT(N) concreto y, además, han empleado índices globales de neurodegeneración cerebral espacialmente poco precisos.

La presente Tesis Doctoral pretende aportar nuevas evidencias sobre los correlatos neurofuncionales y neuroanatómicos de la ME en el DCL, identificando los primeros en adultos con DCL amnésico unidominio y los segundos en adultos con DCL en función de su perfil AT(N) y empleando índices espacialmente más precisos. Para ello, se realizaron tres estudios.

En el Estudio 1, se diseñó y validó una tarea de ME, utilizando la técnica de potenciales evocados y el método de estimación de fuentes neurales eLORETA en una muestra con jóvenes universitarios. La tarea validada fue posteriormente adaptada en un segundo estudio, para su uso en adultos con DCL y adultos cognitivamente sanos. En este segundo estudio, se utilizó la técnica de RMNf para evaluar los cambios que muestran adultos con DCL amnésico unidominio, respecto a adultos cognitivamente sanos, en la actividad cerebral relacionada con la recuperación exitosa en ME. Finalmente, en el Estudio 3, se evaluaron las diferencias neuroanatómicas entre adultos con DCL y diferente perfil AT(N).

En el Estudio 2, se observó que el DCL amnésico unidominio se caracteriza por un declive significativo del rendimiento en la recuperación de información y una hipoactivación en precúneo y giro cingulado medio, del hemisferio izquierdo, regiones asociadas a los mecanismos de recuperación de ítems aprendidos. Ambas regiones cerebrales discriminaron ambos grupos con una sensibilidad y especificidad superiores a 0.7.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

En consonancia, en el Estudio 3 se observó que los adultos con DCL y perfil A+T+(N)+ mostraron un peor rendimiento en la ME, evaluada mediante pruebas neuropsicológicas, respecto a adultos con DCL y perfil A-T-(N)-, junto con decremento en el volumen cerebral y espesor cortical de distintas regiones cerebrales, incluyendo áreas del LTM, frontales, parietales y temporales laterales, de acuerdo con el patrón neuropatológico de la EA descrito por Braak y Braak (1991). Sin embargo, no se encontró una correspondencia de este patrón de afectación neuroanatómica y el estado clínico de los adultos con DCL.

En conclusión, los resultados derivados de esta investigación ponen de manifiesto que las inconsistencias entre estudios previos podrían controlarse mediante la evaluación de muestras con DCL más homogéneas, la consideración de biomarcadores AT(N) y el uso de técnicas de neuroimagen para detectar, en personas con DCL, cambios sutiles que afectan a la integridad estructural y al funcionamiento de regiones cerebrales vinculadas con la ME.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMO

A enfermidade de Alzheimer (EA) é unha enfermidade neurodexenerativa que afecta a capacidade cognitiva e a independencia funcional nas actividades da vida diaria. Un dos sistemas neurocognitivos máis afectados na EA é a memoria episódica (ME), definida como a capacidade de recuperar experiencias pasadas contextualizadas no espazo e no tempo. Os déficits de ME van acompañados doutros síntomas clínicos e cambios neuropatolóxicos que están estandarizados en varios sistemas de diagnóstico.

Dentro do continuo da EA, o deterioro cognitivo lixeiro (DCL) considérase unha etapa prodrómica, con deterioro cognitivo obxectivo e preservación das actividades diarias. Estudos con resonancia magnética nuclear estrutural (RMNe) e funcional (RMNf) demostraron que as persoas con DCL mostran cambios neurofuncionais e neuroanatómicos nas rexións cerebrais relacionadas coa ME, que son especialmente vulnerables na EA. Ademais, propúxose recentemente o esquema AT(N), un sistema de diagnóstico no que a ME defínese como unha entidade biolóxica baseada na presenza de niveis normais ou anormais de tres biomarcadores: proteína beta amiloide, proteína tau fosforilada e neurodexeneración cerebral. Este esquema pretende cuantificar os cambios neuropatolóxicos na EA ao longo dun continuo, con fases preclínicas e prodrómicas previas á demencia.

A evidencia actual sobre os cambios neurofuncionais relacionados coa ME no DCL non é concluínte, xa que se observan patróns de hiperactividade, hipoactividade ou ambos ao mesmo tempo. Un factor que podería explicar estas inconsistencias é a avaliación de mostras heteroxéneas que inclúen diferentes subtipos de DCL.

Por outra banda, a evidencia tamén suxire que as persoas con DCL mostran un patrón de cambios neuroanatómicos consistentes co observado en pacientes con demencia debida á EA, é dicir, localizados en áreas implicadas na ME, como áreas do lóbulo temporal medial (LTM) e as rexións parietais posteriores e frontais. Porén, poucos estudos avaliaron os cambios neuroanatómicos que presentan as persoas con DCL e cun perfil AT(N) específico e, ademais, utilizaron índices globais de neurodexeneración cerebral espacialmente pouco precisos.

Esta Tese de Doutoramento ten como obxectivo proporcionar novas evidencias sobre os correlatos neurofuncionais e neuroanatómicos da ME no DCL, identificando os primeiros en adultos con DCL amnésico unidominio e os segundos en adultos con DCL en función do seu perfil AT(N) e utilizando índices espacialmente máis precisos. Para iso realizáronse tres estudos.

No Estudo 1 deseñouse e validouse unha tarefa de ME, utilizando a técnica de potenciais evocados e o método de estimación da fontes neuronais eLORETA nunha mostra de estudantes universitarios. A tarefa validada adaptouse posteriormente para o um segundo estudo en adultos con DCL e adultos cognitivamente sans. Neste segundo estudo, utilizouse a técnica de RMNf para avaliar os cambios mostrados por adultos con DCL amnésico unidominio, en comparación con adultos cognitivamente sans, na actividade cerebral relacionada coa recuperación exitosa en ME. Finalmente, no Estudo 3, avaliáronse as diferenzas neuroanatómicas entre adultos con DCL e diferentes perfís AT(N).

No Estudo 2, observouse que o DCL amnésico unidominio caracterízase por un descenso significativo do rendemento na recuperación de información e a hipoactivación no precúneo e no xiro cingulado medio, do hemisferio esquerdo, rexións asociadas aos mecanismos de recuperación dos ítems aprendidos. Ambas rexións cerebrais discriminaron ambos grupos cunha sensibilidade e especificidade superiores a 0.7. En consonancia con isto, no Estudo 3 observouse que os adultos con DCL e perfil A+T+(N)+

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

mostraron un peor rendemento na ME, avaliada mediante probas neuropsicolóxicas, en comparación cos adultos con DCL e cun perfil A-T-(N)-, xunto cunha diminución no volume cerebral e no grosor cortical de diferentes rexións cerebrais, incluíndo áreas do LTM, frontais, parietais e temporais laterais, consistentes co patrón neuropatolóxico da EA descrito por Braak e Braak (1991). Non obstante, non se atopou ningunha correspondencia entre este patrón de afectación neuroanatómica e o estado clínico dos adultos con DCL.

En conclusión, os resultados derivados desta investigación mostran que as inconsistencias entre estudos anteriores poderían controlarse mediante a avaliación de mostras de DCL máis homoxéneas, a consideración de biomarcadores AT(N) e o uso de técnicas de neuroimaxe para detectar, en persoas con DCL, cambios sutís que afectan á integridade estrutural e ao funcionamento das rexións cerebrais asociadas á ME.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that affects cognitive ability and functional independence in activities of daily living. One of the neurocognitive systems most affected in AD is episodic memory (EM), defined as the ability to retrieve past experiences contextualized in space and time. Deficits in EM are accompanied by other clinical symptoms and neuropathological changes that are standardized in several diagnostic systems.

Within the AD continuum, mild cognitive impairment (MCI) is considered a prodromal stage, with objective cognitive impairment and preservation of daily activities. Structural (sMRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have shown that people with MCI show neurofunctional and neuroanatomical changes in brain regions related to EM especially vulnerable in AD. In addition, the AT(N) scheme has recently been proposed as a diagnostic system in which AD is defined as a biological entity based on the presence of normal or abnormal levels of three biomarkers: amyloid beta, phosphorylated tau and brain neurodegeneration. This scheme aims to quantify the neuropathological changes of AD along a continuum, with preclinical and prodromal phases prior to dementia.

Current evidence about neurofunctional changes related to EM in MCI is inconclusive, with studies that found brain regions that display patterns of brain hyperactivity, brain hypoactivity, or even both brain activity patterns. One factor that could explain these inconsistencies is the evaluation of heterogeneous samples that include different MCI subtypes.

On the other hand, evidence also suggests that people with MCI show a pattern of neuroanatomical changes similar to that observed in patients with dementia due to AD, i.e., localized in brain regions involved in EM, such as areas of the medial temporal lobe (MTL) and posterior parietal and frontal regions. However, few studies have evaluated the neuroanatomical changes displayed by individuals with MCI and with a specific AT(N) profile and, moreover, using spatially imprecise global indices of brain neurodegeneration.

This Doctoral Thesis aims to provide new evidence about the neurofunctional and neuroanatomical correlates of EM in MCI, identifying the former in adults with single domain amnestic MCI and the latter in adults with MCI according to their AT(N) profile by using spatially more precise indices. To this end, three research studies were conducted.

In Study 1, an EM task was designed and validated using the event-related potentials technique and the eLORETA neural source estimation method in a sample of young university students. The validated task was subsequently adapted for its use in a second study with adults with MCI and cognitively unimpaired adults. In this second study, the fMRI technique was used to assess the changes shown by adults with single domain amnestic MCI, relative to cognitively unimpaired adults, in brain activity related to successful retrieval in EM. Finally, in Study 3, neuroanatomical differences between adults with MCI and different AT(N) profiles were evaluated.

In Study 2, it was observed that single domain amnestic MCI is characterized by a significant decline in information retrieval performance and hypoactivation in the precuneus and midcingulate gyrus of the left hemisphere, regions associated with the retrieval processes. Both brain regions discriminated both groups with a sensitivity and specificity of 0.7. Accordingly, in Study 3 it was observed that adults with MCI and A+T+(N)+ profile showed worse performance in EM, assessed by neuropsychological tests, with respect to adults with MCI and A-T-(N)-profile. This group also showed a

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

decreased brain volume and cortical thickness in different brain regions, including MTL, frontal, parietal and lateral temporal areas, in accordance with the neuropathological pattern of AD described by Braak and Braak (1991). However, no relationship was found between neuroanatomical integrity of each AT(N) profile and the clinical diagnosis.

In conclusion, the results derived from this investigation highlight that inconsistencies between previous studies could be controlled by evaluating more homogeneous MCI samples, considering the inclusion of AT(N) biomarkers and using neuroimaging techniques to detect, in individuals with MCI, subtle changes affecting the structural integrity and functioning of brain regions linked to EM.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

LISTADO DE ABREVIATURAS

- INE: Instituto Nacional de Estadística.
- EA: Enfermedad de Alzheimer.
- Aβ: Beta Amiloide.
- LTM: Lóbulo Temporal Medial.
- APOE: Apolipoproteína E.
- TDS: Teoría de detección de señales.
- EEG: Electroencefalografía.
- PE: Potenciales evocados.
- eLORETA: *Exact low-resolution electromagnetic tomography* (Tomografía Electromagnética Cerebral De Baja Resolución Exacta)
- LPC: *Late Positive Component* (Componente Positivo Tardío).
- LPN: *Late Posterior Negativity* (Negatividad Posterior Tardía).
- RMNe: Resonancia magnética nuclear estructural.
- RMNf: Resonancia magnética nuclear funcional.
- BOLD: blood oxigen level dependent.
- NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Comunicative Disorders and Stroke and the Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
- NIA-AA: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- TEP: Tomografía por emisión de positrones.
- DCL: Deterioro cognitivo ligero.
- IWG: International Working Group.
- LATE: *Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* (Encefalopatía TDP-43 Límbico-Predominante relacionada con la edad).
- FDG: Fluorodesoxiglucosa.
- USC: Universidad de Santiago de Compostela.
- CompAS: Compostela Aging Study.
- ANOVA: Análisis de la varianza.
- TR: Tiempo de reacción.
- CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
- ROC: Curva Característica Operativa del Receptor.
- LINC: Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas.
- IDIS: Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela.
- GDS: *Geriatric Depression Scale* (Escala de Depresión Geriátrica).
- MEG: Magnetoencefalografía.
- DMN: Default Mode Network.
- STAC: *Scaffolding Theory of Aging and Cognition* (Teoría del andamiaje del envejecimiento y la cognición).
- CAMCOG-R: Cambridge Cognitive Assessment – Revised.
- CVLT: California Verbal Learning Test.
- TMT-B: Trail Making Test.
- DCS: Declive cognitivo subjetivo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....27
1.1 Envejecimiento poblacional.....27
1.2 Enfermedad de Alzheimer 27
1.3 Memoria episódica y enfermedad de Alzheimer 28
1.3.1 Técnicas neurocientíficas, memoria episódica y enfermedad de Alzheimer.....30
1.3.1.1 Potenciales Evocados.....30
1.3.1.2 Resonancia Magnética Nuclear Estructural .32
1.3.1.3 Resonancia Magnética Nuclear Funcional...33
1.4 Enfermedad de Alzheimer: diagnóstico y enfoques actuales de estudio 35
1.4.1 Criterios del NIA-AA (2011).....35
1.4.2 Criterios del DSM-5 38
1.4.3 Criterios del NIA-AA (2016, 2018).....40
1.4.4 Recomendaciones del International Working Group...42
1.5 Deterioro cognitivo ligero.....45
1.5.1 Prevalencia y tasas de conversión del DCL hacia la demencia debida a la EA 46
1.5.2 Correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales asociados a la memoria episódica en el DCL.....46
1.6 Justificación de la Tesis Doctoral.....48

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS 51

3. METODOLOGÍA.....55

4. ESTUDIO 1.....61

5. ESTUDIO 2.....79

6. ESTUDIO 3.....93

7. DISCUSIÓN.....107

8. CONCLUSIONES.....117

7. ANEXOS 121
7.1 ANEXO I: Artículos publicados.....121
7.2 ANEXO II: Criterios del NINCDS-ADRDA (1984).....124
7.3 ANEXO III: Aspectos éticos 126

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 127

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

Uno de los cambios demográficos más significativos que está experimentado la sociedad actual es la creciente proporción de personas mayores, especialmente en las sociedades desarrolladas donde hay un aumento de la esperanza de vida y bajas tasas de natalidad (Bloom & Luca, 2016). En el caso de España, las estimaciones del Instituto Nacional de Estadística (INE) revelan que la proporción de personas mayores ha aumentado considerablemente durante los últimos años. En 2020, el 13,6 % de la población tenía entre 65 años y 79 años, frente al 13 % en 2001, lo que supone un aumento de 0,6 puntos porcentuales. Sin embargo, en el caso de las personas con 80 años de edad o más, su cuota era casi del 6 % en 2020, mientras que en 2001 era del 3,7 %, lo que significa que prácticamente se ha duplicado la proporción de personas con esta edad durante ese periodo. Datos del INE indican también que, en España, el Índice de Envejecimiento (definido como el porcentaje que representa la población mayor de 64 años sobre la población menor de 16 años a 1 de enero de un año concreto) era del 106,48 % en 2001 y del 129,11 % en 2021. En el caso de la Comunidad Autónoma de Galicia, este índice también aumentó durante los últimos años; en el año 2001, era del 157,10 % y en 2021 del 207,32 %. Esto es, los datos muestran un claro envejecimiento de la población, si bien, en una sociedad cada vez más longeva, no todas las personas que envejecen lo hacen gozando de una buena salud. En este sentido, la evidencia ha demostrado que una mayor proporción de personas mayores en la sociedad ha derivado lamentablemente en una creciente presencia de enfermedades asociadas al envejecimiento como, por ejemplo, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas (Niccoli & Partridge, 2012).

En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, la prevalencia ha aumentado considerablemente en patologías como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (EA) (Erkkinen et al., 2018; Niccoli & Partridge, 2012). Estas enfermedades tienen un impacto negativo en el cerebro y, por lo tanto, también en la cognición (Murman, 2015). Las estimaciones revelan que, en 2050, habrá 152.8 millones de personas afectadas por algún tipo de demencia en todo el mundo (Nichols et al., 2022). La EA es la causa más común de demencia y se ha convertido en un importante problema de salud pública en nuestra sociedad actual (Kelley et al., 2018).

1.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de memoria y de otras capacidades cognitivas, así como por la pérdida de la capacidad funcional y la independencia en actividades de la vida diaria. Esta enfermedad compromete enormemente la calidad de vida de los pacientes, sus familiares y cuidadores, creando al mismo tiempo un profundo impacto económico en los sistemas sanitarios (Wong, 2020).

La investigación científica sobre la EA nos ha permitido entender cada vez mejor cuáles son los posibles mecanismos neuropatológicos que están detrás de esta enfermedad. Desde el punto de vista bioquímico, los cambios principalmente descritos en la patogenia de la EA engloban la formación de placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares en el cerebro. Mientras que las placas neuríticas se forman debido a la acumulación extracelular anormal de la proteína beta amiloide (Aβ), los ovillos neurofibrilares intracelulares son el resultado de la hiperfosforilación de la proteína tau

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Buerger et al., 2006; Masters et al., 2015). Estos cambios bioquímicos provocan una afectación progresiva de diversas estructuras cerebrales, siguiendo un patrón de distribución espacial concreto. El patrón de distribución espacial de los ovillos neurofibrilares se ha recogido dentro del modelo de estadificación neuropatológica de los cambios relacionados con la EA propuesto por Braak y Braak (1999). Según este modelo, los ovillos neurofibrilares se observan primero en las estructuras del lóbulo temporal medial (LTM), incluyendo la corteza entorrinal y el hipocampo, luego avanzan hacia otras estructuras del LTM y límbicas, y finalmente se extienden hacia regiones neocorticales frontales, parietales y temporales, así como a estructuras subcorticales (Braak & Braak, 1991).

Por lo tanto, la acumulación anormal de la proteína Aβ y de ovillos neurofibrilares son cambios bioquímicos esenciales en la patogenia de la EA. Tal es así que se ha propuesto una *hipótesis de la cascada amiloide* en la que se postula que la acumulación anormal de placas de Aβ, en distintas regiones cerebrales, es el principal desencadenante de una cascada de cambios neuropatológicos que incluyen la hiperfosforilación de la proteína tau, la formación de ovillos neurofibrilares, la disfunción sináptica y la muerte neuronal (Dickson, 1997; Hardy & Higgins, 1992; Selkoe, 1999). Esta hipótesis ha servido como marco de referencia en la investigación sobre la EA durante las últimas décadas, sin embargo, no ha estado libre de cierto escepticismo a raíz de estudios en los que se observó abundante acumulación de Aβ en adultos cognitivamente normales (Mormino & Papp, 2018; Morris et al., 2018), así como por el escaso éxito que han tenido los programas terapéuticos destinados a reducir la presencia de este péptido (Huang et al., 2019). Por lo tanto, esto nos lleva a pensar que, además de la acumulación anormal de Aβ, existen otros factores que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, como por ejemplo los factores genéticos. El principal factor de susceptibilidad genética en la EA es un gen llamado apolipoproteína E (APOE). Este gen APOE codifica tres alelos polimórficos diferentes (ε2, ε3 y ε4), siendo el ε2 el menos común y el ε3 el más frecuente. En el caso del alelo ε4, las estimaciones apuntan a una prevalencia del 15% entre la población cognitivamente normal y de más del 50% entre los pacientes con la EA (Corder et al., 1993). En relación al gen APOE y sus diferentes polimorfismos, la evidencia ha demostrado que los individuos que presentan un alelo ε4 tienen un riesgo de desarrollar la EA entre tres o cuatro veces superior respecto a sus homólogos que no lo presentan (Bertram & Tanzi, 2008; Corder et al., 1993) y el riesgo de desarrollar la enfermedad en presencia de este alelo es elevado entre los 60 y los 70 años (Blacker et al., 1997). Por otra parte, la presencia de una o dos copias del alelo ε2 se ha asociado a un menor riesgo de desarrollar la EA (Corder et al., 1994).

La aparición de los cambios fisiopatológicos asociados a la EA, que se distribuyen anatómicamente siguiendo el modelo de Braak y Braak (1999), tiene como consecuencia una neurodegeneración progresiva que afecta a la estructura y el funcionamiento cerebral asociado a diversos sistemas neurocognitivos. Estos cambios suelen localizarse, primeramente, en estructuras cerebrales funcionalmente vinculadas con la memoria episódica, siendo los déficits en este sistema neurocognitivo uno de los síntomas más relevantes en el diagnóstico de la EA.

1.3 MEMORIA EPISÓDICA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La memoria episódica es un sistema neurocognitivo por el cual podemos recuperar experiencias del pasado contextualizadas en espacio y tiempo (Tulving, 2002). En la memoria episódica están implicados diversos procesos cognitivos. La *codificación* es el proceso de transformación de lo que percibimos, pensamos, o sentimos en "huellas de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

memoria" perdurables. Este proceso incluye, a su vez, dos procesos separados: la *adquisición* y la *consolidación*. La adquisición implica registrar los *inputs* de las memorias sensoriales y someter dicha información a diferentes análisis; la consolidación, por su parte, consiste en un proceso de creación de representaciones o de huellas de memoria cada vez más fuertes. El resultado de la adquisición y la consolidación es el *almacenamiento*, que supone mantener o retener a través del tiempo un registro permanente de tales huellas. Por último, la *recuperación* es el proceso que permite extraer información codificada y almacenada para utilizarla en el momento actual. El proceso de recuperación puede desarrollarse en base a dos procesos: el recuerdo y la familiaridad. El *recuerdo* (*recollection*, en inglés) es un proceso consciente, analítico y controlado en el que se recupera de forma explícita información detallada, como por ejemplo el contexto en el que se produjo un determinado evento; mientras que la *familiaridad* es un proceso de recuperación por el cual somos capaces de identificar algo que hemos percibido anteriormente pero sin ser capaces de recuperar aspectos temporales o espaciales (Ruiz-Vargas, 2010; Schacter et al., 2011; Yonelinas, 2002).

Una cuestión que ha recibido un tratamiento especial por parte de los psicólogos cognitivos en el estudio de la memoria, durante las últimas dos décadas, ha sido la relativa a las relaciones entre el recuerdo y la familiaridad en el reconocimiento de estímulos que han sido presentados previamente. La pregunta de partida planteada por los investigadores fue si en el recuerdo y la familiaridad son procesos de recuperación diferentes o forman parte del mismo proceso. Entre las propuestas planteadas, destacan los *modelos de un solo proceso* (*single-process models* en inglés) y los *modelos de doble proceso* (*dual-process models* en inglés).

Dentro de los *modelos de un solo proceso*, existen los modelos basados en la Teoría de Detección de Señales (TDS) y los modelos de umbral. De acuerdo a los modelos TDS (Gillund & Shiffrin, 1984; Hintzman, 1988; Murdock, 1982), los juicios de reconocimiento son el resultado de una comparación entre una variable continua aleatoria que se conceptualiza como familiaridad y un criterio que establece el individuo. De esta manera, se le asigna a cada ítem un valor de familiaridad concreto que se sitúa a lo largo de un continuo que posibilita juicios de reconocimiento. En este continuo, los ítems nuevos estarán ubicados en la parte más baja del continuo mientras que los ítems estudiados se asignarán a la parte más superior. En el caso de los modelos de umbral, se asume que, durante el reconocimiento, existe la probabilidad de que los ítems que fueron previamente estudiados podrán ser reconocidos si exceden un cierto umbral de memoria (Macmillan & Creelman, 2005). En cambio, los *modelos de proceso dual* (Atkinson & Juola, 1974; Mandler, 1980; para una revisión ver, Yonelinas, 2002) plantean que el recuerdo y la familiaridad son dos procesos de recuperación diferentes.

Existen diversos tipos de tareas experimentales para evaluar los procesos cognitivos implicados en la memoria episódica, como por ejemplo las tareas *Remember/Know*, las tareas de recuerdo libre o con claves y las tareas de reconocimiento viejo/nuevo. De todas ellas, probablemente la más utilizada son las últimas. En este tipo de tareas, a cada sujeto se le presentan una serie de estímulos (ej. palabras, fotografías, etc.) durante una *fase de estudio*, indicándole que debe memorizarlas (codificación). A continuación, y pasado un tiempo que puede ser variable, se le presentan los estímulos de la fase de estudio mezclados con otros estímulos nuevos; en esta *fase de prueba*, el sujeto debe indicar si el estímulo fue presentado durante la fase de estudio (es un estímulo "viejo") o no (es un estímulo "nuevo"), es decir, debe recuperar la información almacenada en la memoria. Además, cabe mencionar que, en algunas tareas de reconocimiento viejo/nuevo también puede requerírsele a los participantes que, además de memorizar (durante la fase de estudio) y recuperar (durante la fase de prueba) los estímulos, memoricen y recuperen

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

detalles contextuales, como por ejemplo su color o su localización en una pantalla. Este tipo de tareas son, comúnmente, denominadas tareas de reconocimiento viejo/nuevo con memoria de la fuente (*source memory tasks* en inglés).

Los procesos de codificación y recuperación que requieren la ejecución de estas tareas experimentales están afectados en la EA. De hecho, las dificultades en codificar y recuperar información almacenada en la memoria episódica es generalmente el primer y más saliente síntoma de la EA. Estos déficits afectan especialmente a la capacidad de recuperar y reconocer tanto información verbal como no verbal (Storandt & Hill, 1989; Wilson et al., 1983). Se ha demostrado que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, los pacientes con demencia debida a la EA pierden información almacenada en la memoria en intervalos temporales más cortos (Hart et al., 1988). La aparición de estos déficits está estrechamente ligada a la aparición de cambios neurodegenerativos que afectan a la estructura y al funcionamiento de regiones cerebrales funcionalmente implicadas en la memoria episódica, como las regiones del LTM (por ejemplo, el hipocampo o la corteza entorrinal), la corteza parietal posterior y la corteza frontal (para una revisión, ver Bayram et al., 2018; Chandra et al., 2019). Además, el avance de la EA genera déficits en otros dominios cognitivos como por ejemplo las funciones ejecutivas, la atención y el lenguaje (para una revisión ver Albert, 2008; Peña-Casanova et al., 2012). Esto es, la expresión de los síntomas clínicos de la EA está estrechamente vinculada a la topografía y progresión neuropatológica de la enfermedad. El estudio de la relación entre los déficits en la memoria episódica y los diversos cambios neuropatológicos que afectan a la estructura y el funcionamiento de las regiones cerebrales, que sustentan los procesos implicados en este sistema neurocognitivo, es posible mediante el uso de diversas técnicas neurocientíficas.

1.3.1 Técnicas neurocientíficas, memoria episódica y enfermedad de Alzheimer

1.3.1.1 Potenciales Evocados

La caracterización temporal de la actividad eléctrica cerebral asociada a los procesos cognitivos implicados en la memoria episódica es posible mediante el uso de técnicas neurocientíficas de elevada resolución temporal, como por ejemplo la electroencefalografía (EEG) o los potenciales evocados (PEs).

La técnica de PEs es una técnica no invasiva, relativamente sencilla de aplicar y de menor coste que otras técnicas. Mediante esta técnica se registran, en el cuero cabelludo, los cambios en el voltaje de la actividad eléctrica del cerebro que ocurren en respuesta a un estímulo físico externo, en asociación con un proceso cognitivo o en preparación de una actividad motora (Kappenman & Luck, 2012). La existencia de sucesos sensoriales, motores o cognitivos desencadena la activación de los grupos neuronales que contribuyen al PE registrado (Nowak et al., 2008). En la técnica de PEs, se requiere una presentación repetida de eventos discretos mientras se registra el EEG. Posteriormente, se realiza un promediado de la señal EEG sincronizada a dichos eventos, para obtener los PEs asociados a los mismos y anular el resto de señal EEG. El trazado de PEs así obtenido está constituido por diversos componentes, que pueden ser caracterizados según su polaridad, amplitud, latencia y distribución topográfica en el cuero cabelludo. Un componente podría definirse como los cambios de voltaje registrados en el cuero cabelludo que representan un proceso neural o un proceso psicológico específico (Kappenman & Luck, 2012). Por lo tanto, un objetivo relevante es describir las relaciones entre los componentes del PEs y procesos cognitivos específicos, como la percepción, la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

clasificación de estímulos, las operaciones de memoria o la selección y activación de una respuesta.

Teniendo en cuenta lo señalado, los PEs resultan una técnica ideal para caracterizar, con una precisión de milisegundos, el curso temporal de inicio y cese de uno o varios procesos cognitivos en curso, mientras un individuo realiza una tarea. Sin embargo, no puede ser considerada una técnica exenta de limitaciones. Desafortunadamente, la resolución espacial de los PEs está limitada por varios factores. Entre ellos, los más destacados son los efectos de distorsión del volumen conductor (flujo de corriente que se produce entre el generador eléctrico y el electrodo de registro), la baja razón señal-ruido y las dificultades inherentes a la identificación de las fuentes neurales de los componentes registrados, mediante electrodos, en el cuero cabelludo, proceso conocido en el ámbito de la psicofisiología como el problema inverso (Pizzagalli, 2009), por lo que sólo es posible indicar dichas fuentes neurales a través de estimaciones. Un método de estimación de fuentes corticales de la actividad EEG que permitiría solventar el problema inverso es la tomografía electromagnética cerebral de baja resolución exacta (eLORETA, por sus siglas en inglés) (Pascual-Marqui, 2007, 2009; Pascual-Marqui et al., 1994). Este método permite caracterizar señales intracraneales con alta resolución temporal, para evaluar no solamente las posibles fuentes generadoras de actividad cerebral asociada a determinados procesos cognitivos, sino también las dinámicas de conectividad funcional asociadas a esos procesos. Por lo tanto, en el estudio de la memoria, el registro de PEs y la estimación de fuentes con eLORETA posibilitaría caracterizar el patrón temporo-espacial de la actividad cerebral asociada a los procesos de codificación y recuperación de información, generados a partir de la activación de redes neuronales distribuidas en la corteza cerebral (Wilding & Ranganath, 2012).

Uno de los procedimientos más habituales para registrar los componentes de PEs, relacionados con el proceso de recuperación en memoria episódica, consiste en solicitar a los participantes en el estudio que realicen una tarea de reconocimiento viejo/nuevo, mientras se registra simultáneamente su actividad EEG. El trazado de PEs registrado ante los estímulos viejos reconocidos correctamente es típicamente más positivo que el trazado de PEs registrado ante los estímulos identificados correctamente como nuevos. Esta diferencia se conoce como "efecto viejo/nuevo" (Friedman & Johnson, 2000) y se considera el correlato neural de los procesos cognitivos implicados en la recuperación de información en memoria episódica. En ambos trazados, se han caracterizado dos componentes: el componente N400 frontal (o FN400) y el componente positivo tardío (LPC, por sus siglas en inglés). FN400 es un componente negativo que se observa en el rango de 300-500 ms postestímulo, con distribución frontal y que ve reducida su amplitud ante estímulos viejos respecto a los estímulos nuevos. Esta diferencia de amplitud se conoce como el efecto viejo/nuevo frontal medio (*mid-frontal old/new effect*) y es considerado un correlato neural de la familiaridad (Curran, 2000; Woodruff et al., 2006; Yu & Rugg, 2010). A continuación, se identifica el LPC, un componente de aparición más tardía (500-800 ms postestímulo), de distribución parietal y que muestra una mayor amplitud ante los estímulos correctamente reconocidos como viejos que ante los estímulos correctamente identificados como nuevos. Esta diferencia de amplitud se conoce como efecto viejo/nuevo parietal (*parietal old/new effect*) y se considera un correlato neural del recuerdo (Macleod & Donaldson, 2017; Wilding et al., 2005; Wilding & Rugg, 1996).

A partir de los 600 ms, se han identificado dos efectos viejo/nuevo más: el efecto viejo/nuevo frontal derecho y el efecto de la negatividad posterior tardía (LPN, por sus siglas en inglés). En el efecto viejo/nuevo frontal derecho (*right frontal old/new effect*), el trazado ante los estímulos viejos es más positivo que el trazado ante los estímulos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

nuevos en localizaciones frontales derechas del cuero cabelludo. La evidencia sugiere que este efecto representa un correlato neural de procesos de monitorización y evaluación que actúan sobre la información recuperada (Cruse & Wilding, 2009). Finalmente, y al contrario que el resto de efectos viejo/nuevo, en el rango de la LPN se observa un voltaje más negativo ante estímulos viejos que ante estímulos nuevos, en localizaciones parieto-occipitales del cuero cabelludo. Este efecto ha sido relacionado no solamente con procesos mnemotécnicos implicados en la reconstrucción de ciertos atributos de eventos o situaciones pasadas, sino también con procesos no mnemotécnicos de monitorización, especialmente necesarios durante la ejecución de tareas altamente demandantes (Mecklinger et al., 2016; Sommer et al., 2018).

La investigación con la técnica de PEs ha demostrado que algunos correlatos de la recuperación en memoria episódica pueden mostrar ciertas modulaciones en pacientes con EA. En particular, algunos estudios han observado que los pacientes con demencia leve asociada a la EA (*mild AD*, en inglés) muestran preservado el correlato neural de la familiaridad (efecto viejo/nuevo frontal medio), pero no el efecto viejo/nuevo parietal asociado al recuerdo (Olichney et al., 2006; Tendolkar et al., 1999).

En suma, la técnica de PEs se muestra como óptima para caracterizar, con buena resolución temporal, la actividad cerebral asociada al procesamiento cognitivo en tareas de memoria episódica. Además, el uso complementario de métodos de estimación de fuentes, como eLORETA, podría ser útil para localizar espacialmente las posibles fuentes generadoras de la actividad cerebral registrada, vinculada a procesos cognitivos concretos.

Previamente a la realización de esta Tesis Doctoral, dos estudios evaluaron el patrón temporo-espacial de la actividad cerebral relacionada con los efectos viejo/nuevo, mediante la utilización de la técnica de PEs y el método LORETA (Alhaj et al., 2006; Kim et al., 2009). En ambos estudios, los participantes realizaron una tarea de reconocimiento viejo/nuevo con memoria de la fuente, en la que se utilizaron palabras como estímulos y el género (mujer/hombre) de la persona que las pronunciaba como la fuente a recordar. Los resultados obtenidos en estos estudios demostraron la implicación de diversas áreas cerebrales asociadas al efecto viejo/nuevo en la recuperación inmediata de la información. Concretamente, en el intervalo de 600-700 ms post-estímulo, se evidenció, de acuerdo con lo esperado, la implicación del hipocampo, el lóbulo parietal inferior, el giro temporal superior y regiones del lóbulo frontal; si bien, el método LORETA ofrece resultados con baja resolución espacial, porque basa sus estimaciones sobre un modelo de cabeza esférico como referencia y utilizando como *input* actividad cerebral que puede estar distorsionada por el cráneo, las meninges y el cuero cabelludo. Una buena alternativa a este método son las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética nuclear estructural (RMNe) y funcional (RMNf). Estas técnicas permiten evaluar, con una precisión milimétrica, cómo es, respectivamente, la estructura y el funcionamiento de las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos (Morita et al., 2016).

1.3.1.2 Resonancia Magnética Nuclear Estructural

La RMNe es una técnica neurocientífica no invasiva que permite evaluar, a través del análisis de datos obtenidos con diferentes tipos de secuencias de RMN, aspectos de la morfología del cerebro, lo que tiene gran relevancia desde el punto de vista clínico. Como ejemplos de la información relevante que aporta esta técnica se encuentran el volumen de sustancia gris o sustancia blanca de alguna región cerebral (Ashburner & Friston, 2000), el grosor cortical (Fischl & Dale, 2000), el volumen y la localización de lesiones en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sustancia blanca cerebral (Bauer et al., 2021) o la detección de cambios microestructurales que afectan a los tractos cerebrales (Alexander et al., 2007). Por lo tanto, la RMNe es una herramienta muy útil para detectar, con alta precisión, los cambios morfológicos sutiles que presenta el cerebro a lo largo del ciclo vital y en poblaciones clínicas, así como también para establecer correlaciones entre determinadas características clínicas y la distribución cambios neuroanatómicos que afectan a la sustancia gris y la sustancia blanca cerebrales.

En el ámbito de la investigación sobre la EA, esta técnica ha sido ampliamente utilizada para localizar los patrones de atrofia cerebral asociados a esta enfermedad (para una revisión ver Bayram et al., 2018; Chandra et al., 2019). Los cambios neurodegenerativos encontrados en los pacientes con EA afectan en gran medida a regiones funcionalmente vinculadas con la memoria episódica. En este sentido, la evidencia ha demostrado convergentemente que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, los pacientes con demencia debida a la EA presentan atrofia en la sustancia gris cerebral de áreas temporales laterales y del LTM (hipocampo, la corteza entorrinal, el giro parahipocampal) (Du et al., 2004; Guo et al., 2010; Li et al., 2011; Pennanen et al., 2004), aunque también se han observado cambios neurodegenerativos en regiones del lóbulo frontal y en áreas parietales posteriores (Duarte et al., 2006; Guo et al., 2010). Por otro lado, la evidencia ha demostrado que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, los pacientes con demencia debida a la EA muestran reducciones del volumen de sustancia blanca cerebral en el giro parahipocampal y en regiones posteriores del cuerpo calloso (Li et al., 2012). Además, consistente con el patrón de distribución y progresión neuropatológica, recogido en el modelo de estadificación de la EA propuesto por Braak y Braak (1991), se ha demostrado que los cambios estructurales relacionados con la EA están primeramente localizados en la corteza entorrinal y el hipocampo y, con el transcurso de la enfermedad, la neurodegeneración se extiende hacia áreas del lóbulo temporal (Li et al., 2011) así como a áreas parietales y frontales (Thompson et al., 2003; Whitwell, 2010).

1.3.1.3 Resonancia Magnética Nuclear Funcional

Como hemos visto, la técnica de RMNe nos permite evaluar las propiedades morfológicas que presentan las estructuras cerebrales. Más allá de este progreso en el conocimiento neuroanatómico, en los últimos años también se ha avanzado en el estudio del funcionamiento cerebral, gracias al avance tecnológico en técnicas de neuroimagen, como la RMNf, y al desarrollo de tareas experimentales, provenientes de la Psicología Cognitiva, adaptadas al contexto de los registros realizados con esa técnica. La RMNf permite estudiar, con alta precisión espacial, cómo es el patrón de actividad de regiones cerebrales funcionalmente vinculadas a determinados procesos cognitivos.

Los estudios con RMNf obtienen información sobre la actividad cerebral basándose en el metabolismo cerebral. La mayoría de estudios con RMNf utilizan la técnica de contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD, *blood oxigen level dependent* en inglés) (Hillman, 2014). El efecto BOLD se basa en la susceptibilidad magnética de la hemoglobina, que actúa como un contraste endógeno que nos permite detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral. A través de la señal BOLD es posible medir los cambios en el nivel de oxigenación de la sangre a lo largo del tiempo, como una señal indirecta de la actividad de las neuronas en determinada región cerebral. El oxígeno intravascular se transporta unido a la hemoglobina. Cuando esta proteína está unida al oxígeno se denomina oxihemoglobina y cuando lo cede se transforma en deoxihemoglobina. Además, la hemoglobina tiene propiedades magnéticas que difieren

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dependiendo de su unión al oxígeno. La oxihemoglobina es diamagnética, es decir, no tiene electrones desemparejados y su momento magnético es cero. Por el contrario, la deoxihemoglobina es paramagnética, tiene electrones desemparejados y un momento magnético significativo. Las sustancias paramagnéticas tienen una mayor capacidad para alterar el campo magnético local por lo que los protones vecinos experimentan cambios en sus movimientos alrededor del centro gravitatorio girando a diferentes frecuencias y resultando en una disminución más rápida de la magnetización transversal. Cuanta más deoxihemoglobina exista más rápida será la caída de señal y menor será la señal detectada. Por el contrario, más oxihemoglobina conduce a una caída de la señal más lenta. Por lo tanto, en la región cerebral que muestra una actividad neuronal incrementada se produce un aumento del flujo sanguíneo con elevada concentración de sangre oxigenada (oxihemoglobina) y una disminución de deoxihemoglobina venosa, y esto conducirá a un incremento de la intensidad de señal. Así pues, la deoxihemoglobina es un agente de contraste endógeno y sirve como fuente de señal para las aplicaciones de RMNf (Maestú et al., 2007). La relación exacta entre la actividad neuronal y la activación registrada en la RMNf es complicada, por la diferente dinámica de los dos procesos. En concreto, la respuesta neuronal cortical ocurre durante las decenas de milisegundos que siguen a un estímulo sensorial, mientras que la primera respuesta hemodinámica observable no aparece hasta 1-2 segundos más tarde, lo que supone una limitación de resolución temporal de esta técnica de neuroimagen.

En relación a los procesos de recuperación en memoria episódica, implicados en tareas de reconocimiento viejo/nuevo, los estudios con RMNf han mostrado convergentemente que las estructuras cerebrales funcionalmente más implicadas en los procesos de recuerdo y familiaridad están localizadas en el LTM, las áreas parietales posteriores y la corteza prefrontal (Rugg & Vilberg, 2013; Scalici et al., 2017; Wagner et al., 2005). En el caso del LTM, se ha demostrado que el hipocampo y sus áreas circundantes, concretamente el giro parahipocampal y corteza entorrinal, son estructuras de relevancia crítica en el recuerdo y la familiaridad, respectivamente (para una revisión, ver Eichenbaum et al., 2007); aunque la evidencia también apunta a que el daño estructural del hipocampo puede implicar un deterioro de ambos procesos (Wixted & Squire, 2004). Además, la evidencia ha demostrado que, mientras en el recuerdo están implicadas áreas de la corteza parietal lateral y la corteza cingulada posterior; la actividad cerebral asociada a juicios de familiaridad está localizada en el lóbulo parietal superior y el precúneo (Yonelinas et al., 2005). En el caso de la corteza prefrontal, la evidencia sugiere que la actividad de esta región cerebral está vinculada a procesos de control cognitivo y de monitorización o evaluación de la información recuperada de la memoria (de Chastelaine et al., 2016; Fletcher & Henson, 2001), aunque también se ha demostrado su contribución a los procesos de familiaridad y recuerdo (para una revisión, ver Scalici et al., 2017).

La RMNf ha sido de gran utilidad para estudiar cómo es el patrón de actividad cerebral que muestran los pacientes con EA durante la ejecución de tareas cognitivas, entre ellas las tareas de memoria episódica (para una revisión, ver Bayram et al., 2018). En cuanto al proceso de codificación, la evidencia sugiere que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, los pacientes con EA muestran hipoactividad cerebral en áreas del LTM (Golby et al., 2005; Kato et al., 2001; Rombouts et al., 2000; Sperling et al., 2003). En el caso de las regiones frontales y parietales, se han encontrado dos patrones distintos de actividad, es decir, hiperactividad (Gould et al., 2006; Pariente et al., 2005; Sperling et al., 2003) e hipoactividad cerebral (Kato et al., 2001; Peters et al., 2009; Rémy et al., 2005). En cuanto al proceso de recuperación en memoria episódica, la evidencia sugiere que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, los pacientes con EA muestran

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

hipoactividad en áreas del LTM (Sperling et al., 2003) y también hiperactividad (Pariente et al., 2005; Sperling et al., 2003) e hipoactividad cerebral en regiones frontales y parietales (Peters et al., 2009; Rémy et al., 2005). Como podemos observar, los resultados sugieren de forma consistente que los pacientes con EA muestran hipoactividad cerebral en regiones del LTM durante los procesos de codificación y recuperación. Sin embargo, los resultados no son tan consistentes respecto a la actividad de áreas parietales y frontales, donde se ha evidenciado la presencia de ambos patrones de actividad (hipoactividad e hiperactividad). Estas inconsistencias ponen de manifiesto la necesidad de ampliar la investigación sobre los posibles cambios neurofuncionales relacionados con la memoria episódica, especialmente en los procesos cognitivos que no han sido tan evaluados y que pueden estar afectados en la EA, como son la familiaridad o el recuerdo.

La elevada resolución espacial de las técnicas de neuroimagen, como la RMNe o la RMNf, hace que este tipo de técnicas neurocientíficas se presenten como una buena alternativa a la técnica de PEs para caracterizar, con precisión espacial, las áreas cerebrales que están anatómica y funcionalmente vinculadas a los procesos cognitivos implicados en la memoria episódica, tanto en adultos cognitivamente sanos como en adultos con algún trastorno neurocognitivo.

1.4 Enfermedad de Alzheimer: diagnóstico y enfoques actuales de estudio

Como hemos visto anteriormente, los déficits en la memoria episódica son síntomas clave en la EA. Sin embargo, además, existen otra serie cambios asociados a la EA que están recogidos en una serie de criterios diagnósticos estandarizados internacionalmente.

Entre los criterios más utilizados para el diagnóstico de la demencia debida a la EA se encuentran los propuestos por el *National Institute of Neurological and Comunicative Disorders and Stroke and the Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA, McKhann et al., 1984) y también los recogidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), que actualmente se encuentra en su quinta edición (DSM-5). Cabe señalar que, en consonancia con los avances y descubrimientos en el estudio de biomarcadores, miembros del *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) han actualizado, en el año 2011, los criterios del NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011) y, posteriormente, han propuesto nuevos criterios diagnósticos de la EA para el ámbito de la investigación (Jack et al., 2016, 2018).

1.4.1 Criterios del NIA-AA (2011)

En los criterios de 1984, se establecía el diagnóstico de EA Probable al observar un inicio insidioso y progresivo de demencia, descartando la presencia de otras enfermedades sistémicas o cerebrales como explicación a los déficits de memoria y de otros dominios cognitivos. Por otra parte, se proponía un diagnóstico de EA Posible cuando la presentación y el curso de los síntomas era atípico o aberrante. Como métodos para obtener la información necesaria y con ella aplicar los criterios diagnósticos, se encontraban: la historia clínica, los exámenes neurológicos, psiquiátricos y clínicos, las pruebas neuropsicológicas y los estudios de laboratorio. Además, el diagnóstico clínico de EA Posible podía hacerse en presencia de otras enfermedades importantes, especialmente si, a juicio clínico, la EA se consideraba la causa más probable de la demencia progresiva. En cambio, el diagnóstico de EA Definitiva requería una confirmación histopatológica postmortem (McKhann et al., 1984). Los criterios de 1984 propuestos por el NINCDS-ADRDA se muestran más detalladamente en el Anexo II.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En el año 2011, a partir de la actualización de los criterios del NINCDS-ADRDA, McKhann et al. (2011) señalan que la demencia debe ser diagnosticada cuando hay síntomas cognitivos y conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales.
2. Suponen un declive con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos; y
3. No se explican por la presencia de un delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor.
4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado por la combinación de (1) la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador que lo conoce, y (2) la valoración objetiva, bien sea mediante una evaluación del estado mental o una evaluación neuropsicológica formal.
5. El deterioro cognitivo o conductual implica un mínimo de dos de los siguientes dominios:
    a. Capacidad alterada de adquirir o recordar información nueva. Síntomas: preguntas o conversaciones repetitivas, extravío de objetos personales, olvidar eventos o citas, perderse en una ruta conocida.
    b. Alteración en el razonamiento y en el manejo de tareas complejas y falta de juicio. Síntomas: escasa comprensión de los riesgos de seguridad, incapacidad para gestionar finanzas, escasa capacidad de decisión, incapacidad para planificar actividades complejas o secuenciales.
    c. Alteración de capacidades visuoespaciales. Síntomas: incapacidad para reconocer caras u objetos comunes o para encontrar objetos en la vista directa a pesar de una buena agudeza, incapacidad para manejar utensilios sencillos o colocar la ropa al cuerpo.
    d. Alteración de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir). Síntomas: dificultad para pensar en palabras comunes al hablar, vacilaciones, errores de habla, ortografía y escritura.
    e. Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento. Síntomas: fluctuaciones del estado de ánimo inusuales, como agitación, motivación alterada, iniciativa, apatía, pérdida de impulso, retraimiento social, disminución del interés por las actividades anteriores, pérdida de empatía, comportamientos compulsivos u obsesivos, comportamientos socialmente inaceptables.

Los criterios diagnósticos de demencia debida a **EA Probable** son:

1. Se cumplen los criterios descritos para la demencia y adicionalmente:
    A. El cuadro presenta un inicio insidioso. Los síntomas tienen una aparición gradual a lo largo de meses o años, no repentina en horas o días;
    B. Hay una historia clara de empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado.
    C. Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en su historia y observados a través de un examen de las siguientes categorías:
        a. Presentación amnésica: es la presentación sindrómica más común de la demencia en la EA. Los déficits deben incluir el deterioro del aprendizaje y el recuerdo de la información recientemente aprendida. También debe haber evidencia de disfunción cognitiva en, al menos, otro dominio cognitivo, como se definió anteriormente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

b. Presentaciones no amnésicas:
    i. Trastorno del lenguaje: Los déficits más prominentes son los de la búsqueda de palabras, pero también debería haber déficits en otros dominios cognitivos.
    ii. Trastorno visuoespacial: Los déficits más destacados son los de la cognición espacial, como la agnosia a objetos, el reconocimiento de rostros, la simultagnosia y la alexia. Deben existir déficits en otros dominios cognitivos.
    iii. Trastorno ejecutivo: Los déficits más destacados son el deterioro del razonamiento, el juicio y la resolución de problemas. Deben estar presentes los déficits en otros dominios cognitivos.

D. El diagnóstico de demencia debida a EA Probable no debe aplicarse cuando hay evidencia de (a) enfermedades cerebrovasculares concomitantes, definida por antecedentes de accidentes cerebrovasculares temporalmente relacionados con el inicio o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples y extensos o carga severa de hiperintensidad en la sustancia blanca cerebral; o (b) características centrales de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí; o (c) características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal; o (d) características prominentes de la variante semántica de afasia progresiva primaria o de las variantes no-fluente o agramatical de afasia progresiva primaria; o (e) evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

Cabe destacar que un diagnóstico de "EA Probable" mediante los criterios del NINCDS-ADRDA de 1984 (McKhann et al., 1984) cumpliría los criterios de 2011 para demencia debida a EA Probable.

Por otra parte, se debe realizar un diagnóstico de demencia debida a **EA Posible** en cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Curso Atípico: el curso atípico cumple con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA en los términos relativos a la naturaleza de los déficits cognitivos, pero o bien tiene un comienzo súbito del deterioro cognitivo, o bien existe un detalle histórico insuficiente o no está suficientemente documentado un declive progresivo.
2. Presentación etiológicamente mixta: cumple con todos los criterios centrales para la demencia debida a EA, pero existe evidencia de:
    a. Enfermedad cerebrovascular concomitante, definida mediante una historia de accidente cerebrovascular con relación temporal al comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo, o por la presencia de infartos múltiples o extensos, o de una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca cerebral, o
    b. Características de la demencia con cuerpos de Lewy, distintas de la demencia en sí, o
    c. Evidencia de otra enfermedad neurológica, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cabe destacar también que un diagnóstico de "EA Posible" mediante los criterios del NINCDS-ADRDA de 1984 (McKhann et al., 1984) no tiene por qué cumplir necesariamente con los criterios de 2011 para demencia debida a EA Posible. Tal paciente necesitaría ser reevaluado.

Además de los criterios para la demencia debida a EA Probable y Posible, el NIA-AA (McKhann et al., 2011) incorpora dos nuevas categorías dirigidas al ámbito de investigación:

1. **Demencia debida a EA Probable, con evidencia de proceso fisiopatológico de EA**: Esta categoría diagnóstica se aplica a personas que cumplen los criterios diagnósticos clínicos de EA Probable y que, adicionalmente, muestran evidencia de procesos fisiopatológicos de la EA a través de biomarcadores (Aβ, proteína tau y neurodegeneración cerebral). Sin embargo, en el año 2011, no se recomendaba el uso de los biomarcadores con fines diagnósticos debido a las siguientes limitaciones: (1) los criterios clínicos básicos proporcionan una precisión y utilidad diagnóstica muy buena en la mayoría de los pacientes; (2) es necesario investigar más para garantizar que los criterios que incluyen el uso de biomarcadores se han diseñado adecuadamente, (3) existe una estandarización limitada de los biomarcadores de uno centros a otros, y (4) el acceso a los biomarcadores es limitado y varía en diferentes entornos comunitarios.
2. **Demencia debida a EA Posible, con evidencia de proceso fisiopatológico de EA:** Esta categoría diagnóstica se aplica a personas que cumplen los criterios clínicos de una demencia distinta a la EA, pero que tienen evidencia de biomarcadores del proceso fisiopatológico de la EA, o cumplen los criterios neuropatológicos de la EA. Por ejemplo, personas que cumplen los criterios de demencia con cuerpos de Lewy y que muestran positividad en biomarcadores de la EA o que cumplen los criterios patológicos de la EA en una autopsia.

1.4.2 Criterios del DSM-5

En la quinta edición del DSM se sustituye el término demencia por el de trastorno neurocognitivo mayor. Además, también se reconoce un nivel menos grave de disfunción cognitiva, el trastorno neurocognitivo leve que en la cuarta edición (DSM-IV) se incluía como trastorno cognoscitivo no especificado. La categoría trastorno neurocognitivo engloba trastornos en los que el déficit clínico principal es de la función cognitiva y que son adquiridos y no son parte del desarrollo del individuo (American Psychiatric Association, 2013).

Los criterios diagnósticos para el **trastorno neurocognitivo leve** son los siguientes:

1) Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:
    a. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

   b. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
2) Los déficits cognitivos no interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (por ejemplo, conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).
3) Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
4) Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Los criterios diagnósticos para el **trastorno neurocognitivo mayor** son los siguientes:

1) Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:
   a. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y
   b. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
2) Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
3) Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
4) Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

La evaluación del rendimiento neuropsicológico, de acuerdo a los datos normativos apropiados para la edad, el nivel educativo y el entorno cultural del paciente, es un aspecto esencial tanto en el trastorno neurocognitivo mayor como en el leve. Para el trastorno neurocognitivo mayor, el rendimiento se sitúa típicamente 2 o más desviaciones estándar por debajo de las puntuaciones normales (en el tercer percentil o por debajo). Para el trastorno neurocognitivo leve, el rendimiento se sitúa típicamente en el rango entre 1 y 2 desviaciones estándar (entre los percentiles 3 y 16). Finalmente, se debe especificar si el trastorno neurocognitivo (mayor o leve) es debido a: enfermedad de Alzheimer, degeneración del lóbulo frontotemporal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, traumatismo cerebral, consumo de sustancias o medicamentos, infección por VIH, enfermedad por priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, otra afección médica, etiologías múltiples o si no está especificada la causa.

Los criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo debido a la EA son los siguientes:

1) Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
2) Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios cognitivos).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3) Se cumplen los criterios de EA Probable o Posible, como sigue:
   A. Para el **trastorno neurocognitivo mayor**: se diagnostica la enfermedad de Alzheimer Probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer Posible.
      a. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
      b. Aparecen los tres siguientes:
         i. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).
         ii. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
         iii. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).
   B. Para un **trastorno neurocognitivo leve**: se diagnostica la enfermedad de Alzheimer Probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares. Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer Posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares, y aparecen los tres siguientes:
      a. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.
      b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
      c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).
4) La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

1.4.3 Criterios del NIA-AA (2016, 2018)

En el año 2016, miembros del NIA-AA propusieron un nuevo sistema diagnóstico para el ámbito de la investigación sobre la EA, denominado AT(N) (Jack et al., 2016). Este sistema de clasificación busca definir y estadificar la enfermedad a lo largo de todo un continuo y, a diferencia de otras guías que están pensadas para el diagnóstico de la EA en entornos clínicos, este sistema de diagnóstico se ha propuesto únicamente para la investigación.

En este sistema de clasificación, el diagnóstico de la EA no está basado en las consecuencias clínicas de la enfermedad (es decir, síntomas o signos) sino en la evaluación de los cambios neuropatológicos que suceden en tres biomarcadores. Por lo tanto, en el esquema AT(N), la EA se define como una entidad biológica en base a un sistema de clasificación dicotómico sobre tres biomarcadores, que presentan niveles normales (-) o anormales (+) en (1) la proteína beta amiloide (A), (2) la proteína tau

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fosforilada (T) y (3) la neurodegeneración cerebral (N). Estos tres biomarcadores pueden medirse *in vivo* mediante el análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o a través de técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la RMNe (para el biomarcador N). De acuerdo a este sistema de clasificación, las personas que se encuentran en el continuo de la EA son aquellas que presentan, como mínimo, niveles anormales en el biomarcador A y que, adicionalmente, pueden presentar (o no) un valor anormal del biomarcador T. Aunque valores anormales de estos dos biomarcadores puedan no estar directamente relacionada con la patogénesis de la EA, los niveles anormales de estas proteínas constituyen una característica única de la EA respecto a otro tipo de enfermedades que pueden conducir a la demencia. En cambio, el biomarcador de neurodegeneración cerebral "(N)" (evaluado mediante tau total en LCR o TEP, o atrofia cerebral con RMNe) no es específico de la EA y por lo tanto puede observarse en otras patologías (Jack et al., 2018) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Perfiles de biomarcadores AT(N) y categorías. Fuente Jack et al. (2018).

<table>
<tr><th>Perfil AT(N)</th><th colspan="2">Categoría</th></tr>
<tr><td>A-T-(N)-</td><td colspan="2">Biomarcadores de la EA normales</td></tr>
<tr><td>A+T-(N)-</td><td>Cambio Patológico de la EA</td><td rowspan="4">Continuo de la EA</td></tr>
<tr><td>A+T+(N)-</td><td>EA</td></tr>
<tr><td>A+T+(N)+</td><td>EA</td></tr>
<tr><td>A+T-(N)+</td><td>EA y sospecha de cambios patológicos concomitantes no asociados a la EA</td></tr>
<tr><td>A-T+(N)-</td><td colspan="2" rowspan="3">Cambios patológicos no relacionados con la EA</td></tr>
<tr><td>A-T-(N)+</td></tr>
<tr><td>A-T+(N)+</td></tr>
</table>

Como hemos visto, en el esquema AT(N) la EA se conceptualiza como una entidad puramente biológica, en base a la presencia de niveles normales o anormales de los biomarcadores AT(N). Sin embargo, este sistema de diagnóstico también permite incorporar información relativa al grado de severidad del deterioro cognitivo, contemplando para ello tres estadios cognitivos diferentes: sin afectación cognitiva, con deterioro cognitivo ligero (DCL, entidad diagnóstica que veremos más adelante) y demencia (ver Tabla 2). La combinación de ambas fuentes de información podría ser de interés en la práctica clínica, ya que ayudaría a entender mejor los cambios neuropatológicos que subyacen a los síntomas clínicos de la EA. Sin embargo, como veremos en el siguiente apartado, el uso de estos biomarcadores en entornos clínicos está recomendado bajo ciertas circunstancias.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Estadificación cognitiva sindrómica combinada con biomarcadores AT(N). Fuente Jack et al. (2018).

		Estadio cognitivo		
		Sin afectación cognitiva	**Deterioro Cognitivo Ligero**	**Demencia**
Perfil AT(N)	**A-T-(N)-**	Biomarcadores de EA normales, sin afectación cognitiva.	Biomarcadores de EA normales, con deterioro cognitivo ligero.	Biomarcadores de EA normales, con demencia.
	A+T-(N)-	EA preclínica con cambio patológico.	Cambio patológico de la EA, con deterioro cognitivo ligero.	Cambio patológico de la EA, con demencia.
	A+T+(N)-	EA preclínica.	EA con deterioro cognitivo ligero (EA Prodrómica).	EA con demencia.
	A+T+(N)+			
	A+T-(N)+	Patología Alzheimer y sospecha de patología concomitante no-Alzheimer. Sin afectación cognitiva.	Patología Alzheimer y sospecha de patología concomitante no-Alzheimer con deterioro cognitivo ligero.	Patología Alzheimer y sospecha de patología concomitante no-Alzheimer con demencia.
	A-T+(N)-	Cambios patológicos no relacionados con la EA. Sin afectación cognitiva.	Cambios patológicos no relacionados con la EA, con deterioro cognitivo ligero.	Cambios patológicos no relacionados con la EA, con demencia.
	A-T-(N)+			
	A-T+(N)+			

1.4.4 Recomendaciones del International Working Group

Como hemos señalado, el sistema de clasificación AT(N) ha sido propuesto únicamente para la investigación de la EA. Sin embargo, este sistema de clasificación ha suscitado nuevos debates sobre su posible uso en la práctica clínica. En este sentido, un grupo formado por expertos en la EA del ámbito internacional, denominado *International Working Group* (IWG), publicó en el año 2021 una serie de recomendaciones sobre cómo se deben (o no) utilizar los biomarcadores para el diagnóstico de la EA en entornos clínicos (Dubois et al., 2021). Estas recomendaciones son:

1) El diagnóstico de la EA es clínico-biológico. Requiere la presencia del fenotipo clínico específico de la EA (fenotipo positivo) y evidencia de biomarcadores de la EA (positividad en amiloide y tau).
2) Los fenotipos clínicos específicos, comúnmente asociados a la EA, son: el síndrome amnésico de tipo hipocampal (típico), la variante de atrofia cortical posterior y la variante logopénica de afasia progresiva primaria. Otros fenotipos, incluyendo la variante conductual o disejecutiva, la variante corticobasal y otras variantes de afasia progresiva primaria son menos comúnmente relacionadas con la EA. Estos fenotipos podrían o no interferir en la independencia para las actividades de la vida diaria de los pacientes.
3) En las personas que tienen estos fenotipos, la positividad de amiloide y tau establece un diagnóstico de la EA. La positividad de ambos biomarcadores es necesaria porque el fenotipo amnésico con únicamente positividad en amiloide no es específico de la EA y sí se observa en otras enfermedades neurodegenerativas con copatología amiloidea (por ejemplo, en la Encefalopatía TDP-43 Límbico-Predominante relacionada con la edad –LATE- o en la demencia por cuerpos de Lewy) o en pacientes con angiopatía amiloide cerebral

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

o deterioro cognitivo amnésico vascular. Por otro lado, el síndrome amnésico de tipo hipocampal con solamente positividad en tau puede ocurrir en la taupatía primaria relacionada con la edad o en presentaciones atípicas de degeneración lobular frontotemporal. Finalmente, fenotipos poco comunes con positividad en biomarcadores de la EA no deben ser clasificados, *a priori*, como una EA establecida; en esos casos el clínico podría considerar que la EA no es la patología dominante que impulsa dicho fenotipo, sino solamente una copatología.

4) Las medidas recomendadas para evaluar patología de amiloide son un nivel bajo de Aβ42 en el LCR o una ratio Aβ40–Aβ42 incrementada en LCR (esta última opción es preferible a la primera). En el caso de la patología de tau, se recomienda niveles altos de tau fosforilada en LCR (no de tau total debido a su baja especificidad) o una retención incrementada del ligando de tau medido con una prueba TEP.
5) La conclusión sobre el diagnóstico requiere la implicación de un clínico, con experiencia en la evaluación de los resultados obtenidos para los biomarcadores y los resultados clínicos. Si los resultados de pruebas cognitivas, o de los biomarcadores, o de ambos, están cerca de los puntos de corte, sería útil completar la evaluación con otra investigación (por ejemplo, volviendo a repetir la medición de biomarcadores fisiopatológicos, realizando un seguimiento clínico o utilizando biomarcadores de neurodegeneración como el ^{18}F-fluorodesoxiglucosa –FDG-).
6) La investigación del LCR es prioritaria porque proporciona información simultánea sobre los dos tipos de biomarcadores (amiloide y tau) y es menos costosa que la TEP de amiloide, la TEP de tau o ambas. Si la punción lumbar está contraindicada, las investigaciones con TEP son una alternativa.
7) En la práctica clínica, los biomarcadores en plasma para beta amiloide y tau no se recomiendan actualmente. Aunque son prometedores, los biomarcadores en plasma requieren de estandarización y validación antes de que puedan ser considerados como pruebas con evidencia segura de patología de la EA.
8) En la práctica clínica, no se recomienda la evaluación de biomarcadores fisiopatológicos en individuos sin deterioro cognitivo, dada la actual incapacidad de predecir trayectorias clínicas fiables de las personas asintomáticas que muestran positividad en los biomarcadores de amiloide y tau. En el futuro, si las terapias o los programas de prevención demuestran una eficacia sustancial en el retraso de la aparición de la enfermedad, eso probablemente cambiará la necesidad de investigar los biomarcadores en estos individuos, aunque el problema de la predicción de las trayectorias clínicas en individuos cognitivamente sanos permanecerá.
9) Si se realiza una evaluación de biomarcadores en personas cognitivamente sanas (por ejemplo, si la persona participa en un estudio de cohortes), se recomienda la consideración de una estratificación de biomarcadores. La estratificación distinguiría grupos de riesgo absoluto (es decir, portadores de mutaciones monogénicas autosómicas dominantes de la EA), un grupo de riesgo elevado y un grupo de riesgo indefinido, que necesitará clarificarse en el futuro cuando se vayan acumulando pruebas adicionales. La estratificación propuesta es un punto de partida para la investigación. Se necesitan estudios de validación en grandes cohortes con largos períodos de seguimiento. El reto para el futuro es definir el riesgo de progresión posterior de forma fiable y predecible. Estas personas deben ser asesoradas, antes de la evaluación de los biomarcadores de la EA sobre las posibles implicaciones de los resultados de la prueba, y deben poder decidir si se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

les revela o no el resultado. Si una persona decide recibir los resultados y éstos son positivos, se le debe informar que corre el riesgo de sufrir una progresión clínica posterior hacia la EA prodrómica o la demencia de la EA, pero que no se le diagnostica clínicamente la EA.

10) Las quejas subjetivas de memoria y el declive cognitivo subjetivo, si son aislados y no están respaldados por un deterioro cognitivo objetivo, no son lo suficientemente específicos como para ser considerados parte del fenotipo de la EA. En los individuos sin deterioro cognitivo, deben distinguirse claramente las quejas autoinformadas y las quejas comunicadas por un informante, porque las quejas del informante indican que estos individuos tienen un mayor riesgo de progresión y merecen un seguimiento más estrecho con evaluaciones clínicas y neuropsicológicas periódicas.
11) La EA puede asociarse a otras patologías cerebrales, como la α-sinucleinopatía, la patología vascular, las tauopatías no relacionadas con la EA y la patología TDP-43. Además, las lesiones de tipo Alzheimer se observan con frecuencia como copatología en el examen post-mortem de personas que tenían otras enfermedades neurodegenerativas. En ambas situaciones, los biomarcadores fisiopatológicos de la EA pueden ser positivos. Esta positividad de los biomarcadores es especialmente ambigua en el caso de las variantes conductuales o disejecutivas, el síndrome corticobasal, y las variantes semánticas o no fluidas de la afasia primaria progresiva, en las que la presencia de biomarcadores positivos de la EA puede considerarse bien como copatología de la EA o formas atípicas de la EA. En todas estas situaciones, se recomienda que el médico se base en el fenotipo y el seguimiento para determinar el diagnóstico final (es decir, si la EA es la patología primaria o una copatología). En algunos casos complejos, sólo la evaluación post-mortem proporcionará la información definitiva.
12) Se recomienda a los médicos que evalúen el valor añadido de la investigación de biomarcadores para cada paciente sintomático, de forma objetiva, según la situación clínica (edad, riesgo de comorbilidad, complejidad del fenotipo), el contexto vital, los deseos del paciente de conocer el diagnóstico más probable, la posibilidad de participar en un ensayo de modificación de la enfermedad y la consideración de cómo esta información cambiará el tratamiento del paciente. Las investigaciones con biomarcadores también pueden verse limitadas por la disponibilidad, el coste y la cobertura de pago de la asistencia sanitaria de los biomarcadores en distintos países, centros y situaciones clínicas.
13) Si no se dispone de biomarcadores fisiopatológicos, los pacientes deben tener un diagnóstico clínico sindrómico, es decir, un fenotipo positivo con estado desconocido de amiloide y tau (por ejemplo, fenotipo amnésico de la EA o variantes logopénica de afasia progresiva primaria), y también se puede aplicar una estadificación (deterioro cognitivo ligero o demencia). En estas situaciones, se debe prestar atención para descartar causas no degenerativas. Si la positividad en un biomarcador de neurodegeneración (por ejemplo, hipometabolismo de FDG en TEP, atrofia cerebral observada en imagen ponderada en T1) está asociada a un fenotipo común de la EA, se puede usar el término enfermedad neurodegenerativa de tipo Alzheimer.

Como hemos visto, la positividad en los biomarcadores de amiloide y tau es un elemento central para el diagnóstico de la EA en el sistema de clasificación AT(N) y también se incluye entre las recomendaciones planteadas por el IWG en el año 2021. Además, cabe destacar que, en el esquema AT(N), aunque el diagnóstico de las personas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que se encuentran en el continuo de la EA viene determinado por los biomarcadores A y T (ver Tabla 1), este sistema de clasificación puede incorporar a su vez una clasificación de la gravedad del deterioro cognitivo (ver Tabla 2). La combinación de ambas fuentes de información permite crear un sistema de clasificación con perfiles AT(N) acompañado de una caracterización clínica, que nos ayude a comprender mejor los mecanismos cerebrales subyacentes a la expresión de los síntomas clínicos, asociados a los diferentes niveles de deterioro cognitivo que hay en las fases preclínicas, prodrómicas y con demencia que abarcan todo el continuo de la EA.

1.5 DETERIORO COGNITIVO LIGERO

El DCL es un síndrome caracterizado por la presencia de un declive cognitivo, objetivamente medible a través de evaluaciones neuropsicológicas, sin que exista evidencia de un empeoramiento notable en la realización de las actividades de la vida diaria (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999, 2001, 2009, 2014; Winblad et al., 2004). Los criterios diagnósticos para el DCL fueron propuestos, inicialmente, por Petersen et al. (1999) e incluían: (1) presentar quejas subjetivas de memoria, (2) mostrar un deterioro objetivo de memoria, (3) normalidad en el desarrollo de las actividades de la vida diaria, (4) funcionamiento cognitivo general normal y (5) ausencia de demencia. Estos primeros criterios limitaban el diagnóstico del DCL a déficits objetivos en la memoria; sin embargo, posteriormente, el concepto de DCL fue evolucionado como resultado de nuevas investigaciones que condujeron a unos nuevos criterios diagnósticos. Con ese nuevo enfoque, el DCL se definió como un estadio prodrómico, previo a diversos tipos de demencia, en el que pueden evidenciarse déficits no solamente en la memoria sino también en otros dominios cognitivos (Petersen et al., 2001, 2009; Winblad et al., 2004).

Posteriormente, y a raíz de nuevas investigaciones, el NIA-AA propuso una actualización de los criterios diagnósticos del DCL (Albert et al., 2011), en la que los criterios son:

1. Preocupación sobre el rendimiento cognitivo, reflejado por un cambio en la cognición informado por el paciente, por un informante o por un clínico.
2. Evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos, siendo necesario realizar una evaluación formal para establecer el nivel de la función cognitiva en múltiples dominios.
3. Preservación de la independencia en las capacidades funcionales.
4. No presentar demencia.

Además, debe examinarse la etiología del DCL, en consonancia con el proceso fisiopatológico de la EA, para:

1. Descartar causas vasculares, traumáticas y médicas en el deterioro cognitivo, siempre que sea posible.
2. Proporcionar evidencia de disminución longitudinal en la cognición, cuando sea factible.
3. Informar sobre el historial consistente con factores genéticos de EA, cuando sea relevante.

Actualmente se reconocen cuatro subtipos de DCL, según los dominios cognitivos que están afectados:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1) DCL amnésico unidominio: caracterizado por un rendimiento cognitivo general normal, en relación a la edad y el nivel educativo, pero con una afectación exclusiva de la memoria.
2) DCL amnésico multidominio: caracterizado por una alteración de otros dominios cognitivos, además de la memoria.
3) DCL no amnésico unidominio: afectación de un único dominio cognitivo diferente a la memoria.
4) DCL no amnésico multidominio: caracterizado por afectación de varios dominios cognitivos, pero con preservación de la memoria.

En el contexto actual, la EA puede entenderse como una entidad clínico-patológica en la que la demencia viene precedida de una fase prodrómica, que es el DCL, en la que los individuos pueden mostrar déficits en el rendimiento de uno o más dominios cognitivos.

1.5.1 Prevalencia y tasas de conversión del DCL hacia la demencia debida a la EA

La prevalencia del DCL se sitúa en torno al 12% y el 18% en adultos con una edad superior a los 60 años (Petersen, 2016), aunque estos índices de prevalencia varían en función de los criterios diagnósticos del DCL.

Entre los diferentes subtipos de DCL, el subtipo amnésico es el más prevalente y el que presenta una mayor probabilidad de progresar a la demencia debida a la EA (Petersen, 2004; Petersen et al., 2001, 2009, 2010; Winblad et al., 2004), mientras que las personas con DCL no amnésico presentan un elevado riesgo de desarrollar otro tipo de demencias, como la demencia con cuerpos de Lewy (Ferman et al., 2013). Además, dentro del DCL amnésico, el subtipo DCL amnésico multidominio muestra una mayor probabilidad de desarrollar una demencia respecto al subtipo DCL amnésico unidominio (Michaud et al., 2017; Mitchell et al., 2009), aunque también existe evidencia de que el riesgo de progresión podría no diferir entre ambos subtipos de DCL amnésico, unidominio y multidominio (González Martínez et al., 2021).

En el DCL como fase prodrómica de la EA, además de los déficits cognitivos, se observan diversos cambios estructurales, funcionales y bioquímicos en el cerebro. Como ejemplos, cabe destacar la atrofia cerebral y cambios en el patrón de actividad de regiones del LTM (por ejemplo, el hipocampo o la corteza entorrinal) (para una revisión véase, Bayram et al., 2018; Chandra et al., 2019), lesiones en los tractos cerebrales de sustancia blanca y disfunción colinérgica (Richter et al., 2017), así como la acumulación anormal de placas de la proteína Aβ y la formación de ovillos neurofibrilares (Small et al., 2006).

1.5.2 Correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales asociados a la memoria episódica en el DCL

La evidencia científica ha demostrado cambios estructurales en el cerebro de personas con DCL, que afectan a regiones de relevancia crítica en la EA. En comparación a las personas cognitivamente sanas, las personas con DCL y con demencia debida a la EA muestran atrofia en el hipocampo y la corteza entorrinal, siendo estos niveles de atrofia intermedios en el caso del DCL (Pennanen et al., 2004).

En cuanto al DCL amnésico, Zhang et al. (2021) llevaron a cabo un metaanálisis sobre treinta y un estudios con RMNe, que emplearon la morfometría basada en vóxeles,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

para evaluar las alteraciones volumétricas que muestran las personas con DCL amnésico en comparación a las personas cognitivamente sanas. Los resultados revelaron que las personas con DCL amnésico muestran una atrofia significativa de la amígdala izquierda y el hipocampo derecho (Zhang et al., 2021). Sin embargo, aunque este metaanálisis reveló información muy interesante sobre los cambios neuropatológicos que subyacen al DCL amnésico, sería de especial interés conocer los cambios neuroestructurales que presentan entidades con un perfil neuropsicológico más homogéneo, diferenciando el DCL amnésico unidominio y el DCL amnésico multidominio. En esa línea, Brambati et al. (2009), realizando un estudio con la técnica de RMNe, obtuvieron que el DCL amnésico unidominio, el DCL amnésico multidominio y la demencia debida a la EA representan tres puntos de severidad diferentes a lo largo del continuo que hay entre el envejecimiento sano y la EA. Concretamente, los resultados revelaron que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, las personas con DCL amnésico unidominio o con DCL amnésico multidominio muestran cambios neuroestructurales en la corteza entorrinal izquierda, en el giro frontal superior bilateral y en el tálamo bilateral, si bien los segundos muestran adicionalmente cambios en otras regiones, como el giro temporal inferior, el giro temporal medio y el giro fusiforme (Brambati et al., 2009). Aunque esta investigación aportó información relevante sobre los cambios neuroestructurales que presentan personas con un subtipo de DCL concreto, en ella no se realizó una caracterización de los biomarcadores de la EA incluidos dentro del sistema AT(N), para así poder determinar qué participantes podrían estar en el continuo de esa enfermedad.

Existen diversos estudios que evaluaron el impacto de la positividad AT(N) sobre la estructura cerebral y la cognición en personas cognitivamente sanas y en personas con DCL. En el estudio llevado a cabo por Ingala et al. (2021), se encontró que las personas cognitivamente sanas con niveles anormales de tau fosforilada (T+), muestran déficits de memoria mientras que aquellos que presentan uno o más biomarcadores AT(N) (es decir, A+T-(N)-, A+T+(N)-, A+T-(N)+ y A+T+(N)+) muestran un volumen reducido en la amígdala, el núcleo accumbens y la corteza entorrinal, así como una mayor atrofia parietal posterior y daño cerebrovascular. Adicionalmente, Ekman et al. (2018) obtuvieron que las personas con DCL y un perfil A+T+(N)+ muestran un peor rendimiento en la memoria episódica que las personas con DCL y un perfil A-T-(N)-. Además, en personas con DCL, estos autores observaron una secuencia de atrofia cerebral progresiva desde el perfil A+T-(N)- hacia los perfiles A+T+(N)- y A+T+(N)+, utilizando para ello escalas de valoración visual. En el estudio de Allegri et al. (2020), se evaluaron adultos cognitivamente sanos, adultos con DCL en edades tempranas, adultos con DCL en edades avanzadas y adultos con demencia debida a la EA. Los resultados obtenidos revelaron una mayor neurodegeneración en los adultos con demencia respecto a los adultos con DCL, así como en los adultos con demencia o con DCL respecto a los adultos cognitivamente sanos.

En cuanto a los cambios neurofuncionales asociados a los procesos de recuperación exitosa en memoria episódica, la evidencia no ha sido muy consistente. Algunos estudios observaron que, en comparación a adultos cognitivamente sanos, las personas con DCL amnésico muestran hiperactividad cerebral en regiones de la corteza lateral prefrontal (Shu et al., 2021), el giro frontal superior e inferior (Heun et al., 2007; Trivedi et al., 2008), el giro temporal superior (Lenzi et al., 2011), la ínsula (Petrella et al., 2006), así como en el giro precentral y postcentral (Jin et al., 2012; Petrella et al., 2006). Por el contrario, otros estudios encontraron un patrón de hipoactividad cerebral en los adultos con DCL amnésico en regiones frontales (Mandzia et al., 2009; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008), el lóbulo parietal (Machulda et al., 2009), así como en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el hipocampo y el giro parahipocampal (Jin et al., 2012; Mandzia et al., 2009; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008).

Por lo tanto, la evidencia actual sobre los cambios neurofuncionales que muestran las personas con DCL amnésico es todavía muy inconsistente. Como hemos visto, hay estudios que encontraron un patrón de hiperactividad, otros un patrón de hipoactividad o incluso estudios que encontraron hiperactividad e hipoactividad, lo cual sugiere que ambos patrones podrían coexistir en el DCL amnésico (Jin et al., 2012; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008). Una explicación a estas inconsistencias es que la gran mayoría de los estudios han evaluado muestras heterogéneas, formadas por individuos con diferentes subtipos de DCL considerados en su conjunto y no diferenciados en distintos grupos diagnósticos.

Teniendo en cuenta todos los resultados en su conjunto, la evidencia actual sugiere que el DCL está ligado a cambios neuroanatómicos y neurofuncionales en regiones cerebrales con un rol funcional importante en la memoria episódica, el sistema neurocognitivo más afectado en la EA. Sin embargo, las inconsistencias entre determinados hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de evaluar muestras con un perfil neuropsicológico y un perfil AT(N) concreto, para caracterizar con mayor precisión cuáles son los cambios neuropatológicos que presentan los individuos que se encuentran en la fase prodrómica del continuo de la EA, esto es, los individuos con DCL.

1.6 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

El uso de técnicas neurocientíficas nos ha permitido conocer mejor cómo son los cambios neuropatológicos que presentan los adultos con EA y que afectan a la estructura y el funcionamiento de regiones cerebrales implicadas en determinados procesos cognitivos. A pesar de los importantes avances científicos, los sistemas sanitarios no disponen actualmente de un tratamiento efectivo para combatir esta enfermedad. Teniendo en cuenta que los cambios neuroanatómicos y neurofuncionales relacionados con la EA pueden ocurrir años antes del inicio de los síntomas clínicos de la demencia (Beason-Held et al., 2013; Montal et al., 2021), gran parte de la investigación ha centrado su atención en evaluar los cambios neuropatológicos que suceden en el DCL, su fase prodrómica, cuando el deterioro cognitivo es evidenciado mediante exploraciones neuropsicológicas, pero no se cumplen los criterios de demencia.

La evidencia actual sugiere, de forma bastante consistente, que los cambios neuroanatómicos asociados al DCL ocurren en regiones del LTM (hipocampo, parahipocampo y corteza entorrinal), así como en regiones parietales posteriores y frontales (para una revisión ver, Bayram et al., 2018; Chandra et al., 2019). Todas estas regiones tienen una implicación funcional crítica en la memoria episódica, el sistema neurocognitivo más afectado en la EA. Aunque los cambios neuroanatómicos ligados al DCL han sido ampliamente evaluados mediante diferentes procedimientos de RMNe, existen pocos estudios que hayan evaluado este tipo de cambios en personas con un diagnóstico de DCL y con un perfil AT(N) concreto.

Los cambios neuroestructurales se han evaluado mediante índices de neurodegeneración cerebral, con el objetivo de localizar cambios que afectan a la sustancia gris y la sustancia blanca cerebral. Allison et al. (2019) demostraron que el índice de atrofia global representa un buen marcador de neurodegeneración, aunque este índice es bastante inespecífico desde el punto de vista neuroanatómico. Teniendo en cuenta el sistema de diagnóstico AT(N), Ekman et al. (2018) llevaron a cabo un estudio con adultos diagnosticados con DCL y con diversos perfiles bioquímicos de acuerdo al esquema AT(N). Estos autores encontraron una secuencia de atrofia cerebral progresiva

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

desde el perfil A+T-(N)- hasta los perfiles A+T+(N)- y A+T+(N)+, estando estos perfiles asociados a un riesgo concreto de progresión clínica hacia la demencia. En el caso del perfil A+T+(N)+, Allegri et al. (2020) observaron que el 85% de los individuos con este perfil progresaron hacia la demencia debida a la EA en un seguimiento de 60 meses. Por ello, estas investigaciones aportaron información relevante sobre los cambios neurodegenerativos que muestran personas con DCL y diferentes perfiles AT(N), así como su valor pronóstico. Sin embargo, sería interesante también realizar una caracterización neuroanatómica más precisa sobre los cambios neurodegenerativos que presentan las personas con DCL y un perfil AT(N) concreto, especialmente en los subcampos del hipocampo y también en otras regiones de gran relevancia en la EA, como por ejemplo las incluidas en el *AD signature index* propuesto por Schwarz et al. (2016), un marcador de neuroimagen que integra, en un único índice, el grosor cortical de regiones cerebrales especialmente vulnerables en la EA, tales como la corteza entorrinal, el giro temporal inferior, el giro temporal medio, el lóbulo parietal inferior, el giro fusiforme y el precúneo. Uno de los objetivos específicos de esta Tesis Doctoral ha sido dar respuesta a esta carencia existente en la literatura científica, dentro del objetivo más amplio de identificar correlatos neuroanatómicos de la memoria episódica en adultos con DCL

Desde el punto de vista neurofuncional, la evidencia sugiere que en el DCL existen cambios en la actividad cerebral relacionada con el proceso de recuperación en la memoria episódica. Sin embargo, esta evidencia es todavía muy inconsistente. Algunos estudios que han evaluado el DCL amnésico informan de una hiperactividad cerebral en regiones de la corteza frontal (Kircher et al., 2007; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008), el giro temporal superior (Lenzi et al., 2011), la ínsula (Petrella et al., 2006), así como en el giro precentral y postcentral (Jin et al., 2012; Petrella et al., 2006); sin embargo, otros estudios observaron hipoactividad frontal (Mandzia et al., 2009; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008), parietal (Machulda et al., 2009) o en regiones del LTM (Jin et al., 2012; Mandzia et al., 2009; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008). Aunque la evidencia también sugiere que ambos patrones de actividad (hiperactividad e hipoactividad) pueden coexistir (Jin et al., 2012; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008). Estas inconsistencias observadas en la literatura podrían ser explicadas, al menos en parte, porque los estudios realizados evaluaron muestras heterogéneas que incluían diversos subtipos de DCL. Teniendo en cuenta que el DCL amnésico unidominio, el DCL amnésico multidominio y la demencia de la EA están asociados a cambios neuroanatómicos que podrían reflejar tres puntos de severidad diferentes, a lo largo del continuo que hay entre el envejecimiento sano y la EA (Brambati et al., 2009), sería interesante evaluar muestras más homogéneas que incluyan subtipos del DCL concretos, para así caracterizar con mayor precisión cuáles son los cambios neurofuncionales asociados a esas entidades diagnósticas específicas. Este reto ha marcado otro objetivo específico de esta Tesis Doctoral, dentro del objetivo más amplio de identificar correlatos neurofuncionales de la memoria episódica en adultos con DCL.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

En la presente Tesis Doctoral, se desarrollaron tres estudios, que han sido publicados en tres revistas científicas internacionales, para responder a los objetivos que se describen a continuación.

Los dos objetivos principales fueron:

1. *Identificar correlatos neurofuncionales de la memoria episódica en adultos con DCL.*
   Este objetivo se intentó alcanzar, respondiendo a tres objetivos específicos:

   1.1. Diseñar y validar, experimentalmente, una tarea visual de reconocimiento viejo/nuevo, utilizando palabras como estímulos, para determinar su adecuación en el estudio de los correlatos neurofuncionales de la familiaridad y el recuerdo. Se evaluó el patrón temporo-espacial de la actividad eléctrica cerebral registrada en jóvenes, mediante la técnica de potenciales evocados, durante la realización de la tarea de reconocimiento viejo/nuevo diseñada, que incluía memoria de la fuente (recordar el color en el que fueron presentadas las palabras). Este objetivo fue abordado en el **Estudio 1** de esta tesis.

   1.2. Evaluar cambios en la actividad cerebral, registrada con la técnica de RMNf durante la realización de la tarea de memoria episódica previamente validada, en adultos diagnosticados con DCL amnésico unidominio respecto a adultos cognitivamente sanos. Este objetivo fue abordado en el **Estudio 2** de esta tesis.

   1.3. Comparar, mediante una evaluación neuropsicológica, el rendimiento cognitivo de adultos diagnosticados con DCL amnésico unidominio respecto a adultos cognitivamente sanos, así como de adultos diagnosticados con DCL según su perfil AT(N): A-T-(N)-, A+T-(N)- y A+T+(N)+. Estos objetivos fueron abordados en los **Estudio 2 y 3,** respectivamente, de esta tesis.

2. *Identificar correlatos neuroanatómicos de la memoria episódica en adultos con DCL, en función de su perfil AT(N).*
   El objetivo específico fue evaluar, utilizando la técnica de RMNe, diferencias neuroanatómicas entre adultos con DCL según su perfil AT(N): A-T-(N)-, A+T-(N)- y A+T+(N)+. Este objetivo fue abordado en el **Estudio 3** de esta tesis.

En el **Estudio 1** (Objetivo 1.1.), se diseñó una tarea formada por una fase de memoria inmediata, con tres bloques consecutivos estudio-prueba, y una fase de memoria demorada que comenzaba tras un intervalo de 20 minutos. Los estímulos presentados fueron palabras y el color de las mismas, en las fases de estudio, fue la característica que los participantes debían recordar tras la identificación correcta de las palabras viejas. En

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cada estudio de la fase de memoria inmediata, fueron presentadas las mismas palabras (viejas) para favorecer su aprendizaje. En este primer estudio, además de evaluar el rendimiento cognitivo en ambas fases de la tarea, se evaluaron la latencia y la amplitud de los componentes de potenciales evocados identificados y, en el rango temporal de los componentes, se estimaron las áreas cerebrales más activas (mediante la aplicación de eLORETA) en la condición de recuerdo exitoso de las palabras viejas respecto a la identificación exitosa de las palabras nuevas. Las hipótesis de este primer estudio fueron:

1. Se esperaba observar un proceso de aprendizaje de las palabras viejas, a lo largo de los tres bloques estudio-prueba de la fase de memoria inmediata. Este proceso de aprendizaje progresivo se vería reflejado por una mejora gradual en la ejecución de la tarea a lo largo de los bloques (más respuestas correctas y tiempos de reacción más cortos) y una ausencia de diferencias significativas entre la tercera prueba de la fase de memoria inmediata y la fase de memoria demorada.

2. Se esperaba identificar, en ambas fases de memoria, los efectos viejo/nuevo: frontal-medio (en el rango de FN400, relacionado con la familiaridad) y parietal (en el rango del LPC, relacionado con el recuerdo).

3. Se esperaba encontrar mayor activación de áreas del LTM y regiones neocorticales durante la correcta recuperación de palabras viejas en comparación a la correcta identificación de palabras nuevas.

El uso combinado de los PEs y el programa eLORETA nos permitió evaluar las bases neuroanatómicas que están funcionalmente vinculadas a los componentes de PE identificados en una tarea de reconocimiento viejo/nuevo con memoria de la fuente, y que la literatura previa ha vinculado con procesos de recuperación (es decir, familiaridad y recuerdo) o de evaluación y monitorización de la información recuperada. Por otra parte, este estudio nos permitió contrastar la validez de un paradigma experimental con palabras, en el que se llevó a cabo un control de variables psicolingüísticas que pueden modular en los procesos de recuperación, como por ejemplo la valencia, el arousal y la familiaridad en el contexto de la lengua española, el grado de concreción, la frecuencia de uso y la longitud de las palabras.

A continuación, en el **Estudio 2** (Objetivos 1.2. y 1.3.), adaptamos el paradigma experimental diseñado y validado en el Estudio 1, para evaluar los cambios en la actividad cerebral, asociada a la recuperación exitosa de información en memoria episódica, en adultos diagnosticados con DCL amnésico unidominio respecto a adultos cognitivamente sanos. En este estudio, conservamos las variables de control psicolingüístico señaladas anteriormente, pero simplificamos la tarea dado que una vez aplicada en su diseño original a una muestra de 10 personas cognitivamente sanas, mayores de 65 años, observamos un bajo nivel de rendimiento por la dificultad de la misma. Por ello, en el Estudio 2 los participantes realizaron finalmente una tarea de reconocimiento viejo/nuevo (sin memoria de la fuente) con palabras presentadas en color negro, formada por un bloque de estudio y un bloque de prueba, separados 30 minutos. En la fase de estudio, cada palabra fue presentada tres veces, al igual que en el Estudio 1 a lo largo de los tres bloques de la fase de memoria inmediata, para favorecer su aprendizaje; y, mientras los participantes realizaron la fase de prueba fue registrada simultáneamente la señal BOLD. Las hipótesis que se plantearon para este segundo estudio fueron:

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3. Los participantes con DCL amnésico unidominio mostrarán diferencias con respecto a los participantes cognitivamente sanos, en la actividad cerebral de regiones del LTM y de las áreas parietales posteriores.
4. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en un estudio previo, que se llevó a cabo con adultos con DCL amnésico unidominio utilizando una tarea experimental similar a la nuestra (Heun et al., 2007), esperamos encontrar que los adultos con DCL amnésico unidominio, en comparación a los adultos cognitivamente sanos, mostrarán hiperactividad cerebral en el giro frontal superior e inferior derecho durante el reconocimiento exitoso de las palabras viejas.

En el Estudio 2, la evaluación de un grupo diagnóstico con un perfil neuropsicológico tan homogéneo nos permitió localizar y caracterizar el patrón de actividad que muestran las personas con DCL amnésico unidominio, evitando así la posible variabilidad que pudiera generar la inclusión de personas con diferentes subtipos de DCL.

Por último, llevamos a cabo el **Estudio 3** (Objetivo 1.3.), utilizando la técnica de RMNe para evaluar los cambios neuroanatómicos que puedan distinguir tres perfiles AT(N) diferentes, en concreto A-T-(N)-, A+T-(N)- y A+T+(N)+, en personas diagnosticadas con DCL. En este tercer estudio, además de evaluar las diferencias neuroestructurales en todo el cerebro, también se realizó una evaluación complementaria de los cambios neurodegenerativos que pudieran existir en las regiones del hipocampo y en el *AD signature index* propuesto por Schwarz et al. (2016). Este abordaje para evaluar los cambios neuroanatómicos, mediante la técnica de RMNe, nos permitió tener una mayor capacidad para localizar los cambios neuroanatómicos respecto al estudio de Ekman et al. (2018), en el que también se evaluaron adultos con DCL y con caracterización AT(N), pero utilizando escalas de valoración visual que solamente permiten realizar un examen global sobre los cambios neurodegenerativos.

Adicionalmente, en este estudio también se puso en relación el rendimiento neuropsicológico y la presencia de los biomarcadores AT(N) con el objetivo de evaluar el valor clínico de los perfiles AT(N) estudiados.

Las hipótesis planteadas para este estudio fueron:

1. En comparación a las personas con DCL y un perfil A-T-(N)- o A+T-(N)-, las personas con DCL y un perfil A+T+(N)+ mostrarán una mayor atrofia en áreas del LTM (incluyendo diversas regiones del hipocampo), así como en regiones de la corteza frontal y parietal. En consecuencia, este grupo mostraría una atrofia significativa en las regiones que constituyen el *AD signature index* evaluado.
2. En comparación a las personas con DCL y un perfil A-T-(N)- o A+T-(N)-, las personas con DCL y un perfil A+T+(N)+ mostrarán una peor ejecución en las pruebas neuropsicológicas empleadas para evaluar diversos dominios cognitivos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. METODOLOGÍA

El grupo de investigación en el que se desarrolló la presente Tesis Doctoral es el Grupo de investigación de Neurociencia Cognitiva Aplicada y Psicogerontología (GI-1807-USC) de la Universidad de Santiago de Compostela (USC). Los estudios incluidos en la presente Tesis Doctoral se encuadran dentro del proyecto de investigación longitudinal Compostela Aging Study (CompAS). Este proyecto tiene como objetivo identificar marcadores neurocognitivos que permitan establecer un diagnóstico precoz del DCL, respecto al proceso normal de envejecimiento, y predecir su progresión hacia la demencia debida a la EA. El presente trabajo incluye tres estudios de este proyecto.

El **Estudio 1** estuvo dirigido a diseñar y validar, experimentalmente, una tarea visual de reconocimiento viejo/nuevo, para determinar su adecuación en el estudio de los correlatos neurofuncionales de la familiaridad y el recuerdo. En este estudio participaron voluntariamente dieciséis estudiantes universitarios, reclutados en la USC, que presentaban una audición y visión normal, y en su historia clínica no constaban enfermedades neurológicas o trastornos psiquiátricos. La programación de la tarea cognitiva empleada en este estudio se realizó con el software Presentation® y se optimizó su diseño para poder registrar simultáneamente la actividad EEG de los participantes.

Los experimentos de este estudio se llevaron a cabo en el laboratorio de Neurociencia Cognitiva, del que dispone el grupo de investigación GI-1807-USC en la Facultad de Psicología de la USC. Este laboratorio está equipado con medios precisos para la adquisición y el procesado de datos de EEG. En el caso particular de este estudio, la actividad EEG se registró mediante el software Brain Vision Recorder, utilizando para ello 60 electrodos activos instalados en un gorro elástico (Easycap, GmbH), de acuerdo al Sistema Internacional 10-10.

Durante el registro EEG, los participantes realizaron una tarea de reconocimiento viejo/nuevo con memoria de la fuente, usando palabras como estímulos y el color en que se presentan las palabras como fuente a recordar. Las palabras fueron seleccionadas de la base de datos española APO – Animal-Persona-Objeto (Ferré et al., 2012) y EsPal (Duchon et al., 2013), teniendo en cuenta variables psicolingüísticas que pueden interferir en los procesos de recuperación, como por ejemplo la valencia, el arousal y familiaridad en el contexto de la lengua española, el grado de concreción, la frecuencia de uso y la longitud de las palabras.

La tarea estaba formada por dos fases: una de memoria inmediata, con tres bloques estudio-prueba (intervalo entre bloques de 2-3 minutos) y otra de memoria demorada. Durante la tarea de estudio, a los participantes se les pidió que memorizaran cada palabra y el color en el que ésta se presentaba, mientras hacían simultáneamente un juicio sobre si la palabra presentada hacía referencia a un ser vivo o no. La fase de prueba comenzaba inmediatamente después de la tarea de estudio, y en ella se les pedía a los participantes que decidieran si la palabra era vieja o nueva. Si la palabra era correctamente reconocida como vieja, se les pedía que respondieran, 500 ms después, a la pregunta "¿Se presentó en color azul?" o "¿Se presentó en color rojo?".

Después de finalizar el tercer bloque estudio-prueba de la fase de memoria inmediata, los participantes realizaban una tarea diferente (tarea de memoria de trabajo visuoespacial, de 20 minutos de duración, con estímulos visuales no verbales). A continuación, se les presentaba de forma inesperada la prueba de memoria demorada (fase de memoria demorada). En esta fase, a los participantes se les pedía que hicieran un juicio viejo/nuevo y, en el caso de reconocer correctamente las palabras viejas presentadas durante las tareas de estudio de la fase de memoria inmediata, debían responder de nuevo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

a la pregunta sobre el color en el que fueron presentadas. Todos los participantes realizaron un bloque de práctica con cinco palabras antes de comenzar la tarea, con el objetivo de verificar que entendían las instrucciones y que realizaban correctamente la tarea.

En el Estudio 1, se realizó el análisis estadístico de los siguientes datos, mediante análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas:

1. **Datos conductuales**: Se evaluó el tiempo de reacción (TR, es decir, el tiempo que transcurre desde el inicio de presentación de la palabra y el momento en el que se pulsa el botón de respuesta) y el porcentaje de respuestas de las siguientes condiciones experimentales: reconocimiento correcto de palabras viejas con recuerdo del color, reconocimiento correcto de palabras viejas sin recuerdo del color, rechazo correcto de palabras nuevas, errores en el reconocimiento de las palabras viejas por haber sido reconocidas como nuevas, falsas alarmas (palabras nuevas consideradas como viejas) y omisiones (no emitir una respuesta).

2. **Parámetros de PEs:** Latencia y amplitud de los componentes de PEs registrados en las fases de reconocimiento de los estímulos (FN400, LPC) y efectos viejo/nuevo: efecto viejo/nuevo frontal-medio, efecto viejo/nuevo parietal y efecto LPN.

3. **Estimación de fuentes neurales:** Se llevó a cabo una estimación de fuentes neurales, a partir de la señal EEG, utilizando el método eLORETA. Este análisis se realizó en los rangos temporales donde se identificaron los componentes de PEs, con el objetivo de evaluar las bases neuroanatómicas que sustentan los procesos cognitivos asociados a cada uno de esos componentes de PEs.

A continuación, se llevaron a cabo dos estudios de RMN dirigidos a identificar correlatos neurofuncionales de la memoria episódica en adultos con DCL (Estudio 2) y correlatos neuroanatómicos de la memoria episódica también en adultos con DCL pero, en este caso, con tres perfiles AT(N) diferentes (Estudio 3). Para ello, en el Estudio 2 utilizamos la técnica de RMNf y en el Estudio 3 la técnica de RMNe. Las sesiones de registro de RMN se llevaron a cabo con un escáner de RMN Philips Achieva de 3 Teslas instalado en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). En estas sesiones de registro estaban presentes un investigador y un técnico del Servicio de Radiología perteneciente al Servicio Gallego de Salud, especializado tanto en el manejo del software de adquisición de imágenes como en las medidas de seguridad necesarias para llevar a cabo este tipo de registros.

Antes de comenzar la sesión de registro se le administró a cada participante un *screening* para verificar que la persona no tenía implantado ningún metal o cualquier dispositivo médico incompatible con el correcto funcionamiento del escáner.

Los participantes de ambos estudios fueron reclutados en Centros de Salud de Atención Primaria de Galicia, para participar en el estudio CompAS. Su participación fue voluntaria y se les entregó un protocolo de consentimiento informado antes de participar en el estudio. Ningún participante informó de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos ni tampoco antecedentes de accidente cerebrovascular, déficits motores o sensoriales ni tampoco de abuso o dependencia de sustancias (alcohol o drogas). Todos los participantes tenían una audición normal y una visión normal o corregida. Se excluyeron participantes que tuvieran un diagnóstico previo de depresión o demencia. Además, en ambos estudios se realizó una evaluación neuropsicológica de los participantes, mediante una extensa batería de pruebas neuropsicológicas que evaluaban el rendimiento cognitivo global y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diversos dominios cognitivos específicos como, por ejemplo, la atención, el funcionamiento ejecutivo, la memoria y el lenguaje.

En el **Estudio 2**, nos planteamos como objetivo evaluar cambios en la actividad cerebral de veinticuatro adultos diagnosticados con DCL amnésico unidominio, respecto a veinticuatro adultos cognitivamente sanos, así como comparar el rendimiento cognitivo de ambos grupos en la realización de la tarea. La actividad cerebral fue registrada con la técnica de RMNf, durante la realización de una tarea de memoria episódica. Para ello, adaptamos la tarea de memoria episódica diseñada y validada en el Estudio 1, conservando el control de las variables psicolingüísticas previamente detalladas.

Por otra parte, mediante la evaluación neuropsicológica, se realizó el diagnóstico de los participantes cognitivamente sanos y de los participantes con DCL. El diagnóstico de DCL se realizó a partir de los criterios diagnósticos de Petersen y colaboradores (Albert et al., 2011; Petersen, 2004). Los participantes que mostraron deterioro cognitivo únicamente en la memoria episódica fueron diagnosticados con DCL amnésico unidominio. Se consideró que un dominio cognitivo estaba afectado cuando la ejecución, en al menos dos pruebas neuropsicológicas (Clark et al., 2013; Klekociuk et al., 2014), estaba entre una y dos desviaciones estándar por debajo de la norma.

En cada sesión de registro de RMNf, los participantes realizaron una tarea de reconocimiento viejo/nuevo con palabras. Esta tarea tenía dos fases: una fase de estudio y una fase de recuperación demorada. Durante la fase de estudio los participantes tenían que memorizar una lista de 20 palabras (cada una presentada tres veces) mientras hacían un juicio vivo/no vivo sobre cada palabra. Durante la fase de estudio, se realizaba la adquisición de una imagen estructural MPRAGE ponderada en T1. La fase de recuperación demorada comenzaba 30 minutos después de la fase de estudio. En esta fase de la tarea, se presentaban dos veces la lista de palabras viejas mezcladas con 30 palabras nuevas. La tarea del participante consistía en pulsar dos botones diferentes de un dispositivo de respuesta, en función de si consideraba que la palabra presentada era vieja o nueva. Durante la fase de reconocimiento viejo/nuevo se registraba la actividad BOLD cerebral.

En este estudio, se realizó el análisis estadístico de los siguientes datos:

1. **Rendimiento cognitivo:** Mediante pruebas t de Student, se evaluaron diferencias entre los grupos (DCL amnésico unidominio *versus* cognitivamente sanos) para el rendimiento cognitivo global y en las pruebas neuropsicológicas que evaluaban los dominios cognitivos específicos de atención, funcionamiento ejecutivo, memoria y lenguaje.
2. **Datos conductuales:** Se llevó a cabo la prueba Shapiro-Wilk para evaluar el supuesto de normalidad en los datos conductuales. En este sentido, se utilizó la prueba t de Student para aquellas variables que presentaban una distribución normal y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para aquellas variables en las que el supuesto de normalidad no se cumplía. Los datos conductuales evaluados fueron el porcentaje de respuestas y los TRs de las siguientes condiciones experimentales: reconocimiento correcto de palabras viejas, rechazo correcto de palabras nuevas, errores en el reconocimiento de palabras viejas (por ser consideradas nuevas) y falsas alarmas. También se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

evaluaron las omisiones, el índice de discriminación viejo/nuevo A prima (A') y el sesgo de respuesta B doble prima (B''_D).

3. **Actividad cerebral en cada grupo:** Mediante pruebas t de Student, se llevó a cabo un análisis exploratorio para evaluar, dentro de cada grupo, las regiones cerebrales activas durante el reconocimiento correcto de las palabras viejas (condición Hit), durante el rechazo correcto de las palabras nuevas (condición CR) y también para examinar aquellas regiones que mostraron un efecto viejo/nuevo, es decir, una mayor actividad cerebral durante la condición Hit respecto a la condición CR.
4. **Diferencias de actividad cerebral entre grupos:** Mediante un ANOVA (empleando como covariables los años de educación y el número de respuestas correctas ante las palabras viejas –hits-), se comparó entre grupos el efecto viejo/nuevo en la actividad BOLD. Para ello se contrastó la actividad BOLD asociada al reconocimiento correcto de las palabras viejas con respecto al correcto rechazo de las palabras nuevas (contraste Hit > CR). Mediante este análisis comparamos la actividad relacionada con la recuperación exitosa en adultos cognitivamente sanos respecto a los adultos con DCL amnésico unidominio.
5. **Análisis de sensibilidad y especificidad:** Mediante el análisis de la Curva Característica Operativa del Receptor (ROC, por sus siglas en inglés), se evaluó la sensibilidad y especificidad de los cambios en la actividad cerebral revelados por el análisis de comparación entre grupos.

Finalmente, en el **Estudio 3** nos centramos en evaluar, en personas con DCL, cambios neuroanatómicos y diferencias en el rendimiento cognitivo en función de su perfil AT(N). En este estudio participaron treinta y siete adultos con DCL, con perfiles AT(N) diferentes. Concretamente, la muestra de este estudio estaba formada por un grupo de quince adultos con DCL y un perfil A-T-(N)-, un grupo de diez adultos con DCL y un perfil A+T-(N)- y un grupo de doce adultos con DCL y un perfil A+T+(N)+. La caracterización de los biomarcadores AT(N) se hizo mediante el análisis bioquímico del LCR, obtenido en cada participante a través de una punción lumbar realizada en el CHUS. El análisis de estos biomarcadores se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC) del Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS). Además de esta caracterización de los biomarcadores AT(N), se realizó una clasificación del DCL teniendo en cuenta las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas. Este diagnóstico se realizó siguiendo los criterios de Petersen (2004) y de Winblad et al. (2004). Esta evaluación neuropsicológica reveló que, en la muestra global, había tres subtipos de DCL diferentes: veinticuatro adultos con DCL amnésico multidominio, once adultos con DCL amnésico unidominio y dos adultos con DCL no amnésico multidominio.

En este estudio, para evaluar las diferencias entre los tres perfiles AT(N), se realizó el análisis estadístico de los siguientes datos:

1. **Rendimiento cognitivo:** Mediante ANOVAs, se evaluaron diferencias en el funcionamiento cognitivo global y en dominios cognitivos específicos como por ejemplo la atención, el funcionamiento ejecutivo, la memoria y el lenguaje. También se comparó la capacidad funcional, las quejas cognitivas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

subjetivas del paciente y de un informante, así como la puntuación obtenida en la Escala de Depresión Geriátrica (GDS-15, por sus siglas en inglés).

2. **Diferencias neuroanatómicas entre grupos:**
    a. Análisis estructural a cerebro completo: Mediante ANOVAs, se llevaron a cabo análisis de morfometría basada en vóxeles y en superficie en todo el cerebro para evaluar, respectivamente, diferencias en el volumen de la sustancia gris/blanca cerebral y en el grosor cortical.
    b. Análisis estructural del LTM y de regiones hipocampales (Iglesias et al., 2016): Mediante un modelo lineal general multivariante, se evaluaron diferencias volumétricas y de grosor cortical entre los tres grupos en la corteza entorrinal y el giro parahipocampal. También se evaluaron diferencias volumétricas de las siguientes regiones: el hipocampo entero además de su cabeza, cuerpo y cola; el parasubiculum, la cabeza y cuerpo del presubiculum, el subiculum, CA1, CA3 (CA2 está incluido en CA3), CA4, la región granulosa del giro dentado, la región molecular hipocampal, la fisura hipocampal, la fimbria y el área de transición hipocampo-amígdala.
    c. *AD signature index* (Schwarz et al., 2016): Se estimó este índice promediando el grosor cortical de la corteza entorrinal, el giro temporal inferior, el giro temporal medio, el lóbulo parietal inferior, el giro fusiforme y el precúneo, de ambos hemisferios cerebrales. Se evaluaron las diferencias en este índice entre los tres grupos mediante un ANOVA y se estimó la sensibilidad y especificidad de este biomarcador mediante un análisis ROC.
3. **Relación entre perfiles AT(N) y diagnóstico clínico:** Se evaluó la relación entre los grupos AT(N) y el diagnóstico clínico (subtipos de DCL) mediante una prueba χ^2.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. ESTUDIO 1

Patrón temporo-espacial de la actividad eléctrica cerebral relacionada con la recuperación inmediata y demorada en memoria episódica.

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Rivas-Fernández, M. Á**[1]**.**, Galdo-Álvarez, S[1]., Zurrón, M[1]., Díaz, F[1]., & Lindín, M[1]. (2020). Spatiotemporal pattern of brain electrical activity related to immediate and delayed episodic memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, *175*, 107309. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107309.

[1]Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5. ESTUDIO 2

Cambios en la actividad cerebral relacionada con la recuperación en memoria episódica en adultos con deterioro cognitivo ligero amnésico unidominio.

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Rivas-Fernández, M.A**[1]**.**, Lindín, M[1]., Díaz, F[1]., Montserrat, M[1]., Galdo-Álvarez, S[1]. (2021). Changes in brain activity related to episodic memory retrieval in adults with single domain amnestic mild cognitive impairment. *Biological Psychology*, *166*, 108208. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108208.

[1]Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. ESTUDIO 3

Atrofia cerebral y caracterización clínica de adultos con deterioro cognitivo ligero y diferentes perfiles de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de acuerdo al marco de investigación AT(N) de la enfermedad de Alzheimer.

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Rivas-Fernández, M.A**[1]**.**, Lindín, M[1]., Zurrón, M[1]., Díaz, F[1]., Aldrey-Vázquez, J.M[2,4]., Pías-Peleteiro, J.M[2,4]., Vázquez-Vázquez, L[4]., Pereiro, A[3]., Lojo-Seoane, C[3]., Nieto-Vieites, A[3]., Galdo-Álvarez., S[1]. (2022). Brain atrophy and clinical characterization of adults with mild cognitive impairment and different CSF biomarker profiles according to the AT(N) research framework of Alzheimer´s Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*:799347. https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.799347

[1]Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.

[2]Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), Galicia, España.

[3]Departamento de Psicología del Desarrollo y de la Educación, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.

[4]Grupo de Investigación NeuroAging (NEURAL), Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Galicia, España.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7. DISCUSIÓN

Uno de los retos más importantes, que se ha planteado la investigación sobre la EA, es la detección temprana de cambios neuropatológicos en personas con un elevado riesgo de padecer la demencia asociada a esta enfermedad, riesgo que cada vez está más presente en nuestra sociedad. Gran parte de esta investigación se ha centrado en el DCL, un síndrome en el que las actividades de la vida diaria están preservadas, pero se produce un deterioro cognitivo objetivamente medible mediante evaluaciones neuropsicológicas (Petersen et al., 2014). El DCL es considerado como un estadio prodrómico de diversos tipos de demencia, en el que pueden evidenciarse déficits no solamente en la memoria, sino también en otros dominios cognitivos (Petersen, 2016; Petersen et al., 2001, 2009; Winblad et al., 2004).

Dada la relevancia del estado cognitivo en el transcurso de la EA, en los últimos años se han iniciado líneas de investigación con el objetivo de desentrañar los correlatos neurales de dichos procesos cognitivos en personas con DCL. Cuando los participantes con DCL realizan tareas de memoria episódica, técnicas como la EEG y la RMNf permiten evaluar los cambios neurofuncionales que presentan las regiones cerebrales implicadas. En el caso del DCL amnésico, la evidencia científica sugiere que los cambios neurofuncionales asociados a la memoria episódica están fundamentalmente localizados en el LTM (por ejemplo, hipocampo, parahipocampo), así como en áreas del lóbulo parietal posterior y de la corteza frontal (para una revisión ver Bayram et al., 2018). Sin embargo, los hallazgos actuales son todavía muy inconsistentes, ya que algunos estudios informan de hiperactividad de estas regiones (Heun et al., 2007; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008), otros de hipoactividad (Machulda et al., 2009; Mandzia et al., 2009; Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008) y otros incluso han informado de la presencia de ambos patrones de actividad (Petrella et al., 2006; Shu et al., 2021; Trivedi et al., 2008). Teniendo en cuenta estas inconsistencias, cada vez se hace más necesario abordar nuevas investigaciones que incluyan muestras con un perfil neuropsicológico más homogéneo (Li & Zhang, 2015). Este tipo de estudios ayudarían a reducir las inconsistencias observadas en la literatura y, además, permitiría caracterizar con mayor detalle los cambios neurofuncionales que ocurren en subtipos específicos de DCL.

Por ello, en esta Tesis Doctoral se planteó como primer objetivo principal identificar correlatos neurofuncionales de la memoria episódica en adultos con DCL. Para ello, un primer paso fue diseñar una tarea cognitiva adecuada para la evaluación de los procesos de memoria episódica en entornos de registro de la actividad neural. El paradigma experimental diseñado fue una tarea de reconocimiento viejo/nuevo con memoria de la fuente, en el que se usaron palabras como estímulos y el color en el que se presentaban como el detalle episódico a recordar (*memory source*). La tarea estaba formada por una fase de memoria inmediata con tres bloques estudio-prueba seguida (20 minutos después) de una fase de memoria demorada con una única prueba. En cada tarea de estudio, se presentaron aleatoriamente las mismas 40 palabras (palabras "viejas"), y en cada prueba se presentaron mezcladas las palabras viejas con palabras nuevas (26 o 27 de cada tipo). En el diseño de esta tarea se tuvieron en cuenta las variables psicolingüísticas que podrían modular los procesos de recuperación, como por ejemplo su valencia, arousal y familiaridad en el contexto de la lengua española, el grado de concreción, la frecuencia de uso y la longitud de las palabras.

La validación de esta tarea fundamentó la realización del Estudio 1 de la presente Tesis Doctoral. En este estudio, en el que se evaluó una muestra de jóvenes universitarios y se utilizó la técnica de potenciales evocados, se constató que la tarea era adecuada para evaluar los procesos de memoria episódica en entornos de registro de la actividad

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cerebral. En primer lugar, a nivel conductual, se constató que la presentación de tres bloques de aprendizaje (codificación) de los estímulos favoreció la consolidación en memoria a largo plazo. Esta consolidación en memoria se reflejó a través de un aumento gradual del porcentaje de las respuestas correctas en la condición H/H (reconocimiento correcto de las palabras viejas y el color en el que se presentaban) y en la condición CR (rechazo correcto de palabras nuevas), así como en una disminución de los TR en estas condiciones de tarea. En consecuencia, no se obtuvieron diferencias en el rendimiento de la tarea entre el tercer bloque de recuperación en memoria inmediata y el bloque de recuperación en memoria demorada, a pesar de haber transcurrido un intervalo de 20 minutos entre ambas recuperaciones, en el que los participantes realizaron una tarea de memoria de trabajo visuoespacial.

La tarea también mostró su adecuación para el estudio de los correlatos neurales de la memoria episódica. Así, tanto en la recuperación inmediata como en la demorada, se pudieron identificar los componentes de potenciales evocados asociados a los efectos viejo/nuevo descritos en la literatura; en concreto, se identificaron un componente negativo frontal en el intervalo entre 200 y 500 ms post-estímulo, denominado FN400 (Curran, 2000; Woodruff et al., 2006; Yu & Rugg, 2010), y un componente positivo parietal en el intervalo entre 400 y 900 ms post-estímulo (Macleod & Donaldson, 2017; Wilding et al., 2005; Wilding & Rugg, 1996). Al igual que en estudios previos (Alhaj et al., 2006; Kim et al., 2009), no se obtuvieron diferencias entre condiciones (H/H y CR) para la amplitud de FN400 o los generadores neurales del componente (estimados mediante eLORETA). Dado que el efecto viejo/nuevo frontal medio (efecto FN400) es considerado un correlato neurofisiológico de la familiaridad (Curran, 2000), los resultados indicaron que el reconocimiento correcto de las palabras viejas no dependió principalmente de este proceso cognitivo; si bien otros estudios observaron este efecto viejo/nuevo en tareas similares (por ejemplo, Ross et al., 2018) o en tareas que solo implicaban un simple reconocimiento viejo/nuevo (por ejemplo, Wolk et al., 2009).

Por otro lado, se obtuvo una mayor amplitud del componente positivo parietal en la condición H/H que en la condición CR, tanto en la fase de memoria inmediata (amplitud media en el intervalo 500-650 ms) como en la fase de memoria demorada (amplitud media en el intervalo 525-675 ms), evidenciándose un efecto viejo/nuevo parietal, considerado un correlato neurofisiológico del recuerdo (Macleod & Donaldson, 2017; Wilding et al., 2005; Wilding & Rugg, 1996). Estos resultados son consistentes con los informados en estudios previos con tareas de memoria de la fuente que emplearon palabras, tanto en fases de recuerdo inmediato (Alhaj et al., 2006; Kim et al., 2009; Macleod & Donaldson, 2017) como en fases de recuerdo demorado (Macleod & Donaldson, 2017). Por otra parte, en ambas fases de memoria (inmediata y demorada), la estimación de fuentes neurales en el intervalo temporal de este componente mostró una actividad significativamente mayor en la condición H/H que en la condición CR (contraste H/H > CR) en el precúneo, el uncus, y el giro parahipocampal izquierdos, así como en el giro cingulado posterior derecho. También se observó una actividad significativamente mayor en la condición H/H que en la condición CR en el lóbulo parietal inferior y el giro lingual izquierdos durante la fase de memoria inmediata, y en la ínsula izquierda y el giro temporal superior bilateral durante la fase de memoria demorada. Estos resultados son consistentes con resultados de estudios previos que emplearon LORETA (Alhaj et al., 2006; Kim et al., 2009), magnetoencefalografía (MEG) (Breier et al., 1998; Dhond et al., 2005; Tendolkar et al., 2000) y RMNf (Cansino, 2002; Donaldson et al., 2010; Herron et al., 2004; Kahn et al., 2004; Vilberg & Rugg, 2007; Yonelinas et al., 2005) para evaluar la actividad cerebral asociada a la recuperación de información en tareas de memoria episódica.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Se pudo apreciar, por tanto, una gran similitud de los resultados obtenidos entre la condición de memoria inmediata y la condición de memoria demorada durante la tarea, implicando los mismos procesos de interés y la activación de redes neurales similares. A pesar de ello, se obtuvieron algunas diferencias entre ambas fases.

En primer lugar, durante el intervalo correspondiente a la LPN (identificada en localizaciones parieto-occipitales a partir de los 800 ms en la fase de memoria inmediata y a partir de los 950 ms en la fase de memoria demorada), sólo se observó un efecto viejo/nuevo (con amplitud más negativa en la condición H/H que en la CR) en la fase de memoria inmediata. Dado que el componente LPN ha sido relacionado con mecanismos de monitorización y evaluación de la información recuperada en memoria, en especial cuando las huellas de memoria no están completamente consolidadas (Mecklinger et al., 2016), estos resultados sugieren que en la fase de memoria inmediata se requirieron mayores recursos de procesamiento en los procesos de monitorización para el reconocimiento de las palabras, mientras que en la fase demorada no serían necesarios tantos recursos debido a que ya se ha conseguido consolidar la información. Además, en la fase de memoria demorada, respecto a la inmediata, se observó una mayor activación de la ínsula izquierda y del giro frontal medial derecho durante la identificación correcta de palabras viejas, consistente con la implicación de estas estructuras en el recuerdo de ítems previamente aprendidos (Kurth et al., 2010), y del giro parahipocampal derecho en el rechazo correcto de estímulos nuevos, en línea con la hipótesis de la implicación del giro parahipocampal en la detección de estímulos novedosos (Bowman & Dennis, 2015).

Una vez comprobada la adecuación de la tarea diseñada para estudiar los correlatos neurales de la memoria episódica, el siguiente paso consistió en implementarla dentro de un protocolo amplio de adquisición de imágenes de RMN para utilizarla con adultos diagnosticados con DCL. Para evitar alargar el tiempo de los participantes en el escáner y los posibles problemas asociados a la fatiga y malestar asociado, se decidió adquirir las imágenes funcionales durante la fase de recuperación en memoria demorada y mantener una fase de estudio de las palabras (codificación), en la que se presentaban las mismas palabras en tres bloques, para favorecer los procesos de consolidación observados en el Estudio 1. Las ventajas de centrarnos en la fase de memoria demorada, y no en la de memoria inmediata, eran dos: en primer lugar, nos permitiría realizar primero una fase destinada al aprendizaje de las palabras durante la adquisición de secuencias estructurales, necesarias para la obtención de un informe radiológico de los participantes (y asegurar así que no estaban presentes criterios de exclusión); y, en segundo lugar, nos permitiría estudiar, a continuación, los procesos de recuperación en memoria, sin que dichos procesos se solapasen con otros procesos más relacionados con el aprendizaje y consolidación, en curso, de la información en memoria a largo plazo. La existencia de dicho solapamiento había sido evidenciada en la fase de recuperación inmediata del Estudio 1 con potenciales evocados, ya que sólo en esa fase, y no en la fase demorada, fue observado el correlato electrofisiológico vinculado a procesos de monitorización y evaluación de la información recuperada (efecto LPN). Empleando la técnica de RMNf, una técnica con menor resolución temporal que los potenciales evocados, resultaría muy difícil disgregar la activación asociada a dichos procesos de la activación propia de los mecanismos de recuperación.

Sin embargo, el bajo rendimiento observado al aplicar la tarea ya modificada, en una muestra de 10 participantes mayores sin déficits cognitivos, requirió ajustar de nuevo algunos parámetros más de la tarea, antes de su aplicación en la muestra de participantes con DCL. En primer lugar, se redujo el número de palabras que debían memorizar los participantes (20 en lugar de 40). Además, para una mayor simplificación de la tarea, se decidió presentar las palabras en negro sobre fondo gris, en lugar de usar los colores

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

empleados en el Estudio 1 y, por consiguiente, se eliminaba la pregunta referida al color de la palabra, aunque la tarea mantenía las mismas instrucciones cuando se presentaban los estímulos (los participantes debían pulsar un botón diferente dependiendo de si los estímulos se correspondían con palabras viejas o nuevas). El resto de los parámetros se mantuvieron de manera similar a la tarea empleada en el Estudio 1, es decir, la fase de codificación consistía en tres bloques de presentación de las palabras (viejas), manteniendo el control experimental sobre las variables psicolingüísticas y emocionales, ante las que los participantes debían responder en función de si la palabra se correspondía con el nombre de un ser vivo o no, y explicitando que se memorizasen las palabras para una fase posterior. Después de 30 minutos (en los que se adquirían otras secuencias de imágenes), los participantes realizaban la tarea de reconocimiento viejo/nuevo, presentando las palabras viejas dos veces, intercaladas con otras 30 palabras nuevas. La tarea, con estos nuevos ajustes, fue empleada en el Estudio 2 de la presente Tesis Doctoral, para evaluar cambios en la actividad cerebral de adultos diagnosticados con DCL amnésico unidominio, respecto a adultos cognitivamente sanos, utilizando la técnica de RMNf.

La gran mayoría de los estudios con RMNf, que han evaluado la actividad cerebral de adultos con DCL, no se han centrado en subtipos específicos de DCL, sino que han evaluado muestras mixtas formadas por diferentes subtipos. Los resultados obtenidos con RMNf sugerían que en el DCL amnésico ocurre una alteración neurofuncional de estructuras clave en la memoria episódica, es decir, áreas del LTM, el lóbulo parietal y la corteza frontal (Bayram et al., 2018). En cambio, no parecía estar muy claro cuál es patrón de actividad (hiperactividad o hipoactividad) que mejor define los cambios. Por ello, resultaba necesario evaluar muestras más homogéneas, con subtipos de DCL amnésico específicos (Li & Zhang, 2015). Una mayor homogeneización en las muestras evaluadas nos permitiría entender mejor los mecanismos neuropatológicos que subyacen a la expresión de los síntomas clínicos, que muestran personas con un subtipo de DCL concreto. Distintos estudios han mostrado que, en comparación a las personas con DCL amnésico unidominio, los individuos con DCL amnésico multidominio muestran alteraciones en la conectividad funcional de la red neuronal por defecto (DMN, del inglés *default mode network*) (Li et al., 2014), mayor atrofia en la sustancia gris cerebral del giro frontal superior (Zhang et al., 2012) y menor integridad de la sustancia blanca cerebral en áreas temporales, en la corteza parietal posterior, así como en el lóbulo occipital y la corteza frontal (Li et al., 2013). Por lo tanto, estos resultados sugieren que el DCL amnésico unidominio y el DCL amnésico multidominio pueden constituir dos estadios de severidad diferentes en el continuo de la EA (Brambati et al., 2009). Por otra parte, en el caso del DCL amnésico unidominio, se ha demostrado que la técnica de RMNf es especialmente útil para la detección temprana de cambios neurofuncionales en regiones vinculadas a diversos dominios cognitivos (por ejemplo, el lenguaje o la atención), que sin embargo la evaluación neuropsicológica no evidencia como deteriorados (Lenzi et al., 2011).

En el Estudio 2, con la ejecución de la tarea de reconocimiento viejo/nuevo, los adultos cognitivamente sanos y los adultos con DCL amnésico unidominio mostraron una actividad significativa en regiones frontales, parietales, temporales y occipito-temporales, tanto en la condición Hit (reconocimiento correcto de las palabras viejas) como en la condición CR (identificación correcta de las palabras nuevas). Esta distribución topográfica de la actividad cerebral fue consistente con la identificada en participantes cognitivamente sanos y con DCL amnésico unidominio, a los que se le requirió realizar también una tarea de reconocimiento viejo/nuevo con palabras, durante un registro con RMNf (Heun et al., 2007), así como con el patrón temporo-espacial de la actividad

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cerebral identificada en los jóvenes del Estudio 1. Estudios previos con RMNf demostraron la implicación de regiones frontales y de la corteza cingulada media en procesos de control cognitivo como, por ejemplo, la toma de decisiones y la manipulación de información (Fletcher & Henson, 2001; Holroyd et al., 2018). También se ha evidenciado que la corteza prefrontal mantiene importantes comunicaciones con estructuras del lóbulo parietal posterior (por ejemplo, lóbulo parietal inferior y superior, giro cingulado posterior y precúneo) así como con regiones del LTM (por ejemplo, el hipocampo o el giro parahipocampal). La conectividad entre estas regiones constituye una red cerebral que está involucrada en tareas de memoria de reconocimiento (Dickerson & Eichenbaum, 2010; Scalici et al., 2017). Además, la actividad observada en las áreas occipito-temporales (por ejemplo, giro lingual, giro fusiforme), en áreas temporales y en la ínsula podría estar relacionada con el procesamiento visual y lingüístico de las palabras (Machielsen et al., 2000; Oh et al., 2014); mientras que la actividad de las áreas sensoriomotoras (por ejemplo, giros precentral/postcentral, lóbulo paracentral y área motora suplementaria) y del cerebelo podría estar relacionada no solamente con la selección de información relevante y la identificación de los estímulos objetivo, sino también con el control voluntario del movimiento (Chung et al., 2005; D'Angelo, 2018; Lanciego et al., 2012; Wang et al., 2015).

Dos regiones que presentaron mayor activación en la condición de reconocimiento exitoso de las palabras viejas respecto a la identificación correcta de las palabras nuevas, en la fase de memoria demorada del Estudio 1, resultaron claves para entender los cambios neurofuncionales en el DCL amnésico unidominio en el Estudio 2. En primer lugar, los participantes con DCL amnésico unidominio presentaron hipoactivación, respecto a los adultos cognitivamente sanos, del precúneo izquierdo en el contraste Hit > CR, un área que en el Estudio 1 mostró mayor activación ante las palabras viejas que ante las nuevas, en el intervalo del componente positivo parietal (400-900 ms) asociado al recuerdo. Estudios previos han mostrado que el precúneo muestra hipoactividad en personas con DCL amnésico unidominio durante el correcto reconocimiento de dibujos lineales (Johnson et al., 2006) o durante el reconocimiento de pares formados por cara-profesión (Jin et al., 2012). En un estudio reciente, que ha combinado las técnicas EEG-RMNf, se ha demostrado también que la hipoactividad de esta región podría estar relacionada con déficits en los juicios de familiaridad (Shu et al., 2021). Teniendo en cuenta que la tarea realizada por los participantes en el Estudio 2 era de reconocimiento viejo/nuevo simple y que, por lo tanto, no requería la recuperación de detalles contextuales, la hipoactividad en el precúneo mostrada por el grupo con DCL amnésico unidominio podría representar una disfunción neural que estaría afectando a los juicios de familiaridad que se requieren en este tipo de tarea.

En segundo lugar, también se ha encontrado una hipoactivación del giro cingulado medio izquierdo, que en el Estudio 1 mostró mayor activación ante las palabras viejas que ante las nuevas, también en la fase de memoria demorada, en el intervalo del componente positivo parietal (400-900 ms) asociado al recuerdo. Mediante tareas de memoria asociativa, la actividad de la corteza cingulada se ha relacionado con la evaluación y monitorización de la información recuperada (de Chastelaine et al., 2016). Sin embargo, cabe mencionar que el contraste empleado en este estudio (Hit > CR) aísla la actividad cerebral asociada a la recuperación exitosa de información almacenada en memoria episódica. Por lo tanto, la hipoactividad cerebral de esta región encontrada en el grupo DCL amnésico unidominio sugiere la presencia de cambios neurofuncionales relacionados con déficits en la recuperación exitosa de información.

A pesar de utilizar el mismo tipo de estímulos y una tarea de memoria de reconocimiento viejo/nuevo similar, no se replicaron las diferencias entre grupos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

observadas en el estudio de Heun et al. (2007) en la actividad cerebral de regiones frontales durante el reconocimiento correcto de palabras viejas (giro frontal superior e inferior del hemisferio derecho). En el Estudio 2 no se encontraron diferencias entre ambos grupos en esas regiones frontales, pero sí se observó una hipoactividad del precúneo y del giro cingulado medio del hemisferio izquierdo, lo que sugiere que los procesos de recuperación de la memoria episódica estarían afectados en los adultos con DCL amnésico unidominio. Las diferencias en el diseño de la tarea (la tarea de memoria utilizada en el estudio de Heun et al. tenía dos secuencias de estudio-prueba, con 90 palabras viejas diferentes para memorizar en cada secuencia, y la mitad de las 90 palabras viejas se presentaban en cada fase de prueba), la dificultad de la tarea (en el estudio de Heun et al, los participantes tenían que memorizar un mayor número de palabras, un total de 180 palabras viejas), y el deterioro cognitivo de los adultos con DCL amnésico unidominio evaluados (a diferencia del estudio de Heun et al, no encontramos diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo general -puntuación en el MMSE-) podrían explicar las discrepancias en los resultados entre ambos estudios.

En conjunto, los resultados del Estudio 2 mostraron que los participantes con DCL amnésico unidominio presentan hipoactivación en regiones clave para la recuperación en memoria episódica, pudiendo constituir un potencial marcador neurocognitivo del DCL amnésico unidominio en entornos clínicos. En esta línea, se obtuvieron medidas de sensibilidad y especificidad óptimas (con valores entre 0,7 y 0,8) para la hipoactivación de ambas áreas en la discriminación de los participantes con DCL amnésico unidominio y los adultos cognitivamente sanos. Sin embargo, futuros estudios deben contrastar la validez de estos valores en muestras más amplias de participantes con DCL amnésico unidominio, así como en adultos con DCL amnésico multidominio o con demencia debida a la EA.

Ligado a estos cambios neurofisiológicos, se han observado también déficits en el rendimiento cognitivo de los adultos con DCL. En la tarea de memoria episódica del Estudio 2, los pacientes con DCL amnésico unidominio mostraron déficits, respecto a los adultos cognitivamente sanos, en la capacidad para recuperar información almacenada en la memoria episódica, así como un enlentecimiento en la recuperación de esa información y en la selección de las respuestas apropiadas. Estos déficits se reflejaron a través de un menor porcentaje de respuestas correctas (ante las palabras viejas -condición Hit- y nuevas -condición CR-) y una menor capacidad para discriminar palabras viejas y nuevas (índice d´). Este grupo también mostró un mayor porcentaje de errores y mayores tiempos de reacción durante el correcto reconocimiento de las palabras viejas, así como un sesgo de respuesta conservador (es decir, pulsaron el botón de "viejas" de forma infrecuente). Estos resultados estuvieron en consonancia con los obtenidos en investigaciones previas que también compararon adultos cognitivamente sanos y adultos con DCL amnésico unidominio (Heun et al., 2007; Lenzi et al., 2011; Trivedi et al., 2008). Además, si tenemos en cuenta los postulados planteados por la teoría del andamiaje del envejecimiento y la cognición (STAC, por sus siglas en inglés), los resultados obtenidos en el Estudio 2 sugieren que la hipoactividad de las regiones cerebrales anteriormente señaladas (precúneo y giro cingulado medio, del hemisferio izquierdo), junto con el menor rendimiento en el grupo de personas con DCL amnésico unidominio, representaría el menoscabo de la eficiencia cerebral de algunos componentes del procesamiento neuronal como la relación señal/ruido, la fidelidad de las representaciones y la velocidad de transmisión neuronal (Reuter-Lorenz & Park, 2014).

En suma, el Estudio 2 ha aportado nuevos datos en respuesta a la necesidad de caracterizar los efectos de subtipos específicos del DCL en el rendimiento neurocognitivo, centrándose, en concreto, en el DCL amnésico unidominio. Si bien, otro

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aspecto que ha acaparado nuestra atención y que ha sido abordado en el Estudio 3 de esta Tesis Doctoral, es la necesidad de evaluar y delimitar la gran heterogeneidad asociada al propio diagnóstico del DCL. Para ello, se ha propuesto la incorporación de biomarcadores AT(N) que permitan caracterizar, de forma más precisa, a los adultos que presentan deterioro cognitivo (Jack et al., 2018).

En el Estudio 3 no se ha encontrado una correspondencia entre subtipos de DCL y los tres perfiles AT(N) evaluados: (1) DCL con *biomarcadores de la EA normales* (perfil A-T-N-), (2) DCL con *cambio patológico de la EA* (perfil A+T-N-) y (3) *EA prodrómica* (con perfil A+T+N+). No se ha observado una diferente composición de subtipos de DCL, pues en los tres grupos se encontraban mayoritariamente adultos con DCL amnésico unidominio y adultos DCL amnésico multidominio. Sin embargo, sí se han obtenido diferencias en el rendimiento cognitivo en función de los perfiles AT(N). En comparación al grupo con A-T-(N)-, el grupo A+T+(N)+ mostró un peor rendimiento en diferentes pruebas neuropsicológicas, en concreto en el rendimiento cognitivo global (puntuación total del Cambridge Cognitive Assessment-Revised -CAMCOG-R-), así como en la memoria (subescala de memoria del CAMCOG-R y falsos positivos en reconocimiento del California Verbal Learning Test -CVLT-) y en la función ejecutiva (Trail Making Test -TMT-B-). La evidencia reciente sugiere que la disfunción cognitiva puede estar relacionada con la positividad en los biomarcadores A y T. En este sentido, se ha demostrado que niveles anormales en la proteína tau fosforilada están relacionados con los déficits en la memoria (Ingala et al., 2021). Además, los niveles altos de la proteína Aβ en personas cognitivamente sanas también se ha asociado con déficits cognitivos en diversos dominios como la memoria episódica, la función ejecutiva y la cognición global (Hedden et al., 2013). Estos resultados también concuerdan con los obtenidos por Ekman et al. (2018), quienes observaron que las personas con DCL y un perfil A+T+(N)+ muestran un peor rendimiento en la memoria episódica que las personas con DCL y un perfil A-T-(N)-.

Dada la disociación observada entre la clasificación clínica del DCL (subtipos de DCL) y los perfiles basados en biomarcadores del continuo de la EA, consideramos relevante identificar los correlatos neuroanatómicos de la memoria episódica en los tres grupos comparados (perfil A-T-N- *versus* perfil A+T-N- *versus* perfil A+T+N+), así como evaluar índices de neurodegeneración que permitan diferenciar los grupos. Éste constituyó el segundo objetivo principal de esta Tesis Doctoral.

De acuerdo con las hipótesis planteadas, y teniendo en cuenta la importancia del LTM en los procesos de memoria episódica, los resultados revelaron que, en comparación al grupo con perfil A-T-(N)-, los participantes con un perfil A+T-(N)- mostraron atrofia en la fimbria derecha y el giro parahipocampal izquierdo. Los cambios estructurales fueron, sin embargo, más extensos en el grupo A+T+(N)+, ya que este perfil mostró atrofia cerebral en diversas regiones del LTM, como el giro parahipocampal, la corteza entorrinal y varias regiones del hipocampo. Estos resultados están en consonancia con los hallazgos informados en el estudio de Ekman et al. (2018), en el que se observó una secuencia de atrofia cerebral progresiva desde el perfil A+T-(N)- hasta los perfiles A+T+(N)- y A+T+(N)+.

La corteza entorrinal es una estructura del LTM que mantiene importantes conexiones con diversas regiones del hipocampo, como por ejemplo el giro dentado (Witter, 2007). La comunicación entre estas regiones forma la vía perforante, un tracto cerebral que muestra alteraciones neuroanatómicas en el DCL (Stoub et al., 2006) y en la EA (Gómez-Isla et al., 1996). Estudios previos han demostrado que la atrofia de la corteza entorrinal es uno de los cambios neuroanatómicos más tempranos en la EA (Leal & Yassa, 2013) y la neurodegeneración de esta estructura predice la atrofia del hipocampo en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

personas con DCL y demencia debida a EA con niveles anormales de Aβ y tau fosforilada (Desikan et al., 2010). En el caso de la fimbria, la evidencia ha demostrado que esta región mantiene importantes conexiones con el fornix, formando así un tracto cerebral que comunica el hipotálamo y el hipocampo (Leal & Yassa, 2013). Se ha demostrado que la atrofia del fornix está asociada con los niveles de Aβ y con los déficits en la memoria episódica (Rabin et al., 2019). Por lo tanto, estos cambios neurodegenerativos localizados en el LTM sugieren que el avance neuropatológico de la enfermedad está afectando a diversas estructuras con un rol crítico en la memoria episódica, el sistema neurocognitivo más afectado en la EA.

Más allá del LTM, el grupo con perfil A+T-(N)- no mostró cambios estructurales con respecto al grupo A-T-(N)-. Sin embargo, se observó que la positividad en todos los biomarcadores AT(N) también tiene un impacto negativo en la morfología de otras regiones no pertenecientes al LTM, incluyendo las regiones clave para la realización de la tarea viejo/nuevo identificadas en el Estudio 2. Así, en comparación al grupo A-T-(N)-, el grupo A+T+(N)+ mostró reducciones en el volumen de la sustancia blanca cerebral en regiones de los lóbulos temporal (giro temporal inferior, giro temporal medio) y frontal (parte orbital del giro frontal medio), en áreas occipito-temporales (giro lingual y giro fusiforme) y en la corteza cingulada anterior. Este grupo también mostró reducciones en el grosor cortical del lóbulo parietal inferior, el precúneo, el giro cingulado posterior, el giro supramarginal, el giro frontal superior y la corteza occipital lateral. Los cambios neurodegenerativos en las regiones del lóbulo parietal posterior han sido evidenciadas en personas con DCL y demencia debida a la EA (Jacobs et al., 2012). Además, teniendo en cuenta la implicación que tienen las estructuras de la corteza orbitofrontal en procesos de control cognitivo, como por ejemplo la resolución de respuestas conflictivas o la detección de errores (Rudebeck & Rich, 2018), los resultados obtenidos indican que, en el caso del grupo A+T+(N)+, la progresión de la EA está afectando a otras estructuras cerebrales en la corteza parietal y frontal, que podrían estar funcionalmente vinculadas con otros dominios cognitivos como por ejemplo el control ejecutivo. Esta expansión de cambios neurodegenerativos, hacia áreas de la corteza parietal y frontal, es consistente con lo esperado en fases avanzadas de la progresión hacia la EA dentro del esquema AT(N) y, también, está en consonancia con los postulados recogidos dentro del modelo de estadificación neuropatológica propuesto por Braak y Braak (1991).

Precisamente, los análisis ROC realizados en el Estudio 3 mostraron una alta sensibilidad y especificidad del *AD signature index,* propuesto por Schwarz et al. (2016), para distinguir entre participantes que están dentro y fuera del continuo de la EA. El *AD signature index* es biomarcador de neuroimagen que integra, en único índice, el grosor cortical de regiones cerebrales especialmente vulnerables en la EA, tales como la corteza entorrinal, el giro temporal inferior, el giro temporal medio, el lóbulo parietal inferior, el giro fusiforme y el precúneo. Concretamente, los resultados del análisis ROC revelaron que este biomarcador distingue con una alta especificidad y sensibilidad (valores entre 0,73 y 0,86) entre participantes que están dentro del continuo de la EA, con respecto a aquellos que presentan niveles normales en los biomarcadores AT(N). En suma, los resultados mostraron que el esquema AT(N) puede ser óptimo para evaluar la progresión neuropatológica de la EA. Por lo tanto, el uso de biomarcadores que evidencien estos cambios puede ser de especial utilidad para determinar la neurodegeneración en áreas cerebrales altamente vulnerables en la EA, con independencia de su rendimiento cognitivo y su diagnóstico clínico.

Por lo tanto, en conjunto, los resultados de la presente Tesis Doctoral han puesto de manifiesto que el DCL está asociado a cambios neuroanatómicos, neurofuncionales y en el rendimiento cognitivo, vinculados especialmente a los procesos de memoria episódica.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se ha observado que, ante tareas de recuperación en memoria episódica, los adultos con DCL amnésico unidominio reclutan un conjunto de áreas cerebrales similar al reclutado por adultos jóvenes y adultos mayores cognitivamente sanos, aunque mostrando una hipoactivación de estructuras claves para la recuperación de ítems aprendidos y la monitorización de dicha recuperación en memoria. Esta hipoactivación es congruente con los cambios neuropatológicos asociados al continuo de la EA, caracterizado por una afectación de estructuras implicadas en los procesos de memoria episódica (principalmente estructuras del LTM) que progresivamente se expande hacia otras regiones corticales difusas, siguiendo el modelo propuesto por Braak y Braak (1991). Sin embargo, aunque se pueden apreciar cambios en el rendimiento cognitivo en función del grado de desarrollo de la EA (medido a través de biomarcadores beta amiloide, tau fosforilada y tau total), esta progresión no se corresponde con el estado clínico de los pacientes con DCL, lo que dificulta el diagnóstico y la intervención temprana e individualizada para las personas que sufren DCL y se encuentran en riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer.

A pesar de las nuevas evidencias aportadas sobre el DCL, derivadas del presente trabajo, todavía existen cuestiones que requieren clarificación en futuras líneas de investigación. Esta Tesis Doctoral está enmarcada dentro de un proyecto de investigación más amplio, que tiene por objetivo realizar un análisis longitudinal de la evolución clínica y neural de personas mayores cognitivamente sanas y con deterioro cognitivo. Futuros trabajos deben incidir en la búsqueda de aquellos correlatos específicos que permitan predecir la evolución hacia un deterioro en las capacidades cognitivas, teniendo en cuenta factores protectores que produzcan un enlentecimiento de la afectación clínica y reduzcan el desarrollo neuropatológico de la EA, como son la proliferación de depósitos de beta amiloide u ovillos neurofibrilares, así como el papel modulador de la edad sobre estos procesos.

Precisamente, dado el carácter invasivo de las técnicas para la obtención de biomarcadores propios de la EA (como es el caso de la extracción de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar), el Comité de Ética de la Investigación encargado de evaluar este proyecto requirió que solo los pacientes con DCL (y bajo consentimiento informado) pudiesen someterse a dicha prueba de evaluación, impidiendo obtener biomarcadores en participantes sin deterioro. En este sentido, se están desarrollando técnicas de obtención de biomarcadores (niveles de beta amiloide, de proteína tau y de neurofilamento de cadena ligera) a partir de pruebas menos invasivas, como es el caso de análisis de muestras sanguíneas (Bateman et al., 2019; Blennow, 2017; Henriksen et al., 2014). Esto nos permitirá discernir el efecto de los procesos neuropatológicos en colectivos que se encuentran en distintos estadios, preclínicos o prodrómicos, de la EA.

Teniendo en cuenta la disociación observada entre el estado clínico, la integridad neuroanatómica y neurofuncional y el perfil del paciente con DCL en función de la presencia de biomarcadores de la EA, se requiere la elaboración de criterios diagnósticos que permitan clasificar, desde una perspectiva neurocientífica, diferentes perfiles neuropatológicos del DCL, en línea con las aportaciones de estudios recientes que clasifican a los participantes con DCL en función de la progresión de la afectación de distintas regiones cerebrales (por ejemplo, Vogel et al., 2021).

La presente Tesis Doctoral ha puesto de manifiesto que las personas con DCL presentan, en menor o mayor medida, evidencias de afectación de la integridad neuroanatómica y neurofuncional, limitando los posibles beneficios de una intervención temprana. En este sentido, una entidad diagnóstica de interés que merece una evaluación en profundidad, es el declive cognitivo subjetivo (DCS). El DCS es considerado una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

condición preclínica en la que se percibe un declive progresivo, en uno o varios dominios cognitivos, en comparación con un nivel de rendimiento cognitivo anterior, en ausencia de déficits cognitivos objetivos medidos mediante una evaluación neuropsicológica formal (Jessen et al., 2014). El DCS representa, por ello, un interesante estadio en el que sería posible identificar cambios cerebrales tempranos que surgen antes de la aparición de los síntomas clínicos.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los resultados derivados de la presente Tesis Doctoral llevan a las siguientes conclusiones:

1. En el deterioro cognitivo ligero se pueden identificar cambios neuroanatómicos y neurofuncionales en regiones cerebrales vinculadas a la memoria episódica.

2. La tarea de reconocimiento viejo/nuevo con memoria de la fuente y palabras como estímulos, diseñada en el **Estudio 1**, ha demostrado ser útil para identificar (mediante el uso combinado de PEs y eLORETA) las bases neurales que sustentan los procesos de recuperación y monitorización en memoria episódica, en una fase de memoria inmediata y una fase de memoria demorada. La posterior adaptación de ese paradigma experimental, a los registros de RMNf y al tipo de muestra evaluada, permitió evaluar los cambios neurofuncionales que muestran las personas con DCL amnésico unidominio respecto a personas cognitivamente sanas.

3. En la tarea de reconocimiento viejo/nuevo, durante los registros de RMNf, los adultos con DCL amnésico unidominio han mostrado, respecto a los adultos cognitivamente sanos: (a) una menor capacidad para discriminar estímulos viejos y nuevos, así como un enlentecimiento en los procesos de recuperación de información de la memoria episódica, y (b) hipoactividad en el precúneo y la corteza cingulada media, del hemisferio izquierdo, durante el reconocimiento exitoso de la información almacenada en memoria (**Estudio 2**).

4. Los cambios neurofuncionales del precúneo y de la corteza cingulada media, del hemisferio izquierdo, podrían constituir marcadores neurocognitivos del DCL amnésico unidominio en entornos clínicos (**Estudio 2**).

5. El esquema AT(N) es útil para estadificar la progresión neuropatológica de la EA y para detectar, con procedimientos de RMNe, los cambios neuroanatómicos que ocurren en personas que, con DCL y distintos perfiles AT(N), están en el continuo de la EA (**Estudio 3**).

6. El patrón de cambios neurodegenerativos observado en personas con DCL, que están dentro del continuo de la EA, es consistente con el modelo de estadificación neuropatológica de la EA propuesto por Braak y Braak (1991). Estos cambios aparecerían primeramente en el LTM y posteriormente se extenderían hacia regiones neocorticales temporales y parietales posteriores, así como del lóbulo frontal (**Estudio 3**).

7. El *AD signature index*, propuesto por Schwarz et al. (2016), ha demostrado ser útil para determinar la neurodegeneración que muestran las personas con DCL y distintos perfiles AT(N) en regiones cerebrales altamente vulnerables en la EA,

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

con independencia de su rendimiento cognitivo y su diagnóstico clínico (**Estudio 3**).

8. En comparación a las personas con DCL y un perfil A-T-(N)-, las personas con DCL y un perfil A+T+(N)+ muestran un peor rendimiento en el funcionamiento cognitivo global, la memoria episódica y el funcionamiento ejecutivo (**Estudio 3**).

9. No existe una correspondencia entre los perfiles AT(N) obtenidos mediante el análisis bioquímico del LCR y el diagnóstico clínico del DCL. Por lo tanto, el esquema AT(N) no permite determinar el estado clínico de adultos con DCL (**Estudio 3**).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONCLUSIONS

The results derived from this Doctoral Thesis led to the following conclusions:

1. In mild cognitive impairment, neuroanatomical and neurofunctional changes can be identified in brain regions linked to episodic memory.

2. The source memory task (with words as stimuli) designed to Study 1 demonstrated to be useful to identify (through the combined use of event-related potentials and eLORETA) the neural bases that support episodic memory retrieval and monitoring processes involved during an immediate and a delayed memory phases. The subsequent adaptation of this experimental paradigm to fMRI sessions and to the type of sample evaluated allowed us to assess the neurofunctional changes shown by persons with single domain amnestic MCI with respect to cognitively unimpaired adults.

3. In comparison to cognitively unimpaired adults, individuals with single domain amnestic MCI have shown: (a) a reduced ability to discriminate old and new stimuli, as well as a slowing in the retrieval of information from episodic memory, and (b) hypoactivity in the precuneus and the midcingulate cortex, of the left hemisphere, during successful episodic memory retrieval (**Study 2**).

4. Neurofunctional changes of the precuneus and midcingulate cortex, of the left hemisphere, may constitute neurocognitive markers of single domain amnestic MCI in clinical settings (**Study 2**).

5. The AT(N) scheme is useful for staging the neuropathological progression of AD and for detecting, with sMRI procedures, the neuroanatomical changes that occur in people with MCI and different AT(N) profiles, who are within the AD continuum (**Study 3**).

6. The pattern of neurodegenerative changes observed in people with MCI, who are within the AD continuum, is consistent with the neuropathological staging model of AD proposed by Braak and Braak (1991). These neuroanatomical changes would appear first in the medial temporal lobe and subsequently spread to posterior temporal and parietal neocortical regions, as well as towards the frontal lobe (**Study 3**).

7. The *AD signature index*, proposed by Schwarz et al. (2016), has been shown to be useful in determining the neurodegeneration shown by individuals with MCI and different AT(N) profiles in highly vulnerable brain regions in AD, irrespective of their cognitive performance and clinical diagnosis (**Study 3**).

8. Compared to people with MCI and an A-T-(N)-profile, adults with MCI and an A+T+(N)+ profile show worse performance in global cognitive functioning, episodic memory and executive functioning (**Study 3**).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9. There is no correspondence between AT(N) profiles obtained by CSF biochemical analysis and the clinical diagnosis of MCI. Therefore, the AT(N) scheme does not allow determining the clinical status of adults with MCI (**Study 3**).

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. ANEXOS

7.1 ANEXO I: ARTÍCULOS PUBLICADOS

Rivas-Fernández, M. Á., Galdo-Álvarez, S., Zurrón, M., Díaz, F., & Lindín, M. (2020). Spatiotemporal pattern of brain electrical activity related to immediate and delayed episodic memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 175, 107309. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107309.

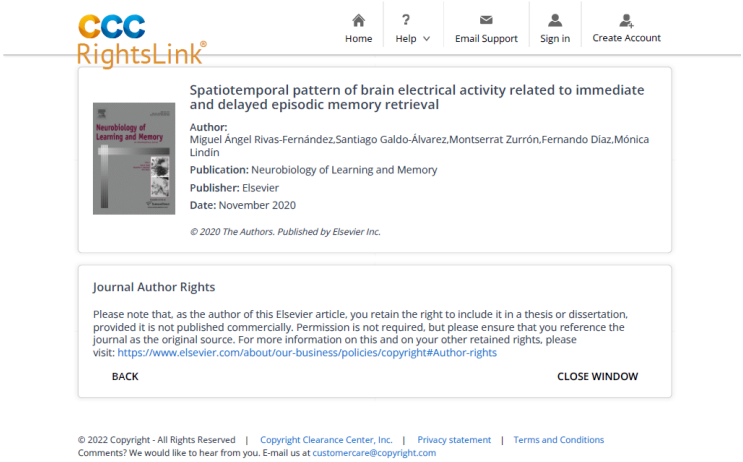
Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.

Empleado en:
Apartado 4

Índices de calidad:
Índice de impacto (2020): 2,877
Cuartil (2020): Q2 en la categoría *Psychology*.

Contribución específica en la publicación:
Rivas-Fernández, M.Á. contribuyó a realizar el diseño experimental del estudio, participó en la adquisición y en el análisis de datos, así como en la interpretación, la discusión de resultados y en la redacción del manuscrito original.

Autorización de la revista:
El Estudio 1 de la presente Tesis Doctoral fue publicado en la revista *Neurobiology of Learning and Memory* bajo la licencia Creative Commons (https://www.elsevier.com/about/policies/copyright). Por lo tanto, esta revista permite la reutilización del artículo por parte del autor, como parte de su Tesis Doctoral.



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Rivas-Fernández, M.A., Lindín, M., Díaz, F., Montserrat, M., & Galdo-Álvarez, S. (2021). Changes in brain activity related to episodic memory retrieval in adults with single domain amnestic mild cognitive impairment. *Biological Psychology*, 166, 108208. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108208

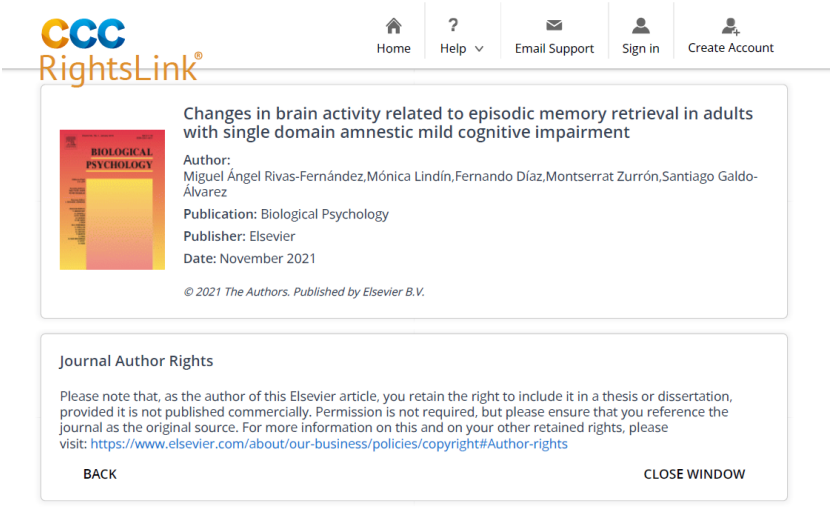
Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.

Empleado en:
Apartado 5

Índices de calidad:
Índice de impacto (año 2020): 3,251
Cuartil (2020): Q2 en la categoría *Psychology, Biological*.

Contribución específica en la publicación:
Rivas-Fernández, M.Á. contribuyó a realizar el diseño experimental del estudio, participó en la adquisición y en el análisis de datos, así como en la interpretación, la discusión de resultados y en la redacción del manuscrito original.

Autorización de la revista:
El Estudio 2 de la presente Tesis Doctoral fue publicado en la revista *Biological Psychology* bajo la licencia Creative Commons (https://www.elsevier.com/about/policies/copyright). Por lo tanto, esta revista permite la reutilización del artículo por parte del autor, como parte de su Tesis Doctoral.



Rivas-Fernández, M.A[1]., Lindín, M[1]., Zurrón, M[1]., Díaz, F[1]., Aldrey-Vázquez, J.M[2,4]., Pías-Peleteiro, J.M[2,4]., Vázquez-Vázquez, L[4]., Pereiro, A[3]., Lojo-Seoane, C[3]., Nieto-Vieites, A[3]., Galdo-Álvarez., S[1]. (2022). Brain atrophy and clinical characterization of adults with mild cognitive impairment and different CSF biomarker profiles according to the AT(N) research framework of Alzheimer´s Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*, 799347. https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.799347

[1]Laboratorio de Neurociencia Cognitiva, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.
[2]Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), Galicia, España.
[3]Departamento de Psicología del Desarrollo y de la Educación, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, España.
[4]Grupo de Investigación NeuroAging (NEURAL), Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Galicia, España.

Empleado en:
Apartado 6

Índices de calidad:
Índice de impacto (2020): 3.169
Cuartil (2020): Q2 en la categoría *Psychology*.

Contribución específica en la publicación:
Rivas-Fernández, M.Á. contribuyó a realizar el diseño experimental del estudio, participó en la adquisición y en el análisis de datos, así como en la interpretación, la discusión de resultados y en la redacción del manuscrito original.

Autorización de la revista:
El Estudio 3 de la presente Tesis Doctoral fue publicado en la revista *Frontiers in Human Neuroscience* bajo la licencia Creative Commons (https://www.elsevier.com/about/policies/copyright). Por lo tanto, esta revista permite la reutilización del artículo por parte del autor como parte de su Tesis Doctoral. Esta información aparece recogida en la página 12 del artículo original.

Copyright © 2022 *Rivas-Fernández, Lindín, Zurrón, Díaz, Aldrey-Vázquez, Pías-Peleteiro, Vázquez-Vázquez, Pereiro, Lojo-Seoane, Nieto-Vieites and Galdo-Álvarez. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2 ANEXO II: CRITERIOS DEL NINCDS-ADRDA (1984)

1) Criterios diagnósticos para **EA Probable**:
    a. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el test Mini-Mental Examination (Folstein et al., 1975), la escala de demencia de Blessed (Blessed et al., 1968), u otras similares, y confirmada con pruebas neuropsicológicas.
    b. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
    c. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
    d. No alteración del nivel de conciencia.
    e. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
    f. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.
2) Apoyan el diagnóstico de EA Probable:
    a. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica tales como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia) y la percepción (agnosia).
    b. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
    c. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación neuropatológica; y
    d. Pruebas complementarias:
        i. Punción lumbar normal en las determinaciones estándar.
        ii. Patrón normal o cambios inespecíficos en EEG, tales como incremento de la actividad de ondas lentas, y
        iii. Evidencia de atrofia cerebral en tomografía computarizada (TC), objetivándose progresión de la misma en observación seriada.
3) Otros aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de EA Probable, tras excluir otras causas de demencia:
    a. Mesetas en la progresión de la enfermedad.
    b. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delusiones, alucinaciones, arrebatos emocionales, físicos o verbales, alteraciones sexuales y pérdida de peso.
    c. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, e incluyendo signos neurológicos motores como tono muscular incrementado, mioclonías o alteración de la marcha.
    d. Convulsiones en fase avanzada de la enfermedad, y
    e. TC cerebral normal para la edad del paciente.
4) Aspectos que convierten el diagnóstico de EA Probable en incierto o improbable:
    a. Inicio repentino y apopléjico.
    b. Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o falta de coordinación en fases tempranas de la evolución.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

   c. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.
5) Diagnóstico clínico de EA **Posible**:
   a. Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan ser suficientes para causar esa demencia, pero con variaciones en el inicio, presentación o en el curso clínico.
   b. Presencia de un segundo trastorno, cerebral o sistémico, suficiente para producir demencia, pero que no es considerado como la causa de la demencia; y
   c. En investigación puede usarse cuando se identifica un déficit cognitivo severo, gradualmente progresivo, en ausencia de otra causa identificable.
6) Los criterios diagnósticos de **EA Definitiva** son:
   a. Los criterios clínicos para EA Probable.
   b. Evidencia histopatológica obtenida de biopsia o autopsia.
7) La clasificación de la EA para investigación deberá especificar características que pueden diferenciar subtipos de la enfermedad, como:
   a. Ocurrencia familiar.
   b. Inicio antes de los 65 años de edad.
   c. Presencia de trisonomía-21; y
   d. Coexistencia de otras condiciones relevantes como la enfermedad de Parkinson.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.3 ANEXO III: ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación en el que se engloba la presente Tesis Doctoral, fue aprobado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (Xunta de Galicia, España). Además, los tres estudios que componen la Tesis fueron realizados de acuerdo con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki de 1964.

Título del Proyecto: Estudio longitudinal del deterioro cognitivo en el envejecimiento normal, DCL y EA. Efectos de un programa integrado de estimulación cognitiva por video-juegos y estimulación eléctrica transcraneal.

Código de Registro: 2017/498
Dictamen del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo.
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia.
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albert, M. (2008). Neuropsychology of Alzheimer's disease. En Aminoff, M. J., Boller, F., Swaab, D. F., Goldenderg, G., Miller, B. L. (Eds.). *Neuropsychology and Behavioral Neurology* (Vol. 88, pp. 511–525). Elsevier. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)88027-4

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & 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. *Alzheimer's and Dementia*. *7*(3), 270–279. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316–329. https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011

Alhaj, H. A., Massey, A. E., & McAllister-Williams, R. H. (2006). Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: A double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, *188*(4), 541–551. https://doi.org/10.1007/s00213-005-0136-y

Allegri, R. F., Chrem Méndez, P., Calandri, I., Cohen, G., Martín, M. E., Russo, M. J., Crivelli, L., Pertierra, L., Tapajóz, F., Clarens, M. F., Campos, J., Nahas, F. E., Vázquez, S., Surace, E., & Sevlever, G. (2020). Prognostic value of ATN Alzheimer biomarkers: 60-month follow-up results from the Argentine Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *12*(1). https://doi.org/10.1002/dad2.12026

Allison, S. L., Koscik, R. L., Cary, R. P., Jonaitis, E. M., Rowley, H. A., Chin, N. A., Zetterberg, H., Blennow, K., Carlsson, C. M., Asthana, S., Bendlin, B. B., & Johnson, S. C. (2019). Comparison of different MRI-based morphometric estimates for defining neurodegeneration across the Alzheimer's disease continuum. *NeuroImage: Clinical*, *23*. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101895

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.893619

Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*. *11*(6 Pt 1), 805–821. https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582

Atkinson, R. C., & Juola, J. F. (1974). Search and decision processes in recognition memory. En D. H. Krantz, R. C. Atkinson, R. D. Luce, & P. Suppes (Eds.), *Contemporary developments in mathematical psychology: I. Learning, memory and thinking*. W. H. Freeman.

Bateman, R. J., Blennow, K., Doody, R., Hendrix, S., Lovestone, S., Salloway, S., Schindler, R., Weiner, M., Zetterberg, H., Aisen, P., & Vellas, B. (2019). Plasma Biomarkers of AD Emerging as Essential Tools for Drug Development: An EU/US CTAD Task Force Report. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *6*(3), 169–173. https://doi.org/10.14283/jpad.2019.21

Bauer, C. E., Zachariou, V., Seago, E., & Gold, B. T. (2021). White Matter Hyperintensity Volume and Location: Associations With WM Microstructure, Brain Iron, and Cerebral Perfusion. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.617947

Bayram, E., Caldwell, J. Z. K., & Banks, S. J. (2018). Current understanding of magnetic

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

resonance imaging biomarkers and memory in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. *4*(2018), 395–413. https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.04.007

Beason-Held, L. L., Goh, J. O., An, Y., Kraut, M. A., O'Brien, R. J., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2013). Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, *33*(46), 18008–18014. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1402-13.2013

Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2008). Thirty years of Alzheimer's disease genetics: The implications of systematic meta-analyses. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(10), 768–778. https://doi.org/10.1038/nrn2494

Blacker, D., Haines, J. L., Rodes, L., Terwedow, H., Go, R. C. P., Harrell, L. E., Perry, R. T., Bassett, S. S., Chase, G., Meyers, D., Albert, M. S., & Tanzi, R. (1997). ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: The NIMH genetics initiative. *Neurology*, *48*(1), 139–147. https://doi.org/10.1212/WNL.48.1.139

Blennow, K. (2017). A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood. *Neurology and Therapy*, *6*(Suppl 1), 15–24. https://doi.org/10.1007/s40120-017-0073-9

Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *114*(512), 797–811. https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797

Bloom, D. E., & Luca, D. L. (2016). The Global Demography of Aging: Facts, Explanations, Future. En J. Piggott & Alan Woodland (Eds), *Handbook of the Economics of Population Aging*. *1*(2016), 3-56. Elseview. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.hespa.2016.06.002

Bowman, C. R., & Dennis, N. A. (2015). The neural correlates of correctly rejecting lures during memory retrieval: the role of item relatedness. *Experimental Brain Research, 233*(6), 1963-1975. https://doi.org/10.1007/s00221-015-4268-y

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica, 82*(4), 239-259. https://doi.org/10.1007/BF00308809

Brambati, S. M., Belleville, S., Kergoat, M. J., Chayer, C., Gauthier, S., & Joubert, S. (2009). Single- and multiple-domain amnestic mild cognitive impairment: two sides of the same coin?. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(6), 541–549. https://doi.org/10.1159/000255240

Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., & Papanicolaou, A. C. (1998). Relative Timing of Neuronal Activity in Distinct Temporal Lobe Areas During a Recognition Memory Task for Words. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* , *20*(6), 782–790. https://doi.org/10.1076/jcen.20.6.782.1116

Buerger, K., Ewers, M., Pirttilä, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., DeBernardis, J., Kerkman, D., McCulloch, C., Soininen, H., & Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(11), 3035–3041. https://doi.org/10.1093/brain/awl269

Cansino, S. (2002). Brain Activity Underlying Encoding and Retrieval of Source Memory. *Cerebral Cortex*, *12*(10), 1048–1056. https://doi.org/10.1093/cercor/12.10.1048

Chandra, A., Dervenoulas, G., Politis, M., & Initiative, A. D. N. (2019). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, *266*(6), 1293–1302. https://doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3

Chung, G. H., Han, Y. M., Jeong, S. H., & Jack, C. R. (2005). Functional heterogeneity

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

of the supplementary motor area. *American Journal of Neuroradiology*, *26*(7), 1819–1823.

Clark, L. R., Delano-Wood, L., Libon, D. J., Mcdonald, C. R., Nation, D. A., Bangen, K. J., Jak, A. J., Au, R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2013). Are empirically-derived subtypes of mild cognitive impairment consistent with conventional subtypes? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(6), 635–645. https://doi.org/10.1017/S1355617713000313

Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Rimmler, J. B., Locke, P. A., Conneally, P. M., Schmader, K. E., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, *7*(2), 180–184. https://doi.org/10.1038/ng0694-180

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*(5123), 921–923. https://doi.org/10.1126/science.8346443

Cruse, D., & Wilding, E. L. (2009). Prefrontal cortex contributions to episodic retrieval monitoring and evaluation. *Neuropsychologia*, *47*(13), 2779–2789. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.003

Curran, T. (2000). Brain potentials of recollection and familiarity. *Memory & Cognition*, *28*(6), 923–938. https://doi.org/10.3758/BF03209340

D'Angelo, E. (2018). Physiology of the cerebellum. En M. Manto & T. A.G.M. Huisman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, *154*, 85–108. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00006-0

de Chastelaine, M., Mattson, J. T., Wang, T. H., Donley, B. E., & Rugg, M. D. (2016). The neural correlates of recollection and retrieval monitoring: Relationships with age and recollection performance. *NeuroImage*, *138*, 164–175. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.071

Desikan, R. S., Sabuncu, M. R., Schmansky, N. J., Reuter, M., Cabral, H. J., Hess, C. P., Weiner, M. W., Biffi, A., Anderson, C. D., Rosand, J., Salat, D. H., Kemper, T. L., Dale, A. M., Sperling, R. A., & Fischl, B. (2010). Selective disruption of the cerebral neocortex in alzheimer's disease. *PLoS ONE,* 23;5(9):e12853. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012853

Dhond, R. P., Witzel, T., Dale, A. M., & Halgren, E. (2005). Spatiotemporal brain maps of delayed word repetition and recognition. *NeuroImage*, *28*(2), 293–304. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.027

Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 86–104. https://doi.org/10.1038/npp.2009.126

Dickson, D. W. (1997). The pathogenesis of senile plaques. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*(4), 321–339. https://doi.org/10.1097/00005072-199704000-00001

Donaldson, D. I., Wheeler, M. E., & Petersen, S. E. (2010). Remember the Source: Dissociating Frontal and Parietal Contributions to Episodic Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(2), 377–391. https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21242

Du, A. T., Schuff, N., Kramer, J. H., Ganzer, S., Zhu, X. P., Jagust, W. J., Miller, B. L., Reed, B. R., Mungas, D., Yaffe, K., Chui, H. C., & Weiner, M. W. (2004). Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology* , *62*(3), 422–427. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000106462.72282.90

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., Schuff, N., Jahng, G. H., Kramer, J., Miller, B., & Weiner, M. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *406*(1-2), 60–65. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.07.029

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, *20*(6), 484–496). https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1

Duchon, A., Perea, M., Sebastián-Gallés, N., Martí, A., & Carreiras, M. (2013). EsPal: One-stop shopping for Spanish word properties. *Behavior Research Methods*, *45*(4), 1246–1258. https://doi.org/10.3758/s13428-013-0326-1

Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 123–152. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328

Ekman, U., Ferreira, D., & Westman, E. (2018). The A/T/N biomarker scheme and patterns of brain atrophy assessed in mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, *8*(1), 1-10.. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26151-8

Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *10*(4). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118

Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z., Gerpen, J. Van, Uitti, R., Pedraza, O., Murray, M. E., Aakre, J., Parisi, J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2013). Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *81*(23), 2032–2038. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47

Ferré, P., Guasch, M., Moldovan, C., & Sánchez-Casas, R. (2012). Affective norms for 380 Spanish words belonging to three different semantic categories. *Behavior Research Methods*, *44*(2), 395–403. https://doi.org/10.3758/s13428-011-0165-x

Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(20), 11050–11055. https://doi.org/10.1073/pnas.200033797

Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain : A Journal of Neurology*, *124*(5), 849–881. https://doi.org/10.1093/brain/124.5.849

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198.https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Friedman, D., & Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique, 51*(1), 6–28. https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R

Gillund, G., & Shiffrin, R. M. (1984). A retrieval model for both recognition and recall. *Psychological Review*, *91*(1), 1–67. https://doi.org/10.1037/0033-295X.91.1.1

Golby, A., Silverberg, G., Race, E., Gabrieli, S., O'Shea, J., Knierim, K., Stebbins, G., & Gabrieli, J. (2005). Memory encoding in Alzheimer's disease: An fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*, *128*(4), 773–787.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1093/brain/awh400

Gómez-Isla, T., Price, J. L., McKeel, D. W., Morris, J. C., Growdon, J. H., & Hyman, B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *16*(14), 4491–4500. https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-14-04491.1996

González Martínez, P., Oltra Cucarella, J., Sitges Maciá, E., & Bonete López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Revista de Neurología*, *72*(08), 288. https://doi.org/10.33588/rn.7208.2020626

Gould, R. L., Arroyo, B., Brown, R. G., Owen, A. M., Bullmore, E. T., & Howard, R. J. (2006). Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology*, *67*(6), 1011–1017. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237534.31734.1b

Guo, X., Wang, Z., Li, K., Li, Z., Qi, Z., Jin, Z., Yao, L., & Chen, K. (2010). Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *468*(2), 146–150. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.086

Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science, 256*(5054), 184–185. https://doi.org/10.1126/science.1566067

Hart, R. P., Kwentus, J. A., Harkins, S. W., & Taylor, J. R. (1988). Rate of forgetting in mild Alzheimer's-type dementia. *Brain and Cognition*, *7*(1), 31–38. https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90019-X

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

Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Jeromin, A., Blennow, K., Lönneborg, A., Wyss-Coray, T., Soares, H., Bazenet, C., Sjögren, M., Hu, W., Lovestone, S., Karsdal, M. A., & Weiner, M. W. (2014). The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia, 10*(1), 115–131. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.013

Herron, J. E., Henson, R. N. A., & Rugg, M. D. (2004). Probability effects on the neural correlates of retrieval success: An fMRI study. *NeuroImage*, *21*(1), 302–310. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.039

Heun, R., Freymann, K., Erb, M., Leube, D. T., Jessen, F., Kircher, T. T., & Grodd, W. (2007). Mild cognitive impairment (MCI) and actual retrieval performance affect cerebral activation in the elderly. *Neurobiology of Aging, 28*(3), 404-413. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.012

Hillman, E. M. C. (2014). Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: A status report. *Annual Review of Neuroscience,8* (37), 161–181. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014111

Hintzman, D. L. (1988). Judgments of frequency and recognition memory in a multiple-trace memory model. *Psychological Review*, *95*(4), 528–551. https://doi.org/10.1037//0033-295x.95.4.528

Holroyd, C. B., Ribas-Fernandes, J. J. F., Shahnazian, D., Silvetti, M., & Verguts, T. (2018). Human midcingulate cortex encodes distributed representations of task progress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(25), 6398–6403. https://doi.org/10.1073/pnas.1803650115

Huang, Y. M., Shen, J., & Zhao, H. L. (2019). Major Clinical Trials Failed the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *67*(4), 841–844. https://doi.org/10.1111/jgs.15830

Iglesias, J. E., Van Leemput, K., Augustinack, J., Insausti, R., Fischl, B., & Reuter, M.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(2016). Bayesian longitudinal segmentation of hippocampal substructures in brain MRI using subject-specific atlases. *NeuroImage*, *141*, 542–555. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.020

Ingala, S., De Boer, C., Masselink, L. A., Vergari, I., Lorenzini, L., Blennow, K., Chételat, G., Di Perri, C., Ewers, M., van der Flier, W. M., Fox, N. C., Gispert, J. D., Haller, S., Molinuevo, J. L., Muniz-Terrera, G., Mutsaerts, H. J. M. M., Ritchie, C. W., Ritchie, K., Schmidt, M., … Barkhof, F. (2021). Application of the ATN classification scheme in a population without dementia: Findings from the EPAD cohort. *Alzheimer's and Dementia*, *17*(7), 1189–1204. https://doi.org/10.1002/alz.12292

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., … Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(4), 535–562. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., & Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology,* 2;87(5):539-47. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923

Jacobs, H. I. L., Van Boxtel, M. P. J., Jolles, J., Verhey, F. R. J., & Uylings, H. B. M. (2012). Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 297–309. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.009

Jin, M., Pelak, V. S., Curran, T., Nandy, R. R., & Cordes, D. (2012). A preliminary study of functional abnormalities in aMCI subjects during different episodic memory tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, *30*(4), 459–470. https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.12.014

Johnson, S. C., Schmitz, T. W., Moritz, C. H., Meyerand, M. E., Rowley, H. A., Alexander, A. L., Hansen, K. W., Gleason, C. E., Carlsson, C. M., Ries, M. L., Asthana, S., Chen, K., Reiman, E. M., & Alexander, G. E. (2006). Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: The effect of mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *27*(11), 1604–1612. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.017

Kahn, I., Davachi, L., & Wagner, A. D. (2004). Functional-neuroanatomic correlates of recollection: implications for models of recognition memory. *Journal of Neuroscience*, *24*(17), 4172–4180. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0624-04.2004

Kappenman, E. S., & Luck, S. J. (2012). ERP Components: The Ups and Downs of Brainwave Recordings. En E. Kappenman & S. Luck (Eds.), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. (pp. 3-30). https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0014. Oxford University Press.

Kato, T., Knopman, D., & Liu, H. (2001). Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: A functional MRI study. *Neurology*, *57*(5), 812–816. https://doi.org/10.1212/WNL.57.5.812

Kelley, M., Ulin, B., & McGuire, L. C. (2018). Reducing the risk of alzheimer's disease and maintaining brain health in an aging society. *Public Health Reports*, *133*(3), 225–229. https://doi.org/10.1177/0033354918763599

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Kim, Y. Y., Roh, A. Y., Namgoong, Y., Jo, H. J., Lee, J.-M., & Kwon, J. S. (2009). Cortical network dynamics during source memory retrieval: current density imaging with individual MRI. *Human Brain Mapping*, *30*(1), 78–91. https://doi.org/10.1002/hbm.20487

Kircher, T. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., Heun, R., & Leube, D. T. (2007). Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(8), 812–818. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104877

Klekociuk, S. Z., Summers, J. J., Vickers, J. C., & Summers, M. J. (2014). Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: The importance of comprehensive neuropsychological assessment. *European Journal of Neurology*, *21*(10), 1330–e83. https://doi.org/10.1111/ene.12488

Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure & Function*, *214*(5-6), 519–534. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z

Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), a009621. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621

Leal, S. L., & Yassa, M. A. (2013). Perturbations of neural circuitry in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, *12*(3), 823–831. https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.01.006

Lenzi, D., Serra, L., Perri, R., Pantano, P., Lenzi, G. L., Paulesu, E., Caltagirone, C., Bozzali, M., & Macaluso, E. (2011). Single domain amnestic MCI: A multiple cognitive domains fMRI investigation. *Neurobiology of Aging*, *32*(9), 1542–1557. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.09.006

Li, H., Liang, Y., Chen, K., Li, X., Shu, N., Zhang, Z., & Wang, Y. (2013). Different patterns of white matter disruption among amnestic mild cognitive impairment subtypes: Relationship with neuropsychological performance. *Journal of Alzheimer's Disease, 36*(2), 365–376. https://doi.org/10.3233/JAD-122023

Li, J. P., Pan, P. L., Huang, R., & Shang, H. F. (2012). A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volume alterations in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 757–763. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.001

Li, X., Cao, M., Zhang, J., Chen, K., Chen, Y., Ma, C., Fleisher, A., He, Y., & Zhang, Z. (2014). Structural and functional brain changes in the default mode network in subtypes of amnestic mild cognitive impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *27*(3), 188–198. https://doi.org/10.1177/0891988714524629

Li, X., Coyle, D., Maguire, L., Watson, D. R., & McGinnity, T. M. (2011). Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: A longitudinal structural MRI study. *Neuroradiology*, *53*(10), 733–748. https://doi.org/10.1007/s00234-010-0795-1

Li, X., & Zhang, Z. J. (2015). Neuropsychological and Neuroimaging Characteristics of Amnestic Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Selective Overview. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *21*(10), 776–783. https://doi.org/10.1111/cns.12391

Machielsen, W. C. M., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., & Witter, M. P. (2000). fMRI of visual encoding: Reproducibility of activation. *Human Brain Mapping*, *9*(3), 156–164. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

0193(200003)9:3<156::AID-HBM4>3.0.CO;2-Q

Machulda, M. M., Senjem, M. I., Weigand, S. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2009). Functional magnetic resonance imaging changes in amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment during encoding and recognition tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(3), 372–382. https://doi.org/10.1017/S1355617709090523

Macleod, C. A., & Donaldson, D. I. (2017). Investigating the Functional Utility of the Left Parietal ERP Old/New Effect: Brain Activity Predicts within But Not between Participant Variance in Episodic Recollection. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 580. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00580

Macmillan, N. A., & Creelman, C. D. (2005). *Detection Theory: A User's Guide*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Maestú, F., Lago, M. R., & Cabestrero, R. (2007). *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos*. Elsevier.

Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, *87*(3), 252–271. https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.3.252

Mandzia, J. L., McAndrews, M. P., Grady, C. L., Graham, S. J., & Black, S. E. (2009). Neural correlates of incidental memory in mild cognitive impairment: An fMRI study. *Neurobiology of Aging*, *30*(5), 717–730 https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.024

Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers, 1*, 15056. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, *34*(7), 939–944. https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(3), 263–269. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005

Mecklinger, A., Rosburg, T., & Johansson, M. (2016). Reconstructing the past: The late posterior negativity (LPN) in episodic memory studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 68,* 621–638. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.024

Michaud, T. L., Su, D., Siahpush, M., & Murman, D. L. (2017). The risk of incident mild cognitive impairment and progression to dementia considering mild cognitive impairment subtypes. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *7*(1), 15–29. https://doi.org/10.1159/000452486

Mitchell, J., Arnold, R., Dawson, K., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2009). Outcome in subgroups of mild cognitive impairment (MCI) is highly predictable using a simple algorithm. *Journal of Neurology*, *256*(9), 1500–1509. https://doi.org/10.1007/s00415-009-5152-0

Montal, V., Vilaplana, E., Pegueroles, J., Bejanin, A., Alcolea, D., Carmona-Iragui, M., Clarimón, J., Levin, J., Cruchaga, C., Graff-Radford, N. R., Noble, J. M., Lee, J. H.,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Allegri, R., Karch, C. M., Laske, C., Schofield, P. R., Salloway, S., Ances, B., Benzinger, T., … Fortea, J. (2021). Biphasic cortical macro- and microstructural changes in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *17*(4), 618–628. https://doi.org/10.1002/alz.12224

Morita, T., Asada, M., & Naito, E. (2016). Contribution of neuroimaging studies to understanding development of human cognitive brain functions. *Frontiers in Human Neuroscience, 10,* Article 464. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00464

Mormino, E. C., & Papp, K. V. (2018). Amyloid Accumulation and Cognitive Decline in Clinically Normal Older Individuals: Implications for Aging and Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *64*(s1), S633–S646. https://doi.org/10.3233/JAD-179928

Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2018). Questions concerning the role of amyloid-β in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *136*(5), 663–689. https://doi.org/10.1007/s00401-018-1918-8

Murdock, B. B. (1982). A theory for the storage and retrieval of item and associative information. *Psychological Review*, *89*(6), 609–626. https://doi.org/10.1037/0033-295X.89.6.609

Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, *36*(3), 111–121. https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115

Niccoli, T., & Partridge, L. (2012). Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology, 22*(17), R741-R752. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.024

Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., Abdoli, A., Abualhasan, A., Abu-Gharbieh, E., Akram, T. T., Al Hamad, H., Alahdab, F., Alanezi, F. M., Alipour, V., Almustanyir, S., Amu, H., Ansari, I., Arabloo, J., Ashraf, T., … Vos, T. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, *7*(2), e105–e125. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8

Nowak, R., Escera Micó, C., Corral López, M. [a]J., & Barceló Galindo, F. (2008). Electroencefalografía y potenciales evocados. En F. Maestú, M. Lago, R. Cabestrero (Eds.). *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos* (pp. 155–171). Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-84-458-1776-6.50007-1.

Oh, A., Duerden, E. G., & Pang, E. W. (2014). The role of the insula in speech and language processing. *Brain and Language*, *135*, 96–103. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.06.003

Olichney, J. M., Iragui, V. J., Salmon, D. P., Riggins, B. R., Morris, S. K., & Kutas, M. (2006). Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *117*(6), 1319–1330. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.022

Pariente, J., Cole, S., Henson, R., Clare, L., Kennedy, A., Rossor, M., Cipoloti, L., Puel, M., Demonet, J. F., Chollet, F., & Frackowiak, R. S. J. (2005). Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Annals of Neurology*, *58*(6), 870–879. https://doi.org/10.1002/ana.20653

Pascual-Marqui, R. D. (2007). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *Clinical Neurophysiology*, *112*(5), 845–852. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00546-0

Pascual-Marqui, R. D. (2009). Theory of the EEG inverse problem. *Quantitative EEG Analysis: Methods and Clinical Applications*, 121–140.

Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., & Lehmann, D. (1994). Low resolution

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology, 18*(1), 49–65. https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X

Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, *43*(8), 686–693. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.08.015

Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, E. L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K., & Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), 303–310. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00084-8

Peters, F., Collette, F., Degueldre, C., Sterpenich, V., Majerus, S., & Salmon, E. (2009). The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*, *132*(7), 1833–1846. https://doi.org/10.1093/brain/awp075

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x

Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2 Dementia), 404.. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, *275*(3), 214–228. https://doi.org/10.1111/joim.12190

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*(12), 1985–1992. https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985

Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, *66*(12), 1447–1455. https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266

Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., & Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, *75*(10), 889–897. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11d85

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303–308. https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303

Petrella, J. R., Krishnan, S., Slavin, M. J., Tran, T. T. T., Murty, L., & Doraiswamy, P. M. (2006). Mild cognitive impairment: Evaluation with 4-T functional MR imaging. *Radiology*, *240*(1), 177–186. https://doi.org/10.1148/radiol.2401050739

Pizzagalli, D. A. (2009). Electroencephalography and High-Density Electrophysiological Source Localization. En J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 56–84). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/cbo9780511546396.003

Rabin, J. S., Perea, R. D., Buckley, R. F., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Hedden, T. (2019). Synergism between fornix microstructure and beta amyloid accelerates memory decline in clinically normal older adults. *Neurobiology of Aging*, *81*, 38–46. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.005

Rémy, F., Mirrashed, F., Campbell, B., & Richter, W. (2005). Verbal episodic memory

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

impairment in Alzheimer's disease: A combined structural and functional MRI study. *NeuroImage*, *25*(1), 253–266. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.045

Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 355–370. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9

Richter, N., Michel, A., Onur, O. A., Kracht, L., Dietlein, M., Tittgemeyer, M., Neumaier, B., Fink, G. R., & Kukolja, J. (2017). White matter lesions and the cholinergic deficit in aging and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *53*, 27–35. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.012

Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Veltman, D. J., Machielsen, W. C. M., Witter, M. P., Bierlaagh, M. A., Lazeron, R. H. C., Valk, J., & Scheltens, P. (2000). Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *American Journal of Neuroradiology*, *21*(10), 1869–1875.

Ross, R. S., Smolen, A., Curran, T., & Nyhus, E. (2018). MAO-A Phenotype Effects Response Sensitivity and the Parietal Old/New Effect during Recognition Memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 53. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00053

Rudebeck, P. H., & Rich, E. L. (2018). Orbitofrontal cortex. *Current Biology*, *28*(18), R1083–R1088. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.018

Rugg, M. D., & Vilberg, K. L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(2), 255–260. https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.005

Ruiz-Vargas, J. M. (2010). La memoria a largo plazo (I): Codificación, organización y consolidación. Editorial Síntesis (Ed.), *Manual de Psicología de la Memoria.*

Scalici, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2017). The contribution of different prefrontal cortex regions to recollection and familiarity: a review of fMRI data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 240–251. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.017

Schacter, D. L., Gilbert, D., Wegner, D., & Nock, M. K. (2011). Memory. D. L. Shacter, D. Gilbert, D. Wegner & M. K. Noch. *Psychology*. Worth Publishers.

Schwarz, C. G., Gunter, J. L., Wiste, H. J., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Ward, C. P., Senjem, M. L., Vemuri, P., Murray, M. E., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Kantarci, K., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2016). A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage: Clinical*, *11*, 802–812. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.017

Selkoe, D. J. (1999). Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature, 399*(6738 Suppl), A23–A31. https://doi.org/10.1038/399a023

Shu, H., Gu, L., Yang, P., Lucas, M. V., Gao, L., Zhang, H., Zhang, H., Xu, Z., Wu, W., Li, L., & Zhang, Z. (2021). Disturbed temporal dynamics of episodic retrieval activity with preserved spatial activity pattern in amnestic mild cognitive impairment: A simultaneous EEG-fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, *30*, 102572. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102572

Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Bookheimer, S. Y., Miller, K. J., Lavretsky, H., Burggren, A. C., Cole, G. M., Vinters, H. V., Thompson, P. M., Huang, S.-C., Satyamurthy, N., Phelps, M. E., & Barrio, J. R. (2006). PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, *355*(25), 2652–2663. https://doi.org/10.1056/nejmoa054625

Sommer, K., Vita, S., & De Pascalis, V. (2018). The late posterior negativity in episodic

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

memory: A correlate of stimulus retrieval? *Biological Psychology*, *133*, 44–53. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.016

Sperling, R. A., Bates, J. F., Chua, E. F., Cocchiarella, A. J., Rentz, D. M., Rosen, B. R., Schacter, D. L., & Albert, M. S. (2003). fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *74*(1), 44–50. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.1.44

Storandt, M., & Hill, R. D. (1989). Very Mild Senile Dementia of the Alzheimer Type: II. Psychometric Test Performance. *Archives of Neurology*, *46*(4), 383–386. https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520400037017

Stoub, T. R., DeToledo-Morrell, L., Stebbins, G. T., Leurgans, S., Bennett, D. A., & Shah, R. C. (2006). Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(26), 10041–10045. https://doi.org/10.1073/pnas.0603414103

Tendolkar, I., Rugg, M., Fell, J., Vogt, H., Scholz, M., Hinrichs, H., & Heinze, H.-J. (2000). A magnetoencephalographic study of brain activity related to recognition memory in healthy young human subjects. *Neuroscience Letters*, *280*(1), 69–72. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)01001-0

Tendolkar, I., Schoenfeld, A., Golz, G., Fernández, G., Kühl, K. P., Ferszt, R., & Heinze, H. J. (1999). Neural correlates of recognition memory with and without recollection in patients with Alzheimer's disease and healthy controls. *Neuroscience Letters*, *263*(1), 45–48. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00106-8

Thompson, P. M., Hayashi, K. M., De Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Herman, D., Hong, M. S., Dittmer, S. S., Doddrell, D. M., & Toga, A. W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *23*(3), 994–1005. https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-03-00994.2003

Trivedi, M. A., Murphy, C. M., Goetz, C., Shah, R. C., Gabrieli, J. D. E., Whitfield-Gabrieli, S., Turner, D. A., & Stebbins, G. T. (2008). fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnestic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*(2), 123–137. https://doi.org/10.1159/000148190

Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 1–25. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114

Vilberg, K. L., & Rugg, M. D. (2007). Dissociation of the neural correlates of recognition memory according to familiarity, recollection, and amount of recollected information. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2216–2225. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.027

Vogel, J. W., Young, A. L., Oxtoby, N. P., Smith, R., Ossenkoppele, R., Strandberg, O. T., La Joie, R., Aksman, L. M., Grothe, M. J., Iturria-Medina, Y., Weiner, M., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C. R., Jagust, W., Trojanowki, J. Q., Toga, A. W., Beckett, L., Green, R. C., … Hansson, O. (2021). Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *27*(5), 871–881. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01309-6

Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences, 9*(9), 445–453. https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.001

Wang, P., Zhou, B., Yao, H., Zhan, Y., Zhang, Z., Cui, Y., Xu, K., Ma, J., Wang, L., An, N., Zhang, X., Liu, Y., & Jiang, T. (2015). Aberrant intra-and inter-network connectivity architectures in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, *5*, 14824. https://doi.org/10.1038/srep14824

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Whitwell, J. L. (2010). Progression of atrophy in Alzheimer's disease and related disorders. *Neurotoxicity Research*, *18*(3-4), 339–346. https://doi.org/10.1007/s12640-010-9175-1

Wilding, E. L., Fraser, C. S., & Herron, J. E. (2005). Indexing strategic retrieval of colour information with event-related potentials. *Cognitive Brain Research*, *25*(1), 19–32. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.04.012

Wilding, E. L., & Ranganath, C. (2012). Electrophysiological Correlates of Episodic Memory Processes. En S. J. Luck & E. S. Kappenman (Eds.). *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. (pp. 373-395) https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195374148.013.0187

Wilding, E. L., & Rugg, M. D. (1996). An event-related potential study of recognition memory with and without retrieval of source. *Brain*, *119*(3), 889–905. https://doi.org/10.1093/brain/119.3.889

Wilson, R. S., Bacon, L. D., Fox, J. H., & Kaszniak, A. W. (1983). Primary Memory and Secondary Memory in Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *5*(4), 337–344. https://doi.org/10.1080/01688638308401181

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., … Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240–246. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x

Witter, M. P. (2007). The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus. *Progress in Brain Research*, *163*, 43–61. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63003-9

Wixted, J. T., & Squire, L. R. (2004). Recall and recognition are equally impaired in patients with selective hippocampal damage. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *4*(1), 58–66. https://doi.org/10.3758/CABN.4.1.58

Wolk, D. A., Sen, N. M., Chong, H., Riis, J. L., McGinnis, S. M., Holcomb, P. J., & Daffner, K. R. (2009). ERP correlates of item recognition memory: Effects of age and performance. *Brain Research*, *1250*, 218–231. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.014

Wong, W. (2020). Economic Burden of Alzheimer Disease and Managed Care Considerations. *Supplements and Featured Publications*, *26*(8). https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88482

Woodruff, C. C., Hayama, H. R., & Rugg, M. D. (2006). Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Research*, *1100*(1), 125–135. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.019

Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, *46*(3), 441–517. https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864

Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *The Journal of Neuroscience*, *25*(11), 3002. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5295-04.2005

Yu, S. S., & Rugg, M. D. (2010). Dissociation of the electrophysiological correlates of familiarity strength and item repetition. *Brain Research*, *1320*, 74-84. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.071

Zhang, H., Sachdev, P. S., Wen, W., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Brodaty, H., Slavin, M. J., Reppermund, S., Draper, B., Zhu, W., Kang, K., & Trollor, J. N. (2012). Gray

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

matter atrophy patterns of mild cognitive impairment subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, *315*(1-2), 26–32. https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.12.011

Zhang, J., Liu, Y., Lan, K., Huang, X., He, Y., Yang, F., Li, J., Hu, Q., Xu, J., & Yu, H. (2021). Gray Matter Atrophy in Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 627919. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.627919

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En el continuo de la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo ligero (DCL) es considerado un estadio prodrómico, con déficits cognitivos objetivos, pero preservación de actividades de la vida diaria. Uno de los sistemas neurocognitivos más afectados en la EA es la memoria episódica (ME), que permite recuperar información contextualizada en espacio y tiempo. Sin embargo, la evidencia sobre los cambios neuroanatómicos y neurofuncionales en el DCL, afectando la ME, es inconsistente. En esta Tesis Doctoral, utilizando resonancia magnética nuclear, se identificaron correlatos neurofuncionales y neuroanatómicos de la ME en el DCL. Se compararon adultos con DCL amnésico unidominio y cognitivamente sanos, así como adultos con DCL y diferentes perfiles de biomarcadores de la EA, obtenidos en líquido cefalorraquídeo.