



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**VALORACIÓN DE LAS ALTERACIONES CONDUCTUALES EN
PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS: CREACIÓN DE UN TEST
DE CRIBADO DEL DETERIORO CONDUCTUAL LEVE**

TESIS DOCTORAL

Cristóbal Pereira Abello

Oviedo, 2024



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**VALORACIÓN DE LAS ALTERACIONES CONDUCTUALES EN
PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS: CREACIÓN DE UN TEST
DE CRIBADO DEL DETERIORO CONDUCTUAL LEVE**

TESIS DOCTORAL

Cristóbal Pereira Abello

Oviedo, 2024

Directores:

Prof. Dr. Marcelino Cuesta Izquierdo

Prof. Dr. Laudino López Álvarez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: VALORACIÓN DE LAS ALTERACIONES CONDUCTUALES EN PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS: CREACIÓN DE UN TEST DE CRIBADO DEL DETERIORO CONDUCTUAL LEVE	Inglés: ASSESSMENT OF BEHAVIORAL ALTERATIONS IN NEURODEGENERATIVE PATHOLOGIES: CREATION OF A SCREENING TEST FOR MILD BEHAVIORAL IMPAIRMENT

2.- Autor	
Nombre: CRISTÓBAL PEREIRA ABELLO	
Programa de Doctorado: DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD	
Organismo responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

Introducción:

Los Síntomas Neuropsiquiátricos (SNP), o síntomas no cognitivos de las demencias, constituyen una dimensión psicopatológica de las enfermedades neurodegenerativas conformada por un conjunto variado de síntomas, entre los que se encuentran cambios en la personalidad, trastornos conductuales o alteraciones en funciones básicas como el apetito o el sueño entre otras. Estos SNP incluso en fases preclínicas o prodrómicas, el llamado Deterioro Conductual Leve (DCoL), pueden influir en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo de los pacientes. Su evaluación ha venido cobrando importancia con el tiempo y aunque principalmente éstos siguen evaluándose en base a la opinión y experiencia clínica de los expertos, han surgido pruebas para su evaluación como son el NPI-Q y posteriormente tras el desarrollo de los criterios de la ISTAART-AA en 2015 el MBI-C. Sin embargo, estas pruebas presentan limitaciones en su aplicación actual sobre todo en Atención Primaria, por lo que surge la necesidad de crear un test de cribado del DCoL que supere estas limitaciones.

Objetivos:

1. *Desarrollo de un test de cribado para el Deterioro Conductual Leve (DCoL)*
2. *Comparar la sensibilidad y especificidad del CO-DCoL respecto del MBI-C y del NPI-Q en la de detección del DCoL y comprobar si el nivel educativo del informador afecta a la validez de estas pruebas.*
3. *Conocer la relación entre la edad y el DCoL y la posible influencia del DCoL en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo*

Materiales y método:

La muestra total empleada en el estudio fue de 206 sujetos (117 sanos y 89 con DCL) a los que se les aplicaron los test de cribado cognitivo MMSE, FAB, Test de los 7



minutos y la GDS-15 y sus cuidadores/informantes, a los que se les pidió cumplimentar la Escala Lawton y Brody, la MBI-C, GDS-15, NPI-Q y el cuestionario a desarrollar (CO- DCoL), en base a las conductas observadas en los pacientes.

Resultados:

La nueva escala desarrollada (CO-DCoL) consta de 19 ítems y muestra una estructura unidimensional. La fiabilidad fue excelente ($\alpha = .94$ y una $\Omega = .97$) y se observaron evidencias de validez convergente con el test MBI-C ($r = .88$) y la NPI-Q ($r = .82$). Además, muestra una buena sensibilidad (.88) y especificidad (.80). Las curvas ROC obtenidas en las tres escalas mostraron un AUC similar y en los tres casos la correlación entre el criterio clínico y los test fue bajo en niveles formativos bajos.

A su vez no encontraríamos correlación entre la edad de los sujetos y la presencia de DCoL pero si una correlación negativa entre la escala de funcionalidad de Lawton y Brody y el CO-DCoL con $r = -.47$ con $p = .000$ y con la MBI-C $r = -.49$ con $p = .000$, así como correlaciones negativas entre el CO- DCoL y el rendimiento en los test cognitivos MMSE ($r = -.32$, $p = .000$), Test del Reloj ($r = -.24$, $p = .024$), FAB ($r = -.23$, $p = .031$) y Test de los 7 Minutos ($r = -.33$, $p = .002$).

Conclusiones:

- Se ha construido un test de cribado de 19 ítems, el Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve (CO-DCoL) que presenta buenas capacidades psicométricas con una alta validez y fiabilidad.
- El test ha mostrado una buena sensibilidad y especificidad para la detección del Deterioro Conductual Leve.
- El CO-DCoL muestra una capacidad de detección del Deterioro Conductual Leve similar a los cuestionarios NPI-Q y MBI-C, siendo este más breve y sencillo en su aplicación.
- Tanto el CO-DCoL como el NPI-Q y el MBI-C muestran poca capacidad de detección en personas con niveles formativos bajos frente a niveles formativos más altos.
- El Deterioro Conductual Leve no guarda relación con la edad y los factores vitales asociados al envejecimiento.
- La presencia de Deterioro Conductual Leve se asocia a la pérdida de funcionalidad en las Actividades de la Vida Diaria (AIVD) incluso en ausencia de deterioro cognitivo.
- La presencia de Deterioro Conductual Leve se asocia a un peor rendimiento cognitivo incluso en pacientes sin deterioro cognitivo constatado.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction:

Neuropsychiatric Symptoms (NPS), or non-cognitive symptoms of dementias, constitute a psychopathological dimension of neurodegenerative diseases made up of a varied set of symptoms, including changes in personality, behavioral disorders or alterations in basic functions such as appetite or sleep among others. These NPS, even in preclinical or prodromal stages, the so-called Mild Behavioral Impairment (MBI), can influence the functionality and cognitive performance of patients. Their assessment has been gaining importance over time and although mainly these are still evaluated based on expert clinical opinion and experience, tests for their assessment have emerged such as the NPI-Q and later after the development of the ISTAART-AA criteria in 2015 the MBI-C. However, these tests present limitations in their current application especially in Primary Care, so the need arises to create a screening test for DCoL that overcomes these limitations.

Objectives:

1. Development of a screening test for Mild Behavioral Impairment (MBI).
2. Compare the sensitivity and specificity of the CO-DCoL with respect to the MBI-C and the NPI-Q in screening of DCoL and check whether the educational level of the informant affects the validity of these tests.
3. Know the relationship between age and DCoL and the possible influence of DCoL on cognitive and functional performance.

Materials and method:

The total sample used in the study was 206 subjects (117 healthy and 89 with MCI) who were administered the cognitive screening tests MMSE, FAB, 7-minute test and the GDS-15 and their caregivers/informants, who were asked to complete the Lawton and Brody Scale, the MBI-C, GDS-15, NPI-Q and the questionnaire to be developed (CO-DCoL), based on the behaviors observed in the patients.

Results:

The newly developed scale (CO-DCoL) consists of 19 items and shows a unidimensional structure. Reliability was excellent ($\alpha = .94$ and a $\Omega = .97$) and evidence of convergent validity with the MBI-C test ($r = .88$) and the NPI-Q ($r = .82$) was observed. In addition, it shows good sensitivity (.88) and specificity (.80). The ROC curves obtained in the three scales showed a similar AUC and in all three cases the correlation between the clinical criteria and the tests was low at low formative levels.

In turn, we found no correlation between the age of the subjects and the presence of DCoL but a negative correlation between the Lawton and Brody functionality scale and the CO-DCoL with $r = -.47$ with $p = .000$ and with the MBI-C $r = -.49$ with $p = .000$, as well as negative correlations between CO-DCoL and performance on the cognitive tests



Universidad de Oviedo

MMSE ($r = -.32$, $p = .000$), Clock Test ($r = -.24$, $p = .024$), FAB ($r = -.23$, $p = .031$) and 7-Minute Test ($r = -.33$, $p = .002$).

Conclusions:

- A 19-item screening test, the Oviedo Questionnaire of Mild Behavioral Deterioration (CO-DCoL), has been constructed that presents good psychometric capabilities with high validity and reliability.
- The test has shown good sensitivity and specificity for the detection of Mild Behavioral Impairment.
- The CO-DCoL shows a detection capacity of Mild Behavioral Impairment similar to the NPI-Q and MBI-C questionnaires, the latter being shorter and simpler in its application.
- Both the CO-DCoL and the NPI-Q and MBI-C show low detection capacity in people with low educational levels compared to those with higher educational levels.
- Mild Behavioral Impairment is not related to age and vital factors associated with aging.
- The presence of Mild Behavioral Impairment is associated with loss of function in Activities of Daily Living (ADL) even in the absence of cognitive impairment.
- The presence of Mild Behavioral Impairment is associated with worse cognitive performance even in patients with no observed cognitive impairment.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____**

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quiero agradecer a mis directores de Tesis, el Dr. Marcelino Cuesta Izquierdo y el Dr. Laudino López Álvarez, por ser mi guía académica en este largo y complejo camino lleno de dudas.

A mis padres Felipe y Marián, mis abuelos, mis primas, mis tíos y mi familia en general que, con mucho esfuerzo y cariño, me han ayudado a lo largo de toda mi vida para llegar donde estoy. Nunca podré agradecerles el esfuerzo para cuidarme, para ayudarme y todo lo que me han enseñado y me siguen enseñando cada día. Espero, algún día, poder devolverles, aunque sólo sea una pequeña parte, todo lo que me han dado.

A mi pareja Laura, que me ha apoyado a lo largo de todo este proceso, siempre con cariño, ayudándome, animándome cuando lo necesitaba, acompañándome (incluso a la breve estancia en Milán) y no permitiendo nunca que abandonara.

A mis amigos que siempre están ahí apoyándome cuando lo necesito y que han escuchado mis quejas y mis preocupaciones sobre la Tesis a lo largo de este tiempo con estoicismo y calidez. Si he podido terminar esta tesis es gracias a cada uno de ellos y sólo puedo sentirme agradecido por tenerlos en mi vida.

También agradecer a todos aquellos compañeros de trabajo, profesionales del ERA y del SESPA (especialmente a Alfonso García Viejo) que con su ayuda me permitieron recabar datos y poder desarrollar el estudio.

A todos ellos, gracias.

Índice

Introducción

1. Desarrollo histórico de la identificación de los Síntomas Neuropsiquiátricos (SNP) en las enfermedades neurodegenerativas.....	2
2. Incorporación de los SNP a los criterios diagnósticos de la patología neurodegenerativa.....	7
3. Valoración de los SNP en patologías neurodegenerativas.....	9
4. 2015. Creación de los criterios diagnósticos del Deterioro Conductual Leve (DCoL) por la ISTAART-AA y desarrollo del test MBI-C.....	12
5. Estudios actuales del Deterioro Conductual Leve.....	17
<i>a. Prevalencia del DCoL en la población y su importancia como factor de riesgo de demencia.....</i>	<i>17</i>
<i>b. Neuroimagen, biomarcadores y genética de los SNP.....</i>	<i>20</i>
6. Necesidad de creación de un test de cribado del DCoL.....	24

Objetivos de la investigación

Desarrollo de objetivos.....	30
Metodología común.....	31
<i>a. Participantes.....</i>	<i>31</i>
<i>b. Instrumentos.....</i>	<i>33</i>
<i>c. Procedimiento.....</i>	<i>40</i>

Resultados: Objetivo 1

Objetivo 1: Desarrollar un test de cribado para el Deterioro Conductual Leve (DCoL)	44
Resumen.....	44
1. Introducción.....	45
2. Método.....	46
<i>a. Participantes.....</i>	<i>46</i>
<i>b. Instrumentos.....</i>	<i>48</i>

<i>c. Procedimiento</i>	49
<i>d. Análisis de datos</i>	51
3. Resultados	52
4. Discusión	55

Resultados: Objetivo 2

Objetivo 2: Comparar la sensibilidad y especificidad del Co-DCoL respecto al MBI-C y del NPI-Q en la detección del DCoL y comprobar si el nivel educativo del informador afecta a la validez de estas pruebas	61
1. Introducción	61
2. Método	63
<i>a. Instrumentos</i>	63
<i>b. Análisis de datos</i>	64
3. Resultados	64
4. Discusión	66

Resultados: Objetivo 3

Objetivo 3: Conocer la relación entre la edad y el DCoL y la posible influencia de ésta en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo	74
1. Introducción	74
2. Metodo	77
<i>a. Instrumentos</i>	77
<i>b. Análisis de datos</i>	77
3. Resultados	78
4. Discusión	81

Discusión general	89
--------------------------------	----

Conclusiones	96
---------------------------	----

Referencias	98
--------------------------	----

Anexo: Cuestionarios utilizados en el estudio	119
--	-----

Introducción

1. Desarrollo histórico de la identificación de los Síntomas Neuropsiquiátricos (SNP) en las enfermedades neurodegenerativas

Los Síntomas Neuropsiquiátricos (SNP), o síntomas no cognitivos de las demencias, constituyen una dimensión psicopatológica de las enfermedades neurodegenerativas conformada por un conjunto variado de síntomas, entre los que se encuentran cambios en la personalidad, trastornos conductuales o alteraciones en funciones básicas como el apetito o el sueño entre otras (; Acosta-Castillo et al., 2012; Ballard et al., 2008; Masters et al., 2015; Lanctôt et al., 2017^a; Teng et al., 2007).

Con el descubrimiento de las diferentes patologías neurodegenerativas estas alteraciones han sido confirmadas, observándose una prevalencia diferente de estos síntomas según la patología neurodegenerativa de base o su estadio de evolución entre otros factores (Chan et al., 2022; Mortby et al., 2018).

A esto debemos añadir que estas alteraciones se producen en momentos vitales en los que los individuos sufren importantes cambios psicosociales debido a diferentes factores: pérdidas de familiares y amigos, inicio de la jubilación, reducción de las relaciones sociales y la mayor presencia de patologías relacionadas con el envejecimiento como la artritis y artrosis, la pérdida auditiva, la diabetes, la osteoporosis y la hipertensión, sin olvidarnos de la soledad, que se ha convertido en un problema de salud grave en la población mayor, cuya prevalencia oscila en los países desarrollados entre el 20 y el 40%, y que se ha acentuado en los últimos años debido a la pandemia de COVID-19 (Gené-Badia et al., 2020).

Fue en 1999 cuando la Asociación Psicogerítrica Internacional (IPA) puso su foco de atención en la importancia de los síntomas “psicológicos y conductuales de la demencia”, remarcando su relevancia como síntoma clínico de la enfermedad. Desde un primer momento se observó que la prevalencia de estos SNP en patologías neurodegenerativas es alta, aunque existían diferencias según la enfermedad de base y los criterios diagnósticos y herramientas utilizados. En el caso de los SNP en la Enfermedad de Alzheimer (EA) la prevalencia en

algunos estudios se encontraba entre el 80 y el 90% (De Vugt et al., 2006; Steinberg et al., 2004; Tariot et al., 1995) atendiendo a los criterios establecidos en los años 90 y principios de los 2000. Por su parte, en la Enfermedad de Parkinson (EP) esta prevalencia fue de un 90%, siendo la depresión, la apatía y la ansiedad los síntomas principales junto a los trastornos del sueño y las alucinaciones (Baschi et al., 2019; Monastero et al., 2013).

Inicialmente, los estudios relacionados con las alteraciones de conducta se realizaban únicamente en población con claro diagnóstico de demencia. A medida que se avanzaba en el conocimiento de las patologías se comenzó a identificar la presencia de SNP en población sin claro diagnóstico de demencia, pero sí con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Gallagher et al., 2011), llegando la prevalencia de estos SNP en esta población al 59% en algunos estudios (Feldman et al., 2004). Un ejemplo de estos primeros trabajos sobre los SNP en personas con DCL fue llevado a cabo por Liketsos y sus colaboradores en 2002 (Lyketsos et al., 2002). En su estudio presentaron los resultados del *Cardiovascular Health Study* señalando que el 29% de los participantes con DCL presentaban en el último mes de seguimiento SNP, siendo los más frecuentes la depresión (20%), la apatía (15 %) y la irritabilidad (15%), frente a los sujetos con un diagnóstico de demencia constatado en la que los síntomas más frecuentes serían la apatía (36%), la depresión (32%) y la agitación/agresión (30%).

Durante estos primeros años se utilizaron diferentes herramientas para valorar los SNP destacando, entre ellas, la *Escala de Evaluación de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer* (BEHAVE-AD) de 1987 y el *Inventario Neuropsiquiátrico* (NPI) de 1994 (Banks et al., 2014; Cummings et al., 1994). Estas escalas, pensadas inicialmente para los SNP observados en pacientes con demencia, también son utilizadas en la actualidad en sujetos con DCL.

Por otra parte, es de justicia indicar la inexistencia, en esa época, de criterios diagnósticos para el estudio de las alteraciones de conducta en fases pre-demencia. De hecho, estos síntomas conductuales fueron excluidos de los criterios diagnósticos de cualquier patología neurodegenerativa hasta el año 2011, cuando se incluyeron dentro de los criterios de la *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (McKhann et al., 2011) para el

diagnóstico de demencia y, posteriormente, en el *International Working Group* en su segunda versión de 2014 (Dubois et al., 2014).

A pesar de relegar durante mucho tiempo los SNP a un segundo plano, ya en 2003 Taragano y Allegri (Taragano et al., 2009) establecieron el concepto de Deterioro Conductual Leve (DCoL), que posteriormente sentaría las bases para futuras revisiones, hasta llegar a los criterios actuales. En el estudio de estos autores se seleccionó una muestra de pacientes con SNP y sin deterioro cognitivo para realizar un estudio longitudinal de 3 años. Tras este tiempo se observó la evolución a Demencia Fronto-Temporal (DFT) del 36% de los sujetos, un 28% a EA, un 18% a Demencia Vascular y un 18% a otros tipos de demencia. Se constató con ello la presencia del DCoL como un posible escalón intermedio entre la normalidad y la demencia (similar al DCL en la esfera cognitiva) y pudiendo tratarse, por tanto, de una manifestación precoz de estas patologías neurodegenerativas presentándose de manera previa o simultáneamente a los síntomas cognitivos. Con este estudio, Taragano y Allegri establecieron criterios diagnósticos que requerían una edad mínima de 60 años, la ausencia de deterioro cognitivo severo y la capacidad de realizar actividades diarias de manera relativamente autónoma (Taragano et al., 2009). Posteriormente, Mendonça y colaboradores modificaron en 2004 estos criterios proponiendo otros diferentes para el DCoL en la DFT (Mendonça et al., 2004).

Cabe mencionar que, en un primer momento, el concepto de DCoL nació para identificar fundamentalmente las manifestaciones conductuales que aparecen en las fases iniciales de la DFT, cuando aún no se ha desarrollado una clara demencia (Lindau et al., 2000; Rosenberg et al., 2013). Esto se debía a que los SNP constituyen, en el caso de la variante conductual de esa enfermedad, uno de los síntomas clave en su diagnóstico, manifestándose incluso antes de la aparición del declive cognitivo, lo cual implica que existe una fase preclínica o prodrómica de la enfermedad, al igual que ocurre en otras patologías neurodegenerativas (Steinberg et al., 2008).

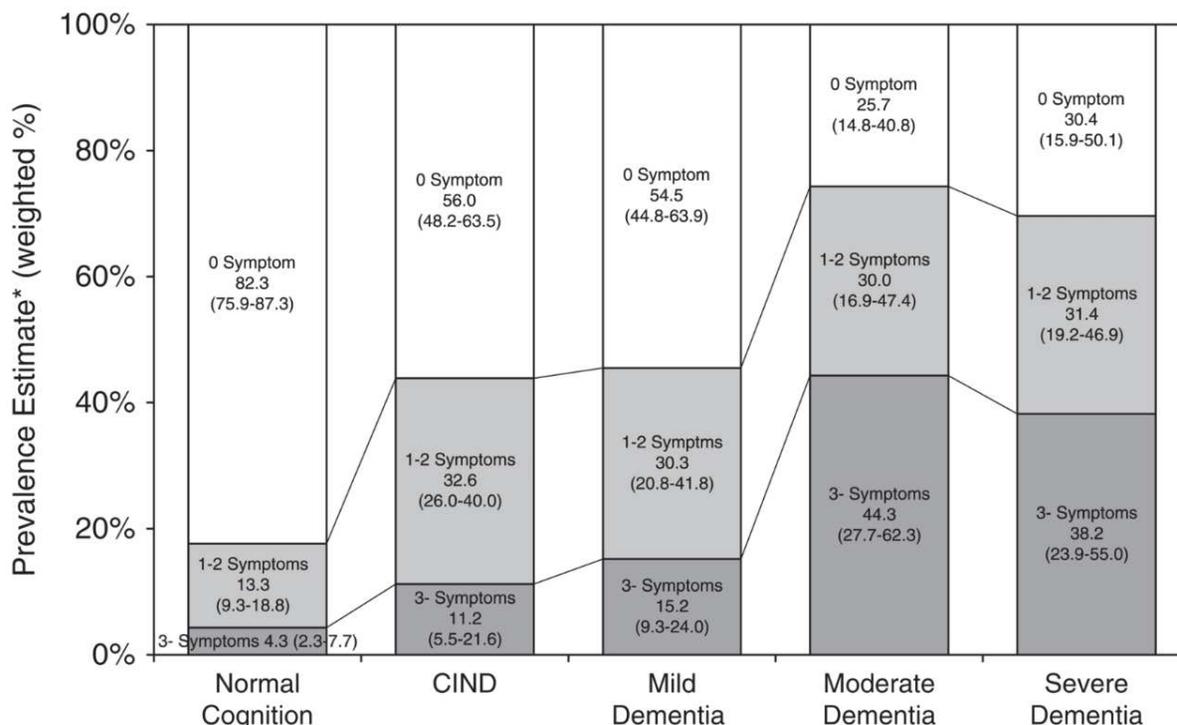
Ya en la pasada década, varios trabajos han buscado conocer la prevalencia global de los SNP en población cognitivamente sana y en pacientes con DCL o demencia. En varios estudios se constató que la prevalencia de los SNP en población cognitivamente sana mostraba una baja incidencia (18.7%) (Chan et al., 2022), aumentando esta sintomatología

a medida que se presentaba un mayor deterioro cognitivo, llegando a un 44% en DCL, un 45.5% en la demencia leve, un 74.3% en la demencia moderada y, en el caso de la demencia grave, un 69.6% (ver Figura 1).

Entre los SNP la depresión es el síntoma más común en sujetos cognitivamente sanos, en sujetos con DCL y en pacientes con demencia leve, con una prevalencia del 12%, el 30% y el 25% respectivamente, mientras que en el caso de la demencia severa la mayor prevalencia fue de la apatía (42%), la agitación (41%) y los comportamientos motores aberrantes (31%) (Modrego & Ferrández, 2004; Moon et al., 2017; Lyketsos et al., 2002; Okura et al., 2010). En esta época otras dos investigaciones de gran relevancia, el *Mayo Clinic Study* en 2008 (Geda et al., 2008) y el *Cardiovascular Health Study* (CHS) de 2011 (Peters et al., 2012), encontraron resultados similares, siendo la apatía, la depresión y la irritabilidad los síntomas más prevalentes tanto en población cognitivamente sana como en sujetos con DCL.

Observando de manera específica la prevalencia de los SNP en diversas patologías se ha podido constatar que existen diferencias entre ellas. En el caso concreto de la EA los más comunes fueron la apatía (49%), la depresión (42%), la agresividad (40%), las alteraciones del sueño (39%), la ansiedad (39%) y la irritabilidad (36%). También se observó que en pacientes con DCL amnésico la apatía, la irritabilidad y la agitación eran los SNP más prevalentes, mientras que en los sujetos DCL no amnésicos la mayor incidencia se observaba en depresión, ansiedad y problemas de inhibición (Geda et al., 2008). Por otra parte, en la Enfermedad de Parkinson (EP), y en la Demencia con Cuerpos de Lewy, los síntomas psicóticos aparecían en las fases prodrómicas de la demencia con mayor relevancia (Baschi et al., 2019), siendo un síntoma clave (las alucinaciones en el caso de los Cuerpos de Lewy) en estas fases.

Figura 1. Total number of neuropsychiatric symptoms according to cognitive category. Prevalence estimates were derived using the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS) simple weights to adjust for the complex sampling design of the ADAMS; 95% confidence intervals are in parentheses. Okura et al., 2010.



CIND = cognitive impairment without dementia.

Junto a los estudios de prevalencia, también han aparecido en las últimas décadas diferentes trabajos que constataron que la presencia de los SNP en población mayor cognitivamente sana es un factor de riesgo de aparición de deterioro cognitivo posteriormente (Burhanullah et al., 2020; Wise et al., 2019). Un ejemplo de estas publicaciones son el *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (Banks et al., 2014), el desarrollado por el *Alzheimer's Disease Research Center* (Donovan et al., 2014), el *Danish Psychiatric and Medical Register* (Cerejeira et al., 2012), el *Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study* (Köhler et al., 2013) o el del *National Alzheimer's Coordinating Center* (Leoutsakos et al., 2015; Masters et al., 2015). También en estudios de cohortes de pacientes con DCL (Peters et al., 2013; Pink et al., 2015) la presencia de estos síntomas aumentaba la rapidez de conversión a demencia con una progresión anual de entre el 17.2% (Wiener et al., 2001) y el 24.9% (Rosenberg et al., 2013), mayor en pacientes con SNP que en aquellos que no los presentaban

y asociándose a su vez a mayores tasas de institucionalización (Cerejeira et al., 2012; Wiener et al., 2001), mayor deterioro funcional (Creese et al., 2020), mayor estrés del cuidador (Fischer et al., 2012a), peor calidad de vida (Rosenberg et al., 2015), mayor carga de marcadores patológicos de demencia (Zubenko et al., 1991) y mayores tasas de mortalidad (Lanctôt et al., 2017a).

Es de destacar, en este sentido, la conclusión de un estudio de la Clínica Mayo de 2014, donde la irritabilidad y la agitación en población sana no sólo se relacionó con mayor riesgo de desarrollo de DCL, sino que incluso fue un factor más predictivo para la progresión que la propia atrofia hipocampal (Geda et al., 2014). Junto a estos síntomas conductuales, la presencia de pérdida sensorial en población adulta también se asoció a mayor presencia de SNP y esto, a su vez, a mayor deterioro cognitivo (Kiely et al., 2018).

A pesar de todo, mientras que el concepto de Deterioro Cognitivo Leve fue evolucionando y presentándose como una patología a medio camino entre la normalidad y la demencia (Petersen et al., 1997), hasta hace pocos años no se había consensuado un criterio claro referente a los SNP como síntomas previos a la demencia, provocando que, en ocasiones, pacientes con estos síntomas en etapas pre-demencia recibieran diagnósticos psiquiátricos y no de inicio de un proceso neurodegenerativo (Agüera Ortiz et al., 2017).

2. Incorporación de los SNP a los criterios diagnóstico de la patología neurodegenerativa

A pesar de toda la literatura científica que mostraba la relevancia de los SNP en los síndromes neurodegenerativos, en los últimos años del siglo XX se dio una importancia capital y casi única a la esfera cognitiva en sus diagnósticos.

En 1980 se publicó la tercera revisión del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM- III) aportando los primeros criterios operativos para el diagnóstico de las demencias, pero dejando en un segundo plano, sólo como síntomas comórbidos, los SNP. Años más tarde, en 1984, se crearon los primeros criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and*

Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) para el diagnóstico de la EA (McKhann et al., 1984). Estos establecían el diagnóstico de demencia como una entidad clinicopatológica inseparable. Los pacientes con neuropatología tipo EA tenían demencia y los que no tenían una alteración del tejido nervioso no. Posteriormente, se fueron introduciendo los criterios cognitivos como eje principal en el diagnóstico de las patologías neurodegenerativas. Fue ya en 1999, como ya se ha indicado, cuando la *Asociación Psicogeriátrica Internacional* (IPA) puso, por primera vez, el foco de atención en los SNP, destacando su relevancia para el diagnóstico de las enfermedades. A pesar de ello, los criterios diagnósticos actuales siguen dando un peso muy reducido a los SNP.

En la actualidad, los tres criterios más utilizados para el diagnóstico de las demencias son: el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su quinta edición (DSM-5), la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS en su 11 edición (Organización Mundial de la Salud, 1992) y los criterios NIA-AA (McKhann et al., 2011), que consideran de gran relevancia los SNP.

Con respecto a los criterios del DSM-5, éste mantiene como eje central el déficit cognitivo. A pesar de ello, una ventaja que presenta esta clasificación es que, aunque no incluye estadios preclínicos, si contempla un estadio predemencia similar al Deterioro Cognitivo Leve propuesto por Petersen (Petersen et al., 1999). Por otro lado, en la CIE-11 el diagnóstico de demencia se caracteriza por la presencia de un marcado deterioro en dos o más dominios cognitivos en relación a lo esperado por el individuo para su edad y nivel premórbido. En estos criterios, aunque el peso principal recae en los síntomas cognitivos, la existencia de cambios comportamentales cobra ya una mayor importancia, llegando incluso a establecerse como síntoma de presentación en algunas demencias. Aunque no hay trabajos al respecto con la CIE-11, algunos estudios muestran incluso que la aplicación de los criterios DSM-5 y de la CIE-10, atendiendo únicamente a los aspectos cognitivos, son responsable en parte de los falsos positivos en los diagnósticos de demencia donde no se produce progresión del déficit basal (Ancelin et al., 2006). No obstante, como se ha visto, los actuales criterios diagnósticos si han comenzado a incluir los SNP como parte del propio diagnóstico de demencia, tomando este cada vez más peso, sobre todo en algunas patologías específicas.

De especial relevancia para el presente estudio son los criterios NIA-AA. Ya en 2011 comienzan a considerarse los criterios conductuales con mayor interés para el diagnóstico. Estos criterios fueron desarrollados por el grupo de McKhann, autor de los ya mencionados criterios NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011). Esta clasificación surge del trabajo común de grupos pertenecientes al *National Institute of Aging* estadounidense y la *Alzheimer's Association* (AA). En estos criterios se otorga mayor relevancia a los síntomas conductuales para el diagnóstico de demencia con independencia de su origen. Se diagnosticaría demencia cuando hay síntomas cognitivos “o” conductuales que interfieren con la capacidad funcional y que suponen un deterioro respecto al rendimiento previo. También indican la importancia de la evaluación neuropsicológica formal y el diagnóstico se hace con la información de la historia clínica del paciente, la aportada por un familiar o cuidador y con la valoración cognitiva y conductual. Respecto a los criterios NINCDS-ADRDA, los criterios NIA-AA permiten un rango de edad más amplio de aparición de la patología y añade la presencia de diferentes síntomas cognitivos y conductuales como clínica de la enfermedad (en lugar de únicamente un síndrome amnésico). El deterioro cognitivo leve se diagnostica en función de la repercusión funcional en los pacientes y se añaden los biomarcadores como evidencia opcional de fisiopatología de la EA.

Como se ha visto en estas líneas, a lo largo del tiempo los criterios diagnósticos han evolucionado de un “paradigma” puramente fisiopatológico a uno puramente cognitivo y actualmente a uno en el que los SNP han cobrado una mayor relevancia, no sólo como comorbilidades, sino como síntomas patognomónicos de las patologías neurodegenerativas y, por ello, ya se incorporan a los nuevos criterios diagnósticos ayudando en una mejor comprensión de estas enfermedades.

3. Valoración de los SNP en patologías neurodegenerativas

Acorde con lo indicado anteriormente, las valoraciones de los SNP cada vez están siendo más tenidos en cuenta por los profesionales a la hora de identificar enfermedades neurodegenerativas, aunque aún en un segundo plano respecto a los síntomas cognitivos. Sin

embargo, aún falta formación especializada y herramientas que faciliten una rápida orientación al profesional.

En 2020 Cummings realizó una revisión sistemática de los diferentes SNP asociados a las principales patologías neurodegenerativas y llegó a varias conclusiones, entre las que destacaría que el diagnóstico de los SNP se basa habitualmente en la opinión de los expertos y su experiencia en este campo frente al uso de herramientas estandarizadas (Cummings, 2021).

A pesar de ello, existen diferentes pruebas que se han ido desarrollando a lo largo de las pasadas décadas para valorar los SNP. Estas pruebas, algunas ya clásicas, se han diseñado, sin embargo, para la identificación de los síntomas en fases de demencia y no en fases prodrómicas y, menos aún, en fases preclínicas.

Hasta la creación de los criterios para el diagnóstico del DCoL de la ISTAART han sido varias las escalas utilizadas para determinar los SNP. Entre las escalas utilizadas encontramos el *Inventario de Agitación de Cohen Mansfiel* (CMAI) (Miller et al., 1995), la *Escala de Clasificación Neuroconductual* (NBRS) (Sultzer et al., 1992), la *Alzheimer's Disease Assessment Scale Non-Cognitive Subscale*, la *Blessed Dementia Rating Scale* (Blessed et al., 1988), la *Present Behavioral Examination* (Hope & Fairburn, 1992), la *Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia* (Allen et al., 1996), el cuestionario de la *del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* o la *Behavioural Rating Scale* (Agüera Ortiz et al., 2017), entre otras.

Sin embargo, las escalas más utilizadas para la evaluación de las alteraciones conductuales fueron las creadas por los pioneros Reisberg y Cummings, que desarrollaron, respectivamente, la *Escala de Evaluación de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer* (BEHAVE-AD) en 1987 (Banks et al., 2014) y el *Inventario Neuropsiquiátrico* (NPI) en el año 1994 (Cummings et al., 1994).

En población española, la escala con mayor aplicación en este campo es el NPI. Aunque la prueba es menos específica que la BEHAVE-AD, sin embargo, es más amplia, flexible y equilibrada y su puntuación ofrece una mayor sensibilidad al cambio. Por todo ello se ha

convertido a lo largo de los años en la mejor herramienta para valorar alteraciones neuropsiquiátricas en los procesos neurodegenerativos.

Todas estas escalas, sin embargo, no son lo suficientemente específicas para identificar los SNP asociados al DCoL, al haberse desarrollado para la identificación de los SNP en fases más avanzadas de la enfermedad. Además, estas escalas suelen valorar cambios con rangos de tiempo de referencia cortos. Un ejemplo de esto es la escala NPI, que establece tiempos de mantenimiento de los síntomas de 1 mes, mientras que los actuales criterios de DCoL de la ISTAART establecen un mínimo de 6 meses de presencia de los síntomas (Ismail et al., 2016). No obstante, y a pesar de este factor, el NPI (al igual que su forma abreviada NPI-Q) se ha demostrado de gran utilidad para la valoración de los SNP incluso en fases preclínicas de las enfermedades neurodegenerativas (Sanz-Blasco et al., 2022).

Otro factor a tener en cuenta a la hora de valorar el deterioro cognitivo es la presencia de depresión en la población geriátrica. En este sentido, como ya se ha indicado, la depresión constituye un factor de riesgo para el pronóstico y progresión a DCL y posteriormente a demencia (Almeida et al., 2017). En el caso de los sujetos con DCL algunos estudios muestran una prevalencia de la depresión del 32% (Ismail et al., 2017a). Sin embargo, esta depresión puede ser, en ocasiones, un marcador de demencia incipiente más que un factor de riesgo como tal (Almeida et al., 2017), encubriendo en este caso el incipiente deterioro.

En España una de las escalas más utilizadas para valorar la depresión, por su fiabilidad y la rapidez de aplicación, es la *Geriatric Depression Scale (GDS)* de Yesavage tanto en su versión de 15 ítems (Martínez De La Iglesia et al., 2005) como de 30 ítems (Yesavage et al., 1982). Ambas versiones de la escala cuentan con una alta fiabilidad, siendo del .84 en su versión de 30 y con resultados similares en versiones con un menor número de reactivos. Sin embargo, la existencia de diferentes criterios diagnósticos y pruebas de evaluación de los SNP, así como los reducidos tiempos asistenciales con los que en ocasiones se cuenta, dificultan significativamente la distinción entre una depresión clínica y un deterioro cognitivo incipiente.

Debemos hacer una especial mención de la población mayor que acude a consultas de psiquiatría de forma reiterada o que presenta síntomas psiquiátricos de inicio tardío, ya que estos están asociados con un deterioro incipiente. Un ejemplo de ello es la depresión en la

vejez asociada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Pink et al., 2015). En estos pacientes la presencia de este síntoma provoca la derivación habitual a psiquiatría, pasando por alto la posibilidad de encontrarse ante una patología neurodegenerativa incipiente, postergando con ello el diagnóstico (Cieslak et al., 2018; Wise et al., 2019) y haciendo caer en una intervención incorrecta, que dificulta aún más el diagnóstico real (Gatchel et al., 2019). Los ya mencionados criterios del DCoL propuestos por Taragano y Allegri (Taragano et al., 2009) y, posteriormente por Mendonça, demostraron ser útiles para el diagnóstico precoz de la DFT, que se diagnosticaba hasta el momento como trastorno psiquiátrico en el 50% de los casos (Ismail & Mortby, 2016) En este sentido, varios estudios encontraron en las consultas psiquiátricas ambulatorias un elevado porcentaje de pacientes mayores con DCoL, siendo especialmente relevantes los dominios de desregulación afectiva (Cieslak et al., 2018; Wise et al., 2019) y la inadecuación social (Desmarais et al., 2018), que aumentan notablemente el riesgo de demencia pudiendo considerarse como pródromos de la enfermedad. Finalmente, también debemos indicar que cuanto más tarde en la vida aparece la sintomatología psiquiátrica, más probable es que sea en realidad una manifestación de enfermedad neurodegenerativa temprana (Ismail et al., 2018).

4. 2015. Creación de los criterios diagnóstico del Deterioro Conductual Leve (DCoL) por la Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART) y desarrollo del test MBI-C

Como ya se ha indicado, la idea de que hay cuadros de SNP que pueden anteceder a la demencia y, por tanto, a la presencia de evidentes síntomas cognitivos, fue indicada por Taragano y Allegri (Taragano et al., 2008; Taragano et al., 2009), que definieron el concepto de DCoL como un cuadro patológico de alteraciones de conducta de reciente aparición asociado a un Deterioro Cognitivo Leve.

Estos primeros criterios planteaban el DCoL como un estado intermedio entre la normalidad y las demencias fronto-temporales, y se caracterizaban por la presencia de SNP de carácter leve con cambios conductuales persistentes, especialmente en desinhibición, en ausencia de

alteraciones en las Actividades de la Vida Diaria o demencia y sin quejas subjetivas de memoria (Taragano et al., 2008; Taragano et al., 2009). Utilizando estos criterios se observó, años más tarde, que la conversión a demencia en estos pacientes era el doble en sujetos con DCoL y DCL que con DCL únicamente (Taragano et al., 2009).

En base a los criterios diagnósticos iniciales de Taragano y Allegri, Mendonça y los colaboradores del *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) para la EA (Ismail et al., 2016), iniciaron en el año 2012, durante la *Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer* (AAIC) en Vancouver, el desarrollo de los criterios para el diagnóstico del Deterioro Conductual o Comportamental Leve (DCoL). Estos criterios fueron creados por parte del Área de Interés Profesional de SNP (NPS-PIA) de la *Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment* (ISTAART) por el grupo de trabajo dirigido por Zahinoor Ismail. Se basaron en la premisa de que la enfermedad neurodegenerativa ocurre incluso previamente a la aparición de deterioro cognitivo, con cambios conductuales, psiquiátricos y de personalidad.

Finalmente, los criterios del ISTAART *Mild Behavioral Impairment* (MBI) (Ismail et al., 2016), fueron presentadas en la *Alzheimer's Association International Conference* de 2015 en Washington D.C. Estos nuevos criterios estaban destinados a estandarizar la investigación en los primeros marcadores no cognitivos de la demencia. Se estableció el Deterioro Conductual Leve (DCoL en español o MBI, por sus siglas en inglés) como el síndrome neuroconductual que se inicia a edad tardía, con presencia de SNP que no pueden explicarse mejor por otra nosología formal médica o psiquiátrica. Por tanto, el DCoL sería un estado de riesgo de deterioro cognitivo incipiente y demencia, estableciéndose, además, como un índice de manifestación de la neurodegeneración que se observa antes del deterioro cognitivo (Taragano et al., 2018).

Además, estos criterios ISTAART-AA MBI especifican la aparición de SNP en población mayor con una duración mínima de 6 meses, reduciendo, de este modo, los falsos positivos asociados a estados transitorios o reactivos a una situación particular y excluyendo explícitamente la enfermedad psiquiátrica a priori. Por otra parte, este criterio de persistencia del DCoL ha mostrado ser un mejor de factor predictivo de progresión a demencia, siendo

este riesgo 2.56 veces mayor en personas con DCoL en comparación con aquellos sujetos sin SNP o con SNP transitorios (Kan et al., 2022).

En base a estudios anteriores sobre la prevalencia de SNP, los criterios de la ISTAART se centran, en su punto primero, en los cambios en el comportamiento o la personalidad (Creese et al., 2020), que se manifiestan con síntomas como la disminución de la motivación (Sherman et al., 2018), la desregulación afectiva (Ismail et al., 2018), la pérdida de control de impulsos, la inadecuación social (Desmarais et al., 2018) y las percepciones anómalas o alteraciones del contenido del pensamiento (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018). (ver tabla 1).

El diagnóstico del DCoL, finalmente, también requiere un deterioro mínimo de las relaciones personales o cambios en el funcionamiento social o en la capacidad para desempeñarse en el lugar de trabajo como resultado de los SNP (aunque este último varía en función del trabajo desempeñado). Es importante aquí diferenciar si la afectación se debe a cambios conductuales o cognitivos, ya que la presencia de DCoL está relacionada con cambios en la personalidad y la conducta, pero no con deterioro cognitivo (Ismail et al., 2016). La relación entre DCoL (SNP) y el DCL (síntomas cognitivos) se hizo explícita en los criterios al especificar que los síntomas del DCoL pueden preceder, coexistir o emerger después del DCL (Mallo et al., 2019). Otros autores han planteado que podría haber una etiología genética común entre DCoL y la EA (Andrews et al., 2018). También cabría mencionar que algunos autores sostienen que no nos encontraríamos ante dos ejes (neuropsiquiátrico y cognitivo) de una misma patología, sino ante dos síndromes diferentes, donde la presencia conjunta de estos aumenta la probabilidad de desarrollar una demencia (Ismail et al., 2016).

En relación con esto, un estudio, llevado a cabo por Ismail (Ismail et al., 2021) en 2020, identifica el DCoL y el Deterioro Cognitivo Subjetivo como ejes neuroconductuales y neurocognitivos de procesos neurodegenerativos en etapa temprana, pudiendo ofrecer una oportunidad para la detección premórbida. Esto se debe a que el DCoL en adultos mayores, sólo o acompañado de deterioro cognitivo subjetivo, se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo a los 3 años, con tasas más altas en aquellos sujetos con combinación de DCoL y deterioro cognitivo subjetivo (Ismail et al., 2021).

Otros autores plantean, sin embargo, la posibilidad de encontrarnos no ante dos ejes de una misma patología, sino ante dos síndromes diferentes, donde la presencia conjunta de estos

aumenta la probabilidad de desarrollar una demencia (Ismail & Mortby, 2016), sin embargo, aún faltan estudios al respecto para constatar ante cual de estos dos escenarios nos encontramos.

Finalmente, diversos trabajos han contribuido a un mayor conocimiento sobre el DCoL. Así, algunos estudios señalan que la *Diabetes Mellitus* (Soo et al., 2021), constituye un factor predictor de DCoL. También se han realizado estudios donde la pérdida auditiva significativa en ancianos se asocia a una mayor carga de síntomas de DCoL, fundamentalmente en los dominios de desregulación afectiva y apatía. Estos dominios, además, pueden ser impulsores potenciales de la depresión y el aislamiento social (Gosselin et al., 2022).

Como hemos visto, a lo largo de los años han existido numerosos criterios diagnóstico diferentes para la evaluación de los SNP, así como diferentes pruebas para su valoración, sin que uno (criterio o prueba) predomine en la práctica clínica. Tras la publicación de los criterios diagnósticos de la ISTAART para el DCoL en el año 2016, el grupo de Zhainoor Ismail publicó la *Mild Behavioral Impairment Checklist* (MBI-C) siendo la primera escala cuya población diana es aquella en fases preclínicas y prodrómicas de demencia (Ismail et al., 2017b).

Su objetivo es operativizar el concepto de DCoL a través de 34 Ítems, permitiendo la medición de los SNP en las fases ya indicadas y permitiendo, a su vez, realizar una predicción de riesgo de demencia en base a estos síntomas. El MBI-C se ha validado en muestras de población cognitivamente sana (Creese et al., 2020), así como en pacientes con Deterioro Cognitivo Subjetivo (Mallo et al., 2019) y DCL (Mallo et al., 2018). El MBI-C se compone de 34 ítems, que representan cinco dominios procedentes de los criterios ISTAART, y está validado y traducido a 16 idiomas en el momento actual, entre ellos el español (Agüera Ortiz et al., 2017).

Tabla 1. *Criterios de la International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment de Deterioro Conductual Leve modificado de Aguera- Ortiz (2017)*

<p>1. Cambios en la personalidad o en las conductas observadas por el paciente, familiar informante o profesional sanitario, de inicio tardío en la vida (más de 50 años) y que persisten por un período de seis meses o más, al menos de manera intermitente. Este cuadro supone un claro cambio con respecto a la personalidad o conductas habituales de la persona, y se evidencia al menos en uno de los siguientes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Disminución de la motivación (p. ej., apatía, pérdida de espontaneidad o indiferencia)b) Desregulación afectiva (p. ej., ansiedad, disforia, labilidad emocional, euforia o irritabilidad)c) Pérdida del control de impulsos (p. ej., agitación, desinhibición, juego patológico, obsesividad, conductas perseverantes o vinculación excesiva a determinados estímulos)d) Inadecuación social (p. ej., ausencia de empatía, pérdida de insight, pérdida de habilidades sociales o de tacto, rigidez psíquica o exageración de los rasgos previos de personalidad)e) Percepciones anómalas o alteración del contenido del pensamiento (p. ej., alucinaciones o delirios) <p>2. Las conductas son de la suficiente gravedad como para producir al menos una disfunción mínima en al menos una de las áreas siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Relaciones interpersonalesb) Otros aspectos del funcionamiento socialc) Habilidad para desenvolverse en su puesto de trabajo <p>El paciente debe generalmente mantener su independencia en el funcionamiento en su vida diaria, con ayuda o asistencia mínima</p> <p>3. Aunque puedan estar presentes condiciones comórbidas, los cambios en la personalidad o en las conductas no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico actual (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos maníacos o psicóticos) o a un origen médico, traumático o debido a los efectos fisiológicos de una medicación o sustancia</p> <p>4. Los pacientes no cumplen criterios de un síndrome demencial (p. ej., enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular u otras demencias) El deterioro comportamental leve puede ser diagnosticado simultáneamente al deterioro cognitivo leve.</p>

5. Estudios actuales del DCoL

Desde la publicación de los criterios del DCoL, en el año 2015, se han desarrollado un gran número de investigaciones con diferentes objetivos, que van desde la validación de los criterios diagnóstico del DCoL, estudiar la prevalencia en la población, determinar la influencia en la progresión de las enfermedades neurodegenerativas o como factor de riesgo y validar nuevas pruebas para el diagnóstico de la patología (Creese et al., 2019; Ismail & Mortby, 2016; Ismail et al., 2018). A su vez, se han realizado estudios que, aunque no siguen los criterios de la ISTAART, si tienen en cuenta el concepto de DCoL como síntoma preclínico y prodrómico de las patologías neurodegenerativas.

a. Prevalencia del DCoL en la población y su importancia como factor de riesgo de demencia

La prevalencia del DCoL varía considerablemente según los criterios utilizados, el instrumento utilizado, la muestra estudiada y otros factores. En relación a la variedad de criterios utilizados cabe destacar que estos van desde los más actuales de la ISTAART-AA de 2015 a los criterios de Taragano y Allegri (Taragano et al., 2009) o los del *National Institute on Aging y la Alzheimer's Association* (NIA-AA) (Ismail et al., 2016). Generalmente, la presencia de DCoL es mayor en población con deterioro cognitivo, siendo el descontrol de impulsos y la desregulación afectiva (apatía o pérdida de espontaneidad o indiferencia) los dominios más comunes (Ismail et al., 2018). Al mismo tiempo, se ha encontrado que la presencia de DCoL es un factor de riesgo de demencia incipiente (Ismail & Mortby, 2016; Taragano et al., 2018), asociándose este riesgo a algunos síntomas en mayor medida que a otros y convirtiéndose en un factor predictor de demencia (Burhanullah et al., 2020; Kianimehr et al., 2022; Wise et al., 2019).

Tras la publicación de los criterios ISTAART-AA los primeros estudios de prevalencia fueron llevados a cabo en 2018 (Mortby et al., 2018), siendo ésta del 34.1% en el total de la población valorada. Sin embargo, esta prevalencia no es igual en todos los grupos poblacionales, encontrando que en sujetos con DCL la prevalencia es del 48.9%, del 43.1% en aquellos “con riesgo” de evolucionar a DCL (con bajo rendimiento en test de cribado cognitivo) y, finalmente, del 27.6% en sujetos cognitivamente sanos, siendo el descontrol de

impulsos y la de disminución de la motivación los síntomas más frecuentes. Otros estudios del mismo año (Sheikh et al., 2018) aumentan esta prevalencia en DCL hasta el 85.3% y llegan incluso al 76.5% en sujetos cognitivamente sanos. Esta diferencia en la prevalencia entre los estudios puede ser explicada por las diferentes herramientas utilizadas para medir los SNP. En el estudio de Mortby la prueba utilizada fue el MBI-C, que sigue los criterios de la ISTAART donde los SNP deben permanecer al menos 6 meses, frente al NPI-Q utilizado en el estudio de Seikh donde estos síntomas solo deben permanecer un mes, generando así una sobreestimación de la prevalencia.

Tras estos primeros estudios se han venido realizando diferentes trabajos de prevalencia en diversos países con gran variabilidad de resultados debido a los factores indicados al inicio del apartado. En relación a España, sólo se han realizado dos trabajos del grupo de Mallo (Mallo et al., 2018; Mallo et al., 2019) donde la prevalencia del DCoL fue del 5.8% en sujetos con deterioro cognitivo subjetivo y del 14.2% en sujetos con DCL.

En el año 2020 se publicó el primer meta-análisis sobre la prevalencia del DCoL (Pan et al., 2021), donde se estudian 11 artículos con una muestra total de 15.689 sujetos. Con este número de sujetos se encontró que la prevalencia sería del 45.5% en sujetos con DCL, 35.8% en sujetos con quejas subjetivas de memoria (QSM) y en sujetos “con riesgo” (por bajo rendimiento en las tareas cognitivas) y 17% en sujetos cognitivamente sanos. También se ha estudiado la prevalencia de los SNP por dominios. En un meta-análisis publicado en el año 2021 (Pan et al., 2022) con 12.067 sujetos, se encontró una prevalencia combinada del 32.84% en desregulación afectiva, del 26.67% en descontrol de impulsos, del 2.58% en motivación disminuida, del 6.05% en inadecuación social y del 2.81% en percepciones y pensamientos anómalos.

Las diferencias en prevalencia de síntomas entre hombres y mujeres en el DCoL también se han estudiado, mostrando las mujeres una menor presencia de síntomas de disminución de motivación, descontrol de impulsos e inadecuación social con respecto a los hombres, así como una mayor prevalencia de síntomas de desregulación emocional. A su vez, se ha constatado que el DCoL puede influir en la cognición en mayor medida en hombres que en mujeres, por lo que el sexo debe ser considerado como un factor modificador a tener en cuenta en el DCoL y el desarrollo de la demencia (Wolfova et al., 2022).

Además de la prevalencia también ha sido objeto de estudio las implicaciones del DCoL como factor de riesgo. Uno de los primeros trabajos fue el realizado por Taragano en 2018 (Taragano et al., 2018), que brinda información relevante para comprender algunas consecuencias del DCoL. Por un lado, se constató que los sujetos con DCoL evolucionaron a un amplio abanico de patologías, principalmente Degeneración Lobar Fronto-Temporal, seguidos de EA y demencia con Cuerpos de Lewy. También que los pacientes con DCoL, incluso sin quejas cognitivas asociadas, presentan peor rendimiento en tareas que miden funciones ejecutivas. Esto ya había sido observado en 2004 por Cummings (Swanberg et al., 2004) y, posteriormente, constatados por diferentes estudios como el de Creese de 2019 (Creese et al., 2019; Rouse et al., 2021; Sun et al., 2021), habiéndose descartado, además, que esta disfunción pudiera estar asociada a daño vascular o a patología amiloide (Chan et al., 2022). Finalmente, indicar que los pacientes que presentan DCL y DCoL tienen mayores problemas de memoria y de denominación respecto a aquellos sujetos que únicamente tienen DCL.

Con respecto a los factores conductuales de riesgo de demencia, varios estudios con amplias muestras (entre 10189 y 27948 sujetos) concluyeron que la presencia de síntomas depresivos sostenidos aumentaban el riesgo de desarrollo de demencia (Almeida et al., 2017; Singh-Manoux et al., 2017; Tapiainen et al., 2017), llegando incluso a proponer esta depresión en personas mayores como un probable marcador de una demencia incipiente y no tanto como un factor de riesgo cuya presencia favorezca una futura aparición de la patología (Almeida et al., 2017). En el futuro será necesario realizar más investigaciones al respecto para clarificar si se trata de un factor de riesgo o, como se ha planteado, un verdadero marcador de demencia incipiente, no pudiendo aseverarse actualmente con los datos que tenemos.

Además de la depresión, otros factores estudiados han sido la ansiedad (Lanctôt et al., 2017b) y la apatía (van Dalen et al., 2018), que actuarían en población mayor como un factor de riesgo que duplica la probabilidad de desarrollar demencia en el futuro, la inadecuación social (Desmarais et al., 2018) y la impulsividad y agitación, que se presentan como posibles predictores de la progresión de una cognición normal a un DCL y, posteriormente, a demencia (Bateman et al., 2020; Gill, et al., 2020).

Otros resultados sugieren que sólo la percepción y los pensamientos anómalos (dimensión 5 del DCoL en los criterios ISTAART) son significativos en términos de conversión a demencia (Yokoi et al., 2019; Ruthirakuhan et al., 2022), siendo estos resultados apoyados por un estudio de Fischer y Agüera-Ortiz (Fischer & Agüera-Ortiz, 2018) donde observan que la sintomatología psicótica de este dominio es más común de lo que se pensaba en fases prodrómicas y se asocia a una mayor mortalidad y probabilidad de conversión a demencia.

Existe, finalmente, una creciente línea de investigación desarrollada actualmente sobre la posibilidad de reversión del Deterioro Cognitivo Leve a la cognición normal (Hu et al., 2023; Sanz-Blasco et al., 2022). En este sentido también las investigaciones sobre el DCoL han buscado aportar su granito de arena para ayudar a comprender los factores que puedan estar en la base de esta “reversión a normalidad”. Al respecto, sólo se tiene constancia de un estudio realizado en 2022 (McGirr et al., 2022). Los datos del trabajo muestran que la presencia de SNP de inicio tardío mejoran la especificidad del DCL como estado de riesgo de progresión a demencia. Sin embargo, solo los SNP persistentes de inicio tardío están asociadas con una menor probabilidad de reversión a una cognición normal frente a aquellos SNP transitorios (McGirr et al., 2022). Por ello, el pronóstico clínico se puede mejorar incorporando SNP persistentes de inicio tardío en las evaluaciones de riesgo.

b. Neuroimagen, biomarcadores y genética de los SNP:

Además de los estudios de prevalencia del DCoL y su influencia en el desarrollo de demencia, en los últimos años también se ha tratado de aportar un soporte anatómico, fisiológico y genético a los diferentes SNP y detectar marcadores que apoyen un diagnóstico diferencial del DCoL. A su vez, la distinción entre DCoL y otros síntomas neuropsiquiátricos como factores de riesgo versus marcadores tempranos ha sido un tema de debate reciente (Ismail et al., 2018; Savulich et al., 2020).

- **Neuroimagen y SNP.** Los estudios de neuroimagen, tanto estructural como funcional, refuerzan el vínculo entre el DCoL y el mayor riesgo de progresión a demencia ya indicado en el apartado anterior. Los sujetos con DCoL muestran en estudios de Resonancia Magnética (RM) una disminución generalizada del volumen de materia gris, especialmente en el área izquierda del tronco encefálico,

circunvolución transversa temporal derecha, circunvolución temporal superior izquierda, circunvolución temporal inferior izquierda, circunvolución temporal media izquierda, polo occipital derecho, tálamo derecho, circunvolución precentral izquierda y circunvolución frontal media izquierda (Shu et al., 2021). A su vez, de manera longitudinal se ha encontrado una asociación entre la atrofia frontal aislada y la progresión del DCoL a una DFT a los 4 años (Orso et al., 2020).

Otro factor a tener en cuenta es la presencia de angiopatía amiloide en la sustancia blanca (debido al acúmulo de esta proteína) que puede contribuir a la presencia de ciertos SNP (Smith et al., 2021). De este modo, la amiloidosis subcortical estaría relacionada con la ansiedad (Hanseeuw et al., 2020), mientras que la amiloidosis cortical estaría más implicada en la depresión (Krell-Roesch et al., 2018) al igual que la acumulación de β -amiloide en los circuitos fronto-subcorticales (Fonseca et al., 2021; Gill, et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Centrándonos en SNP específicos, existiría una asociación entre la presencia de apatía (dominio de disminución de la motivación en DCoL) y la afectación de estructuras frontales-límbicas (apatía cognitiva), de la ínsula (apatía conductual) y de áreas fronto- temporales o inferolaterales (apatía emocional) (Lanctôt et al., 2017b). Estos resultados son respaldados por otros estudios posteriores con resultados similares en el caso de la EA (Johansson et al., 2020; Mega et al., 1996; Moon et al., 2014), mientras que en el caso de la Enfermedad de Parkinson este síntoma se asociaría a disfunción de redes fronto-parietales posteriores, temporo-mediales y circuitos corticales posteriores (Jin Yoon et al., 2021; Yoon et al., 2019).

Por otro lado, la presencia de descontrol de impulsos se asocia a mayor atrofia en el fascículo fronto-occipital superior, el cíngulo y el fascículo uncinado, la sustancia gris (principalmente con menor espesor de la circunvolución parahipocampal) (Gill et al., 2021) y pérdida de volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal (Matuskova et al., 2021). También las alteraciones del *locus coeruleus* se han mostrado como un buen predictor de la gravedad de los SNP, relacionándose sobre todo con este dominio y con la gravedad de la EA (Cassidy et al., 2022). Los síntomas de desregulación

afectiva, por su parte, se han asociado con la disminución de la conectividad funcional en la red de control fronto-parietal (Matsuoka et al., 2021).

En el caso específico de la agitación se ha observado en pacientes con EA una asociación con deficiencias en la estructura y función de la corteza frontal, la corteza cingulada, la amígdala y el hipocampo. Se ha teorizado que esto puede estar asociada con mecanismos subyacentes a la mala interpretación de las amenazas (en última instancia, arraigadas en los déficits cognitivos) y la regulación afectiva. El daño a estos “circuitos de agitación” podría hacer que un paciente que olvidó un evento de rutina (como resultado del daño a los circuitos de memoria) concluya que fue una amenaza inesperada que lo llevó a una reacción exagerada y a la agitación. (Fischer et al., 2012a).

- **Biomarcadores y SNP.** Junto a los estudios de neuroimagen los últimos años han visto florecer un gran número de investigaciones sobre el DCoL con biomarcadores. El *National Institutes Health* (NIH) define como biomarcador aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (Shimada et al., 2019).

Al respecto, varios estudios han encontrado una asociación entre ciertos biomarcadores implicados en el desarrollo del deterioro cognitivo incidente, la demencia y el DCoL. Entre ellos encontraríamos esta relación con la apatía (Lanctôt et al., 2017b; Sherman et al., 2018), la desregulación emocional (Babulal et al., 2016; Ismail et al., 2018), la agitación (Nagata et al., 2014; Ng et al., 2017), la desinhibición social (Desmarais et al., 2018; Fernández-Matarrubia et al., 2015) y los síntomas psicóticos (Donovan et al., 2018; Fischer & Agüera-Ortiz, 2018; Ting et al., 2015). En el caso concreto de la presencia de la proteína β -Amiloide 42 y 40 (A β 42/A β 40) en el plasma de sujetos, con DCL o con cognición normal, un incremento de la misma se relaciona con una mayor presencia de DCoL (Miao et al., 2022). A su vez, la presencia del DCoL se ha relacionado con la mayor carga de β -amiloide y con un aumento más rápido de la acumulación de la proteína (Lussier et al., 2020; Sun et al.,

2021) y del deterioro (Babulal et al., 2016; Donovan et al., 2018; Ng et al., 2017). Esta relación entre β -amiloide y los SNP se observa particularmente en el caso de la ansiedad y la depresión, donde su presencia se asocia, a su vez, a un mayor deterioro cognitivo en sujetos cognitivamente sanos a lo largo del tiempo (Gatchel et al., 2019).

Sin embargo, en el caso de la proteína *Tau* no es tan evidente esta relación, sobre todo en el caso de individuos cognitivamente sanos con DCoL (Leuzy et al., 2020; Yoo et al., 2020). En cambio, esta asociación entre el DCoL y *Tau* si se observaría en aquellos sujetos positivos para β -Amiloide, donde la mayor presencia de síntomas de DCoL se relaciona con una mayor concentración de la proteína *tau181* en el LCR (Ghahremani et al., 2023; Johansson et al., 2021), siendo los dominios de desregulación afectiva y de control de impulsos los más afectados (Ismail et al., 2016). Esta discrepancia puede explicarse debido a que la presencia de la β -Amiloide es anterior a la de la *Tau* anormal, por lo que la mayor presencia de amiloide en los estudios con población cognitivamente sana o con DCL tienen menos probabilidad de presentar la *Tau* anormal y si la amiloide y, por lo tanto, es más fácil encontrar en fases tempranas una asociación entre el DCoL y la proteína amiloide y no con la *Tau*, que se daría en etapas posteriores. A pesar de ello esta relación DCoL y *Tau* es menos consistente que en el caso del amiloide (Ng et al., 2021).

Otro biomarcador estudiado en la actualidad, y que guarda relación con el DCoL, son las *proteínas de cadena ligera de neurofilamentos* (NfL), que en los últimos años se ha asociado al DCL y a la EA (Mattsson et al., 2019; Rohrer et al., 2016). La degradación axonal indicada por la acumulación de NfL puede preceder al inicio de la sintomatología cognitiva y se ha observado que el DCoL podría ser útil como predictor de cambios en estos NfL al relacionarlo con una acumulación más rápida de este neurofilamento (Naude, et al., 2020).

A pesar de todos los hallazgos descritos, los estudios sobre biomarcadores son aún escasos y con muestras pequeñas, siendo necesario, por tanto, un mayor número de estudios para concluir claramente las relaciones entre el DCoL y los diferentes biomarcadores.

- **Genética y SNP.** Actualmente existen pocos estudios al respecto, siendo la evidencia escasa. Se ha constatado que la presencia de *apolipoproteína E₄* (APOE₄) se asocia a una mayor probabilidad de desregulación afectiva del DCoL (Andrews et al., 2018) mientras que la APOE₃ se asocia a una mayor probabilidad de presentar apatía incluso en sujetos con cognición normal. También los factores genéticos y su relación con el DCoL se han estudiado en la Enfermedad de Parkinson, encontrando una relación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF y la mayor frecuencia del DCoL en estos pacientes (Ramezani et al., 2021). Finalmente, mencionar un estudio del año 2022 que viene a decir que la aparición del DCoL en el caso de la EA puede deberse principalmente a la superposición de factores de riesgo genéticos y patológicos propios de esta enfermedad, estando mediados por la respuesta del cerebro a los estresores ambientales (Jiang et al., 2022).

6. Necesidad de creación de un test de cribado del DCoL

Como se ha indicado en párrafos anteriores, hasta donde se tiene constancia sólo se han desarrollado en el momento actual dos estudios en población española para conocer la prevalencia del DCoL (Mallo et al., 2018; Mallo et al., 2019). Debido a la importancia de la identificación de los SNP, como se ha visto a lo largo del texto, sería de utilidad realizar más estudios de prevalencia del DCoL en población española, así como la creación de un test de cribado de estos síntomas que ayude a los profesionales de la atención primaria del Sistema Nacional de Salud en su correcta identificación.

En nuestro país es de especial relevancia la Atención Primaria (AP) como puerta de entrada al Sistema Nacional de Salud (SNS). Los sanitarios que desarrollan su trabajo en esta área muestran importantes limitaciones de tiempo, así como menor especialización en el ámbito neurológico, lo que dificulta en gran medida la identificación de síntomas precoces. Esta correcta identificación es clave a la hora de determinar la derivación a los servicios de neurología y neuropsicología de los hospitales españoles. La formación de estos profesionales de atención primaria cobra importancia capital, siendo de gran utilidad la formación monográfica en este tipo de patologías que aún a día de hoy siguen resultando complejas en su diagnóstico incluso para los profesionales más experimentados.

También la limitación de tiempo de consulta para cada paciente sigue suponiendo un gran obstáculo. En ocasiones no se dispone de suficiente tiempo para valorar junto a los familiares las conductas observadas en los pacientes. Cuando esto puede hacerse, es habitual que deba realizarse bajo la observación del propio enfermo, lo cual coarta la comunicación entre el familiar y el profesional. Es por ello que el desarrollo de una prueba que permita informar libremente al profesional de manera breve y sin afectar severamente a los tiempos de consulta sea importante.

Las pruebas existentes en la actualidad, aunque con una buena fiabilidad y especificidad, presentan cierta complejidad en su cumplimentación (sobre todo en población mayor y/o con bajo nivel cultural) y cierta complejidad en la interpretación de los ítems (en ocasiones con dos o más preguntas en el mismo). También el número de reactivos de las diferentes pruebas y los tiempos de cumplimentación son excesivamente elevados y por ello no siempre es posible aplicarlos en las consultas de atención primaria. Por otro lado, la identificación del grado de conciencia de los déficits es una información altamente relevante a la hora de tomar en consideración las indicaciones del propio paciente y su familiar en la consulta. Una prueba para el cribado del DCoL en los servicios de atención primaria debe tener en consideración todos estos factores a la hora poder ser considerada para tal fin en la realidad actual del SNS.

Con respecto a los test más utilizados en la actualidad para la identificación de los SNP, caso del NPI-Q y el MBI-C, existirían ciertos factores que debemos tener en cuenta a la hora de considerar su aplicabilidad en la realidad de la Atención Primaria (AP):

1. **Objetivo de cribado vs objetivo de diagnóstico:** La realización de un diagnóstico es un proceso complejo que requiere de una valoración exhaustiva, que en ocasiones no puede ser realizado en las consultas de AP. En este sentido es necesaria una entrevista clínica completa, la aplicación de pruebas psicométricas con un alto número de reactivos y una amplia formación y experiencia en la identificación de este tipo de sintomatología.

Mientras que el objetivo del NPI o el MBI-C es el diagnóstico o su facilitación, un test psicométrico en AP debe ser útil como prueba de cribado rápido, que permita una derivación y que dé cuenta de la gravedad de los síntomas percibidos por su entorno. Por

tanto, esta prueba no debería constituir una prueba diagnóstica como tal, sino una primera aproximación a la patología del DCoL.

- 2. Complejidad de los ítems:** En ocasiones el propio cuestionario es cumplimentado por el profesional a través de una entrevista clínica con el paciente y su cuidador, no suponiendo con ello una excesiva dificultad al responder a los ítems. Sin embargo, la realidad de la AP no siempre permite esto por la inversión de tiempo que requiere. Además, los cuestionarios con varias preguntas en los ítems suponen una dificultad añadida en la población objetivo y sin formación especializada para su cumplimiento.

Esto se acentúa aún más en aquella población con un nivel cultural bajo, apareciendo en la práctica clínica anotaciones en un aparte en las propias hojas de las pruebas, en las que las familias indican la respuesta a cada ítem por separado y anulando las propiedades psicométricas del test. Los test de cribado para AP deben poder ser cumplimentados sin requerir información adicional o aclaraciones por parte del profesional debido al escaso tiempo del que se dispone en consulta.

- 3. Información por parte de los familiares y cuidadores del paciente:** Este es un factor determinante cuando el grado de conciencia de los déficits en el paciente se ve mermado. En ocasiones el deterioro del *insight* en el paciente genera respuestas con escasa fiabilidad para el diagnóstico, requiriendo aclaraciones por parte del familiar (Chen et al., 2022). Estas “aclaraciones” pueden, en muchas ocasiones, contradecir en la propia consulta la información aportada por el paciente y genera con ello pequeños (o grandes) conflictos. Esto supone que, a veces, los familiares soliciten hablar “a solas” con el profesional (aumentando los tiempos de consulta) o incluso el abandono de un aporte de información relevante para el propio diagnóstico. Por ello, estos cuestionarios deberían poder ser cumplimentados de manera sencilla por el familiar o el cuidador aportando, adicionalmente, la información que desee de manera libre. Con ello se evitaría la “ocultación” de información y reduciría en cierta medida la posible aparición de “conflictos”.
- 4. Idiosincrasia de la población:** El test a desarrollar debe tener en cuenta los factores culturales propios del país, así como factores históricos. Estos factores pueden generar diferencias en la interpretación de los ítems. Un ejemplo de esto es la mayor tolerancia

social al consumo de alcohol en aquellos países productores de vino respecto a aquellos que no lo son. A la hora de responder a ítems relacionados con el aumento o disminución del consumo, la respuesta puede verse sesgada por ello. También se deben tener en cuenta las diferencias educativas entre la población mayor y la más joven, con un mayor nivel cultural por lo general.

5. *Informar a su entorno sobre la importancia que tienen los cambios conductuales:*

Algunas pruebas de diagnóstico conductual buscan “identificar” la presencia de los SNP y su prevalencia. Este objetivo es fundamental para un correcto diagnóstico, aunque, por motivos obvios, no siempre se tiene en cuenta el grado en que estas conductas son disruptivas para el entorno. Por ejemplo, el test MBI-C es un cuestionario con respuesta dicotómica a los ítems (Si/No) que se complementa con una escala Likert de 3 puntos para indicar la gravedad del cambio conductual. Sin embargo, el síntoma es relevante en función de la frecuencia e impacto que supone la aparición en el paciente, pero no valora la sobrecarga que produce en el entorno familiar o cómo influye esta conducta en su día a día, así como la dificultad de su manejo. Por lo tanto, podría ser de utilidad en un test de cribado no centrarse únicamente en la presencia o no del síntoma, sino medir la gravedad en función de cómo esta afecta a la convivencia.

Objetivos de la investigación

Objetivo principal:

1. *Desarrollo de un test de cribado para el Deterioro Conductual Leve (DCoL)*

El objetivo principal de este estudio es la construcción y validación de un test de cribado destinado a familiares y cuidadores para la identificación de los SNP asociados a patologías neurodegenerativas, tanto en etapas preclínicas como prodrómicas de la enfermedad, basado, al igual que el MBI-C, en los criterios propuestos por la ISTAART para el diagnóstico del DCoL.

Objetivos secundarios:

2. *Comparar la sensibilidad y especificidad del CO-DCoL respecto del MBI-C y del NPI-Q en la de detección del DCoL y comprobar si el nivel educativo del informador afecta a la validez de estas pruebas.*

Como segundo objetivo de la tesis buscaremos comparar la capacidad de detección de la prueba que hemos desarrollado (CO-DCoL) respecto de las escalas MBI-C y NPI-Q, así como determinar si el nivel educativo está influyendo en esta capacidad.

3. *Conocer la relación entre la edad y el DCoL y la posible influencia del DCoL en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo*

Este objetivo buscaría estudiar una posible relación entre la edad y el DCoL y conocer la influencia que este síndrome pueda tener en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo de los sujetos.

Desarrollo de los objetivos

Metodología común

a) *Participantes:*

- **Muestreo y criterios de inclusión.** Los participantes fueron seleccionados mediante un muestreo no probabilístico de tipo intencional según los criterios de inclusión definidos para los pacientes y sus familiares o informadores. El muestreo de población se realizó en el Centro de Salud de la Calzada II de Gijón, perteneciente al *Servicio de Salud del Principado de Asturias* (SESPA) y en varios centros de día y residencias de los *Establecimientos Residenciales del Principado de Asturias* (ERA). Para realizar la recogida de muestra (sobre todo durante la pandemia de COVID-19) se solicitó ayuda a profesionales de los diferentes centros a los que se les entregó un protocolo de aplicación de pruebas (en caso de que tuvieran que realizar ellos mismos la valoración) y los criterios de inclusión y exclusión para informar a los participantes y sus cuidadores y derivarlos correctamente para el estudio. La investigación fue aprobada por el *Comité de Ética en Investigación del Principado de Asturias*, así como por el Comité de Ética de los Servicios Sociales del Principado de Asturias. Se obtuvo, antes del estudio, el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, preservando el anonimato conforme a la LOPD GDD 3/2018, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y al reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo. Para desarrollar los requisitos de inclusión de los participantes se utilizaron los criterios de diagnóstico del Deterioro Conductual Leve (DCoL) de la ISTAART- AA (Ismail et al., 2016).

Criterios de inclusión de los sujetos para participar en la investigación:

- Tener 55 años de edad o más.
- Tener como lengua materna el español.
- Residir en el Principado de Asturias en el momento actual.

- Disponer de una persona cercana familiar (pareja, hijos, hermanos.) o profesional (auxiliares, enfermera/o en residencias o centros de día) que estén en contacto habitual con el sujeto de estudio y puedan informar de manera fiable sobre la conducta del sujeto de estudio.

Criterios de exclusión para los sujetos de estudio fueron:

- Tener o haber tenido algún tipo de Daño Cerebral Adquirido (ictus, traumatismos, tumores cerebrales...)
- Presentar otras patologías neurológicas como epilepsia, esclerosis múltiple, migrañas, etc.
- Tener o haber tenido algún diagnóstico psiquiátrico previo (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión cronicada, trastornos de ansiedad generalizada, etc.)
- Presentar alteraciones cognitivas asociadas a déficits metabólicos.
- Presentar demencia diagnosticada en un estadio igual o superior a 5 según la escala GDS de Reisberg.

Para asegurar el cumplimiento de los criterios se solicitó a los sujetos de estudio informes médicos o confirmación expresa de que no presentaban ninguno de estos criterios de exclusión indicados. A su vez, se informó a todos los profesionales que han colaborado en la recogida de muestra que todos los pacientes deberían cumplir estrictamente estos requisitos para poder formar parte de la muestra de estudio.

- **Descripción de los participantes.** La muestra total del estudio fue de 206 participantes (63 hombres y 143 mujeres) mayores de 55 años (media de 77 años y desviación típica de 10.58), en su mayoría con estudios básicos (135 estudios básicos, 47 medios y 24 superiores) y residentes en el Principado de Asturias (España). El 41.3% viven en pareja, el 7.3% solos, el 9.2% con sus hijos y un 18.9% en residencia. Del total de la muestra, 128 (el 61%) presentaban quejas subjetivas de memoria frente a 78 (37.9%) que no las presentaban. A su vez, 117 no presentaban diagnóstico

neurológico previo frente a 89 con diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) de diferente filiación, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. *Número de Sujetos según su Diagnóstico Previo*

Diagnóstico	Total sujetos
Sin diagnóstico neurológico previo	117
Con DCL sin filiación	45
Con DCL asociado a Enfermedad de Alzheimer	26
Con DCL asociado a alteraciones vasculares	4
Con DCL asociado a Enfermedad de Parkinson	11
Con DCL asociado a Cuerpos de Lewy	1
Con DCL con Degeneración Lobar Fronto- Temporal	2

Durante el estudio también se recabó información respecto a los acompañantes de los participantes que cumplimentaban los cuestionarios sobre las alteraciones neuropsiquiátricas observadas en los participantes. De ellos, el 82.5% de los cuidadores presentaban vínculos familiares con los pacientes y un 17.5% eran cuidadores profesionales contratados o profesionales al cuidado de usuarios en centros residenciales. El 6% de los cuidadores contaban con una formación básica (3-6 años de estudios), el 9% contaba con estudios primarios completos (7-8 años), el 13% cuentan con estudios secundarios (9-10 años), el 26% con estudios de bachiller o equivalente (11-12 años) y el 46% con estudios superiores (11-12 años).

b) Instrumentos

Para el presente estudio se han aplicado diferentes test psicométricos con el fin de evaluar las distintas variables de interés. Para exponer las pruebas las dividiremos en dos apartados: las aplicadas directamente a los sujetos de estudio y las aplicadas a los familiares o cuidadores profesionales de los

sujetos del estudio. Todas las pruebas indicadas en este apartado se pueden consultar en el Apéndice final que se incluye en esta Tesis Doctoral (*Cuestionarios utilizados en los estudios*).

- **Instrumentos utilizados en los sujetos de estudio.** Entre las escalas utilizadas para la valoración de los sujetos de estudio encontraríamos tres Test de Cribado Cognitivo para evaluar el estado mental y cognitivo general de los sujetos. Así mismo, también se aplicó a cada sujeto un cuestionario para valorar la depresión en población mayor.

Mini-Mental State Examination (MMSE): El MMSE es una breve prueba estructurada de la función cognitiva desarrollada por Folstein y McHugh (Folstein et al., 1975). El objetivo inicial de esta prueba era diferenciar los pacientes psiquiátricos orgánicos de los funcionales. El MMSE consta de 30 ítems que tiene una puntuación máxima de 30 puntos y, por lo general, se puede administrar en 5 a 10 minutos. Las preguntas típicamente se han agrupado en siete categorías, cada una de las cuales representa racionalmente un dominio o función cognitiva diferente: orientación en el tiempo (5 puntos), orientación al lugar (5 puntos), registro de tres palabras (3 puntos), atención y cálculo (5 puntos), recuerdo de tres palabras (3 puntos), lenguaje (8 puntos) y construcción visual (1 punto). En cada una de ellas el profesional da una puntuación de 1 punto por cada respuesta correcta o 0 por cada respuesta incorrecta. La puntuación total es la suma de cada una de las puntuaciones de cada apartado. En la adaptación española el punto de corte recomendado es de 24/25 (Zhao et al., 2016). Lobo y sus colaboradores realizaron en 1999 una validación de la prueba en España y reportó una sensibilidad del 85%, una especificidad del 90% y una fiabilidad interobservador de 0.93 (Ruthirakuhan et al., 2022).

A pesar de que la mayoría de los trabajos relativos al DCoL utilizan la Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA) como test de cribado (Ojeda Del Pozo et al., 2016), en este estudio se ha utilizado el test MMSE por dos motivos: en primer lugar, porque su uso está muy extendido, por lo que los diferentes profesionales que han colaborado en el proyecto estarían, con más probabilidad, entrenados en su uso. En segundo lugar, la muestra de población presenta en su mayoría un nivel cultural medio-bajo y, en este

sentido, el MOCA es un test más exigente y puede provocar una sobreestimación del deterioro cognitivo de los sujetos de estudio.

The Frontal Assessment Battery (FAB): La batería de evaluación frontal es un test breve diseñado por Dubois en el año 2000 y utilizado para explorar las disfunciones ejecutivas a nivel cognitivo y en el comportamiento motor (Dubois et al., 2014). Está compuesta por 6 ítems que evalúan diferentes procesos controlados por los lóbulos frontales: 1) similitudes (conceptualización), 2) fluidez léxica (flexibilidad mental), 3) series motoras (programación), 4) instrucciones contradictorias (sensibilidad a la interferencia), 5) prueba de go-no-go (control inhibitorio), y 6) comportamiento de prehensión (autonomía ambiental). El profesional indica una puntuación de 0 a 3 en cada ítem según una escala previamente establecida para su corrección en el propio test, siendo el 0 la puntuación mínima del ítem y 3 la máxima. La puntuación total se obtiene sumando los valores de cada ítem, siendo la máxima 18 puntos. El tiempo total de aplicación es de aproximadamente 10 minutos. El déficit en estas tareas facilita el diagnóstico diferencial de demencia frontotemporal. La adaptación al español de esta prueba, la FAB-E (Hurtado-Pomares et al., 2022), muestra una consistencia interna buena con una α de Cronbach =0.60, correlación intraclase de 0.72, fiabilidad test-retest de 0.70 y validez convergente con otros test como el TMT y el MMSE de $r=0,523$ y $r=0,426$ respectivamente. Los puntos de corte de la prueba se dividen en función de la edad de los sujetos, siendo 16 puntos para sujetos de menos de 29 años, 15 puntos de 30-39 años, 14 puntos para el grupo de 40-49, 12 para el grupo de 60 a 69 y 10 puntos para los mayores de 70 años (Hurtado-Pomares et al., 2022). Su uso en el estudio se debe a que complementa al MMSE, siendo actualmente la herramienta de cribado más extendida para la valoración de los déficits de tipo ejecutivo (no valorados adecuadamente por el MMSE). Resulta de gran utilidad para la valoración la cognición en la Degeneración Lobar Fronto-Temporal.

Test del Reloj a la Orden: El Clock Drawing Test (CDT) es un instrumento neuropsicométrico simple que se puede aplicar fácilmente para evaluar varias funciones cognitivas (Aprahamian et al., 2009). Evalúa las habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas y ha demostrado buen rendimiento diagnóstico en detección del

deterioro cognitivo y las demencias (Brodaty & Moore, 1997; Heinik et al., 2000). En el caso del presente estudio se utilizaron, por su simplicidad, los criterios de aplicación y puntuación propuestos por Freedman y sus colaboradores (Freedman et al., 1994). El procedimiento de aplicación se basaría en indicarle al sujeto la siguiente consigna: “Dibuje la esfera de un reloj con todos los números de las horas. Hágalo de tamaño grande en esta hoja de papel”. Cuando haya dibujado la esfera se le dice: “Ahora dibuje las manecillas indicando las 11 menos 10 minutos”. Se deja al sujeto que realice el dibujo sin suministrarle ninguna ayuda. La forma de puntuación sería de 0 a 7 de la siguiente manera: a) están todos los números del 1 al 12; b) los números están en el orden creciente correcto (aunque no estén los 12); c) los números están en la posición correcta, repartidos en los cuatro cuadrantes; d) hay dos manecillas (no valen señales o círculos); e) la hora está señalada con la manecilla u otra señal) más cerca del 4 que de otro número; f) los minutos están señalados (con la manecilla u otra señal) más cerca del 8 que de otro número, y g) la manecilla de las horas es menor que la de los minutos (o el sujeto lo indica verbalmente). La especificidad del test es del .79 y una sensibilidad de .81 (Schramm et al., 2002).

Test de los 7 minutos: El test de los 7 minutos fue diseñado por Solomon en 1998 para ser aplicado en el cribado de la demencia (Solomon et al., 1998). Su utilidad radica en el hecho de que aglutina diferentes pruebas ya existentes en un sólo instrumento que habían demostrado su utilidad diagnóstica en la EA. La prueba se divide en cuatro subpruebas que examinan áreas cognitivas que se afectan muy precozmente en la EA: a) Test de Orientación de Benton (orientación temporal), b) recuerdo libre y facilitado (memoria episódica), c) Test del Reloj (capacidad visuoespacial y visuoconstructiva) y d) fluidez categorial (memoria semántica y estrategia de recuperación de palabras). Esta prueba fue adaptada y baremada en español en 2004 por Del Ser Quijano y colaboradores (del Ser Quijano et al., 2004), contando en la actualidad con una baremación para la totalidad del cuestionario, así como una baremación individual para cada uno de los subtest. En el estudio psicométrico de la prueba realizado por Maulen con la versión original del test se encontró una sensibilidad para la EA del 92.9% y del 89.4% para la detección de otras demencias (Meulen et al., 2004). La especificidad fue del 93.5%. A su vez, el test presenta un resultado de curva ROC de 0.974. No se tiene constancia de estudios sobre las

propiedades psicométricas de esta prueba en español, a pesar de existir datos normativos para esta muestra. Su utilidad para el estudio radica en que permite un análisis pormenorizado del rendimiento del sujeto en los diferentes subtest y en haberse mostrado como un test muy útil en la valoración del deterioro cognitivo en pacientes con EA.

Geriatric Depression Scale versión de 15 ítems (GDS-15): La escala GDS-15 es una escala desarrollada por Yesavage y sus colaboradores en 1983 que evalúa el estado anímico en la población mayor (Yesavage et al., 1982). La versión reducida consta de 15 ítems dicotómicos (si/no) en los que la persona debe responder cómo se ha sentido en la última semana. El instrumento fue validado en varios estudios en población española con una alta especificidad y sensibilidad en todos los estudios como, por ejemplo, el de Martínez de la Iglesia y cols. (2002), con una fiabilidad de 0.994, validez convergente igual a 0.618 con el Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, una validez discriminante igual a 0.235 e índices de sensibilidad del 81.1% y una especificidad del 76.7%. También estos resultados se obtuvieron en el estudio de Ortega Orcos y cols. de 2007 (Ortega-Orcos et al., 2007) con una sensibilidad del 81.8% y una especificidad del 97%. Esta escala es una de las más recomendadas para la valoración de la depresión en la población mayor, por lo que se ha incluido en este estudio.

- **Instrumentos utilizados en los familiares/cuidadores profesionales de los sujetos de estudio.** Entre las escalas utilizadas para la valoración de los cambios en la conducta de los sujetos de estudio, informada por parte del cuidador o de los familiares, se han utilizado dos de valoración de alteraciones neuropsiquiátricas, una escala de valoración de actividades instrumentales de la vida diaria y una escala de valoración de sintomatología depresiva en población mayor. En el caso de las escalas de alteraciones neuropsiquiátricas y de actividades de la vida diaria se ha indicado que sean cumplimentadas teniendo en cuenta cambios conductuales estables en el tiempo en los últimos 6 meses, tal y como indican los criterios de la ISTAART-AA (Ismail et al., 2016). Estos cuestionarios han sido utilizados para la validación del Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve.

Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q): Elaborado por Cummings y cols. en 1994 es el instrumento más utilizado en la actualidad para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos asociados a las demencias (Cummings et al., 1994). La escala se divide en 12 tipos de síntomas (ítems) que a su vez se puntúan en función de su frecuencia (de 0-4) y su gravedad (0-3) según una norma prefijada para la aplicación del inventario. En cada uno de ellos la puntuación total del ítem se obtiene al multiplicar el resultado de la frecuencia por la gravedad. El resultado total del test se obtiene al sumar las puntuaciones totales de cada ítem.

La sensibilidad de cada subtest de la prueba no es uniforme, ya que cuenta con un 95.45% para la escala de depresión, un 88.8% para la escala de alucinaciones y del 100% para las restantes. La especificidad se encontraría entre el 85.7% en apatía/indiferencia y el 100% en alucinaciones. En la adaptación española de la prueba los valores *kappa* para la frecuencia y gravedad (la agrupación de las variables de cada ítem) se encuentran entre 0,91 y 1. Los niveles de concordancia de Kendall para el resultado global (frecuencia por gravedad) de cada subescala tienen un valor de 0.634 para la escala de irritabilidad y con valores que varían entre 0.96 y 1 para el resto de las subescalas.

El tiempo de administración de la prueba dependerá de la presencia/ausencia de sintomatología no cognitiva y puede variar entre 10 y 30 minutos aproximadamente. En el presente estudio se utilizó la versión española adaptada por Boada y colaboradores en el año 2022 (Boada et al., 2022). El NPI está ampliamente extendido como cuestionario en la mayoría de investigaciones donde se busca evaluar las alteraciones neuropsiquiátricas y, más concretamente, para el estudio del DCoL, motivo por lo que se ha incluido en este estudio.

Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): La escala fue desarrollada por el grupo de Ismail en el año 2017 (Ismail et al., 2017a) y adaptada en su versión española por Agüera-Ortiz y López-Álvarez también en 2017 (Agüera Ortiz et al., 2017). Su objetivo es operativizar el concepto de DCoL a través de 34 Ítems, permitiendo la medición de síntomas que ayuden a identificar formas prodrómicas o preclínicas de demencia y la predicción del riesgo de demencia. Los ítems se pueden agrupar en cinco dominios: (1) disminución del impulso y la motivación (apatía, que comprende 6 ítems,

rango 0-18 puntos), (2) desregulación afectiva (síntomas del estado de ánimo y ansiedad, que comprende 6 ítems, rango 0-18 puntos), (3) descontrol de los impulsos (agitación, impulsividad y prominencia de recompensa anormal, que comprende 12 ítems, rango de 0-36 puntos), (4) inadecuación social (cognición social deteriorada, que comprende 5 ítems, rango de 0 a 15 puntos)) y (5) percepción anormal y contenido de pensamiento (síntomas psicóticos, que comprenden 5 ítems, rango de 0 a 15 puntos). Cada pregunta se responde con "No" (0 puntos) o "Sí", dependiendo de si los síntomas reales han persistido durante al menos 6 meses (de forma continua o intermitente) y representan una clara alteración del comportamiento normal de esa persona. Los ítems respondidos "Sí" van seguidos de una clasificación de gravedad de 1 punto = leve, 2 puntos = moderada o 3 puntos = grave. La puntuación total del MBI-C (rango 0-102 puntos) se calcula sumando las puntuaciones de cada elemento. Con un enfoque similar, se pueden generar puntuaciones totales para cada dominio. En el estudio en España llevado a cabo por Mallo (Mallo et al., 2019) se estableció como punto de corte una puntuación de 8.5, clasificando correctamente al 99% de la muestra de sujetos con Deterioro Cognitivo Subjetivo, con una sensibilidad de 100% y una especificidad del 96.3%, mientras que en sujetos con DCL el punto de corte adecuado sería 6.5, con una sensibilidad de 1 y una especificidad de 0.78 y un área bajo la curva de 0.93 (Mallo et al., 2018). Esta prueba, además, presenta una buena correlación con el test NPI-Q (0.57). Su uso en este estudio está justificado porque el MBI-C es la prueba de referencia para valorar el DCoL y la única desarrollada, hasta el momento, específicamente para el diagnóstico del DCoL según los criterios de la ISTAART.

Geriatric Depression Scale versión de 15 ítems (GDS-15): Descrita anteriormente, también fue aplicada a los familiares o cuidadores.

Escala Instrumental de Actividades de la Vida Diaria de Lawton y Brody: Es un instrumento desarrollado por Lawton y Brody en 1969 (Lawton & Brody, 1969) para valorar las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD). Estas habilidades se consideran más complejas que las actividades básicas de la vida diaria. Esta escala está compuesta por 8 ítems que evalúan la capacidad de una persona para realizar tareas como usar un teléfono o manejar finanzas. Las respuestas a cada uno de los ocho elementos de

la escala se codifican como 0 (incapaz o parcialmente capaz) o 1 (capaz), y se suman las respuestas. La puntuación total va de 0 (función baja, dependiente) a 8 (función alta, independiente). Las mujeres se califican en las 8 áreas, frente a los hombres que sólo contaban 5 áreas, descontando las áreas de preparación de alimentos, limpieza y lavado. Los pacientes se califican de acuerdo con su nivel más alto de funcionamiento en esa categoría. La escala de Lawton y Brody es uno de los investigaciones sobre el DCoL.

c) Procedimiento

El procedimiento utilizado para llevar a cabo el estudio partió de la creación del cuestionario que se basó en los 5 dominios del DCoL, como se describen en los Criterios de la ISTAART (Ismail & Mortby, 2016). El primer dominio estaría constituido por la *Disminución de la Motivación*, que englobaría síntomas como la apatía, la pérdida de la espontaneidad o la indiferencia. El segundo sería la *Desregulación Afectiva*, donde encontramos síntomas como la ansiedad, la disforia o la labilidad emocional entre otros. El tercer dominio sería la *Pérdida de Control de Impulsos*, con conductas de agitación, desinhibición, juego patológico, obsesividad, etc. El cuarto dominio encontramos la *Inadecuación Social*, en la que se observaría ausencia de empatía, pérdida de insight, pérdida de habilidades sociales, etc. Y, el quinto dominio, estaría relacionado con las *Percepciones Anómalas* o *Alteraciones del Contenido del Pensamiento*, donde se englobarían las alucinaciones o delirios.

El objetivo fue la creación de una amplia lista de preguntas relevantes y sencillas para valorar los SNP y reducirlo después, mediante diferentes métodos estadísticos, para crear una versión final que pueda ser aplicada en la práctica clínica de manera rápida y fiable. Para ello se construyeron un total de 50 items iniciales, relacionados con la identificación de SNP, en escala tipo Likert de 4 puntos (0:No cambios, 1: Cambios leves, 2: Cambios moderados, 3 Cambios graves) que fueron enviados a 10 expertos en el campo de la evaluación cognitiva y conductual de las enfermedades neurodegenerativas y que cuentan con años de experiencia en diferentes centros de evaluación y diagnóstico de este tipo de patologías, así como experiencia docente universitaria en el área de la neuropsicología. Se les solicitó que informasen sobre el grado en que estas alteraciones representan de forma correcta el

constructo teórico del DCoL. Para ello se les requirió que puntuasen con “0” aquellos ítems que no parecían ser representativos del DCoL, en alguno de sus dominios, y con “1” aquellos que sí parecían ser representativos. A su vez, se les propuso que señalaran aquellos que les pareciesen más apropiados, así como que añadieran otros ítems o recomendaciones. Posteriormente, mediante emparejamiento y tomando como referencia un índice de congruencia de 0.7, se seleccionaron 38 ítems del total inicial que serían aplicados a los participantes del estudio. Se eliminaron aquellos que, por diferentes motivos, habían sido indicados como poco comprensibles para los sujetos.

Los familiares o cuidadores fueron evaluados mediante entrevista clínica y empleando los instrumentos descritos anteriormente (GDS-15, NPI-Q, MBI-C y CO-DCoL). Los sujetos participantes del estudio fueron evaluados con el MMSE, el Test de los 7-minutos y la FAB. La evaluación completa se realizó en una única sesión de una hora y quince minutos aproximadamente. Inicialmente, a los familiares o cuidadores se les realizó una entrevista clínica semiestructurada e individual de entre 20-35 minutos de duración; en ella se les explicó y se les pidió que cumplimentaran los cuestionarios destinados a valorar la funcionalidad y las alteraciones emocionales y neuropsiquiátricas que hubieran observado en los participantes a los que cuidaban. Posteriormente, los participantes en el estudio se sometieron a una evaluación cognitiva y emocional individual y se les solicitaron datos de carácter sociodemográfico mientras los familiares cumplimentaban, fuera de la consulta, los diferentes cuestionarios. En casos necesarios se permitió a los familiares realizar la entrevista clínica de manera telefónica y cumplimentar de manera telemática los cuestionarios neuropsiquiátricos mediante un cuestionario de *Google Forms*.

Finalmente, el diagnóstico de DCoL se realizó a través de una entrevista semiestructurada junto a la valoración cognitiva y funcional del paciente y los datos médicos aportados por el propio participante o por los profesionales de los centros de salud, residencias y centros de día donde se realizó el estudio y conforme a los criterios ISTAART-AA. Para los criterios relacionados con los cambios en la personalidad o en las conductas de inicio tardío y persistentes por un periodo de más de 6 meses (criterio 1) y los relacionados con la independencia del paciente, si es independiente o requiere asistencia mínima en su vida diaria con leve afectación de las relaciones interpersonales o habilidades laborales (criterio 2), se

preguntó a las familias por la presencia de SNP en los últimos seis meses, así como por la posible aparición de alteraciones en actividades de la vida diaria y se aplicó el Cuestionario de Lawton and Brody (Lawton & Brody, 1969). Para el criterio tres (los cambios no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico, a un origen médico, traumático o efectos de una medicación o sustancia) la entrevista realizada aportó toda la información necesaria. El criterio cuatro (los pacientes no cumplen criterios de un síndrome demencial) se obtuvo en base a la evaluación cognitiva del participante y la información aportada en informes médicos sobre diagnósticos previos.

Resultados: Objetivo 1

Objetivo 1: Desarrollar un test de cribado para el Deterioro Conductual Leve (DCoL).

Identificación de los Síntomas Neuropsiquiátricos en Fases Preclínicas y Prodrómicas en Demencias: Desarrollo de un Test de Cribado para el Deterioro Conductual Leve

(Publicado en la Revista Psicothema)

Resumen

Antecedentes: Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) constituyen una dimensión psicopatológica de las enfermedades neurodegenerativas conformada por cambios en la personalidad, trastornos conductuales o alteraciones en funciones básicas como, entre otras, el apetito o el sueño. El objetivo de este estudio es la construcción y validación de un test de cribado para la identificación de estos SNP asociados a patologías neurodegenerativas en etapas preclínicas y prodrómicas y basado en los criterios ISTAART para el Deterioro Conductual Leve (DCoL). **Método:** Se empleó una muestra de 206 sujetos mayores de 55 años (117 cognitivamente sanos y 89 con Deterioro Cognitivo Leve) siendo el 69% mujeres, con una media de edad de 77 años (DT=10,58). **Resultados:** La nueva escala desarrollada consta de 19 ítems y muestra una estructura unidimensional. La fiabilidad fue excelente ($\alpha = .94$ y una $\Omega = .97$) y se observaron evidencias de validez convergente con el test MBI-C ($r = .88$) y la NPI-Q ($r = .82$). Además, muestra una buena sensibilidad (.88) y especificidad (.80). **Conclusiones:** La escala desarrollada permite evaluar los SNP en el DCoL mostrando buenas propiedades psicométricas y constituyendo una herramienta muy útil en el diagnóstico precoz de las patologías neurodegenerativas.

Palabras Clave: Deterioro Conductual Leve. Deterioro Cognitivo Leve. Demencia. Síntomas Neuropsiquiátricos.

1. Introducción

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) constituyen una dimensión psicopatológica de las enfermedades neurodegenerativas conformada por cambios en la personalidad y presencia de trastornos conductuales (ej. mayor desinhibición social, impulsividad o irritabilidad), o alteraciones en funciones básicas como el apetito o el sueño entre otras (Masters et al., 2015; Teng et al., 2007; Acosta-Castillo et al., 2012; Lanctôt et al., 2017a; Ballard et al., 2008). Los SNP presentan una elevada prevalencia en las demencias llegando a tasas de hasta el 90% (Nowrangi et al., 2015; Aarsland et al., 2007) y del 59% en el caso del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Feldman et al., 2004). Los SNP se asocian a una mayor carga de marcadores patológicos de demencia (Zubenko et al., 1991), estrés del cuidador (Fischer et al., 2012a), mayor rapidez de conversión de DCL a demencia (Landau et al., 2010; Rosenberg et al., 2013), deterioro funcional (Fischer et al., 2012b) así como mayores tasas de mortalidad (Lanctôt et al., 2017a) y peor calidad de vida (Karttunen et al., 2010). Además, estas alteraciones pueden presentarse en fases preclínicas y prodrómicas de las patologías neurodegenerativas (Steinberg et al., 2008). A su vez, la presencia de los SNP supone un factor de riesgo en población cognitivamente sana para el desarrollo posterior de deterioro cognitivo (Burhanullah et al., 2020; Wise et al., 2019), como muestran varios estudios tales como el *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (Banks et al., 2014), el desarrollado por el *Alzheimer's Disease Research Center* (Donovan et al., 2014), el *Danish Psychiatric and Medical Register* (Cerejeira et al., 2012), el *Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study* (Köhler et al., 2013) o el del *National Alzheimer's Coordinating Center* (Masters et al., 2015b; Leoutsakos et al., 2015).

En la actualidad, la correcta identificación de estos SNP cobra importancia para evitar, en ausencia de deterioro cognitivo, los diagnósticos psiquiátricos en la población mayor sin tener en cuenta la posibilidad de encontrarnos ante una patología neurodegenerativa y, por ello, ofreciendo una atención inapropiada y tardía (Woolley et al., 2011). El diagnóstico de estos síntomas se basa, habitualmente, en la opinión de los expertos y sus experiencias en este campo, frente al uso de pruebas estandarizadas (Cummings, 2021). No obstante, si se han desarrollado diferentes escalas para valorar los SNP. Entre otras destacan la *Escala de*

Evaluación de Patología Conductual en la Enfermedad de Alzheimer (BEHAVE-AD) (Banks et al., 2014), y el *Inventario Neuropsiquiátrico* (NPI) (Cummings et al., 1994), desarrolladas para el diagnóstico de los SNP en demencias. Más recientemente se ha publicado la Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) (Ismail et al., 2017a), basada en los criterios establecidos en el año 2016 por la International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART) para el diagnóstico del Deterioro Comportamental Leve (DCoL) (Ismail et al., 2016) (ver Tabla 1). El objetivo del MBI-C es evaluar los SNP como marcadores de etapas prodrómicas y preclínicas de las enfermedades neurodegenerativas y no en fases de demencia como las anteriores. No obstante, quizás los 34 ítems de la prueba dificultan su uso en las consultas de Atención Primaria como puerta de entrada al Sistema Público de Salud, siendo necesario un test de cribado de mayor brevedad y sencillez. A su vez, es habitual que exista discrepancia entre los SNP reportados por el paciente y los aportados por el familiar o cuidador (Chen et al., 2022), pudiendo ser de gran utilidad que, tanto familiares como cuidadores, dispongan de un medio rápido para informar sobre estas conductas, sin tener que realizar una confrontación directa con la información aportada por el propio paciente.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es la construcción y validación de un test de cribado destinado a familiares y cuidadores para la identificación de los SNP asociados a patologías neurodegenerativas en etapas preclínicas y prodrómicas de la enfermedad basado, al igual que el MBI-C, en los criterios propuestos por la ISTAART para el diagnóstico del DCoL.

2. Método

a. Participantes

La muestra total del estudio fue de 206 participantes (63 hombres y 143 mujeres) mayores de 55 años (media de 77 años y desviación típica de 10,58), en su mayoría con estudios básicos (135 estudios básicos, 47 medios y 24 superiores) y residentes en el Principado de Asturias (España).

La muestra fue obtenida en varios centros de día, residencias de mayores y centros de salud donde los profesionales informaban a los usuarios y pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión sobre la posibilidad de participar en el estudio, citándose en caso

afirmativo. Todos ellos fueron seleccionados mediante muestreo no probabilístico, debiendo tener como lengua materna el español y contar con un familiar o cuidador profesional como informador.

Tabla 1. *Criterios de la International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment de Deterioro Conductual Leve modificado de Aguera- Ortiz (2017)*

1. Cambios en la personalidad o en las conductas observadas por el paciente, familiar informante o profesional sanitario, de inicio tardío en la vida (más de 50 años) y que persisten por un período de seis meses o más, al menos de manera intermitente. Este cuadro supone un claro cambio con respecto a la personalidad o conductas habituales de la persona, y se evidencia al menos en uno de los siguientes aspectos:

- a) Disminución de la motivación (p. ej., apatía, pérdida de espontaneidad o indiferencia)
- b) Desregulación afectiva (p. ej., ansiedad, disforia, labilidad emocional, euforia o irritabilidad)
- c) Pérdida del control de impulsos (p. ej., agitación, desinhibición, juego patológico, obsesividad, conductas perseverantes o vinculación excesiva a determinados estímulos)
- d) Inadecuación social (p. ej., ausencia de empatía, pérdida de insight, pérdida de habilidades sociales o de tacto, rigidez psíquica o exageración de los rasgos previos de personalidad)
- e) Percepciones anómalas o alteración del contenido del pensamiento (p. ej., alucinaciones o delirios)

2. Las conductas son de la suficiente gravedad como para producir al menos una disfunción mínima en al menos una de las áreas siguientes:

- a) Relaciones interpersonales
- b) Otros aspectos del funcionamiento social
- c) Habilidad para desenvolverse en su puesto de trabajo

El paciente debe generalmente mantener su independencia en el funcionamiento en su vida diaria, con ayuda o asistencia mínima

3. Aunque puedan estar presentes condiciones comórbidas, los cambios en la personalidad o en las conductas no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico actual (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos maníacos o psicóticos) o a un origen médico, traumático o debido a los efectos fisiológicos de una medicación o sustancia

4. Los pacientes no cumplen criterios de un síndrome demencial (p. ej., enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular u otras demencias) El deterioro comportamental leve puede ser diagnosticado simultáneamente al deterioro cognitivo leve.

Como criterios de exclusión los sujetos no podrían presentar un diagnóstico psiquiátrico, daño cerebral adquirido, alteraciones metabólicas o diagnóstico de demencia. De los participantes en el estudio 117 no presentaban ningún diagnóstico neurológico previo y 89 presentaban diagnóstico de DCL, de los cuales 45 no presentaban filiación a una patología específica, 26 asociado a EA, 4 asociado a alteración vascular, 11 a Enfermedad de Parkinson Idiopático, 1 asociada a Degeneración con Cuerpos de Lewy y 2 asociada a Degeneración Lobar Fronto-temporal.

b. Instrumentos

Entre los instrumentos utilizados en el estudio podemos diferenciar aquellos destinados a la selección de los participantes, valorando el rendimiento cognitivo y funcional global, y los utilizados para la validación del Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve (CO-DCoL).

Los primeros fueron incorporados a la toma de decisiones sobre el posible diagnóstico clínico del DCoL descartando rendimientos cognitivos excesivamente bajos o con una muy baja capacidad funcional ya que indicarían un deterioro compatible con los criterios de demencia.

Entre los test aplicados para valorar el rendimiento cognitivo global de los sujetos se utilizaron el Test de los 7 Minutos, que cuenta con una sensibilidad para la EA de .92 y de .89 para otras demencias, y una especificidad de .93 (Meulen et al., 2004), la Frontal Assessment Battery (FAB), con una consistencia interna $\alpha = .60$, una correlación intraclass de .72 y una fiabilidad test-retest de .70 (Dubois et al., 2000) y el Minimal State Examination (MMSE) (Blesa et al., 2001), con una sensibilidad de .85, una especificidad de .90 y una fiabilidad intra-observador de .93 (Lobo et al., 1999).

Por otra parte, para valorar la funcionalidad del sujeto se aplicó la versión en español del Lawton and Brody Index, especialmente diseñado para evaluar las Actividades

Instrumentales de la Vida Diaria (Lawton & Brody, 1969), con una fiabilidad inter e intraobservador de .94 (Ferrín et al., 2011) siendo en nuestra muestra de sujetos la fiabilidad de $\alpha=.93$.

Con respecto a la validación del Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve (CO-DCoL) se aplicó la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage en su versión de 15 ítems (GDS-15) (Yesavage et al.,1983) para valorar el estado anímico del participante, contando ésta con una sensibilidad de .81 y especificidad del .97 (Ortega- Orcos et al., 2007). La fiabilidad en la muestra actual por su parte fue de $\alpha=.70$. Para los SNP se utilizó el test Neuropsychiatric Inventory (NPI) en su versión reducida en español (NPI-Q), donde la sensibilidad y especificidad varían dependiente del subtest, con valores que oscilan entre el .88 para la escala de alucinaciones, .95 para la depresión y 1 para las restantes. Con respecto a la especificidad oscila entre el .85 en apatía/indiferencia y 1 en alucinaciones (Boada et al., 2002). En nuestra muestra la fiabilidad del test fue alta con $\alpha=.86$. También se utilizó, para valorar los SNP, la Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) (Aguera- Ortiz et al., 2017), con una sensibilidad de 1 y una especificidad de .78 (Mallo et al., 2018) y una fiabilidad en la muestra de estudio de $\alpha=.90$. Finalmente, junto a los test neuropsiquiátricos, se aplicó el Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve (CO-DCoL) que se presenta en detalle en el resto del trabajo.

c. Procedimiento

Para la recogida de muestra se solicitó ayuda a los centros de salud, residencias y centros de día del Principado de Asturias para informar y derivar a los usuarios al estudio. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación, así como por el Comité de Ética de Servicios Sociales del Principado de Asturias. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes del estudio preservando el anonimato conforme a la LOPD GDD 3/2018, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y al reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo.

La creación del instrumento se basó en los 5 dominios del DCoL como se describen en los Criterios de la ISTAART (Ismail & Mortby, 2016). El primer dominio estaría constituido por

la Disminución de la Motivación que englobaría síntomas como la apatía, pérdida de espontaneidad o indiferencia; el segundo sería la Desregulación Afectiva donde encontramos síntomas como la ansiedad, disforia o la labilidad emocional entre otros. El tercer dominio sería la Pérdida de Control de Impulsos (p. ej., agitación, desinhibición, juego patológico, obsesividad, etc). El cuarto dominio encontramos la Inadecuación Social (p. ej., ausencia de empatía, pérdida de insight, pérdida de habilidades sociales, etc) y en el quinto las Percepciones Anómalas o Alteraciones del Contenido del Pensamiento donde se englobarían las alucinaciones o delirios.

El objetivo fue la creación de una amplia lista de preguntas relevantes y sencillas para valorar los SNP y reducirlo después, mediante diferentes métodos estadísticos, para crear una versión final que pueda ser aplicada en la práctica clínica de manera rápida y fiable. Para ello se construyeron un total de 50 ítems iniciales, relacionados con la identificación de SNP, en escala tipo Likert de 4 puntos (0:No cambios, 1: Cambios leves, 2: Cambios moderados, 3 Cambios graves) que fueron enviados a 10 expertos en el campo de la evaluación cognitiva y conductual de las enfermedades neurodegenerativas y que cuentan con años de experiencia en diferentes centros de evaluación y diagnóstico de este tipo de patologías, así como experiencia docente universitaria en el área de la neuropsicología. Se les solicitó que informasen sobre el grado en que estas alteraciones representan de forma correcta el constructo teórico del DCoL. Para ello se les requirió que puntuasen con “0” aquellos ítems que no parecían ser representativos del DCoL, en alguno de sus dominios, y con “1” aquellos que si parecían ser representativos. A su vez, se les propuso que señalaran aquellos que les pareciesen más apropiados, así como que añadieran otros ítems o recomendaciones. Posteriormente, mediante emparejamiento y tomando como referencia un índice de congruencia de 0,7, se seleccionaron 38 ítems del total inicial que serían aplicados a los participantes del estudio. Se eliminaron aquellos que por diferentes motivos habían sido indicados como poco comprensibles para los sujetos.

Los familiares o cuidadores fueron evaluados mediante entrevista clínica y empleando los instrumentos, descritos anteriormente, GDS-15, NPI-Q, MBI-C y CO-DCoL, los sujetos participantes del estudio fueron evaluados con MMSE, el Test de los 7-minutos y la FAB. La evaluación completa se realizó en una única sesión de una hora y quince minutos

aproximadamente. Inicialmente a los familiares o cuidadores se les realizó una entrevista clínica semiestructurada e individual de entre 20-35 minutos de duración; en ella se les explicó y se les pidió que cumplimentaran los cuestionarios destinados a valorar la funcionalidad y las alteraciones emocionales y neuropsiquiátricas que hubieran observado en los participantes a los que cuidaban. Posteriormente, los participantes en el estudio se sometieron a una evaluación cognitiva y emocional individual y se les solicitaron datos de carácter sociodemográfico mientras los familiares cumplimentaban, fuera de la consulta, los diferentes cuestionarios. En casos necesarios se permitió a los familiares realizar la entrevista clínica de manera telefónica y cumplimentar de manera telemática los cuestionarios neuropsiquiátricos mediante un cuestionario de Google Forms.

Finalmente, el diagnóstico de DCoL se realizó a través de una entrevista semiestructurada junto a la valoración cognitiva y funcional del paciente y los datos médicos aportados por el propio participante o por los profesionales de los centros de salud, residencias y centros de día donde se realizó el estudio y conforme a los criterios ISTAART-AA. Para los criterios uno y dos se preguntó a las familias por la presencia de SNP en los últimos seis meses, así como por la posible aparición de alteraciones en actividades de la vida diaria y se aplicó el Cuestionario de Lawton and Brody (Lawton & Brody, 1969). Para el criterio tres la entrevista realizada aportó toda la información necesaria. El criterio cuatro se obtuvo en base a la evaluación cognitiva del participante y la información aportada en informes médicos sobre diagnósticos previos.

d. Análisis de datos

Los datos se analizaron con los programas informatizados SPSS v.20 y Factor (Ferrando & Lorenzo-Seva, 2017, Lorenzo-Seva & Ferrando, 2013). Para seleccionar los ítems más adecuados, así como para conocer la estructura interna del test se calculó la puntuación total de los ítems y se realizó con ello un Análisis Factorial Exploratorio mediante el uso de una Matriz de Correlaciones de Pearson utilizando como método de extracción el de Mínimos Cuadrados Robustos no Ponderados y como procedimiento para determinar el número de factores el de Análisis Paralelos. Se comprobó el ajuste estadístico del modelo mediante las pruebas GFI, RMSEA, CFI y NNFI tomando como criterio de ajuste valores superiores a ,95 e inferiores a ,06 en el caso del RMSEA, y se emplearon los índices *Unidimensional*

Congruence (UniCo), *Explained Common Variance* (ECV), y *Mean of Item Residual Absolute Loadings* (MIREAL) para estudiar la adecuación de los datos a una única dimensión. Los siguientes valores se toman como referencia para tratar los datos como esencialmente unidimensionales: UniCo $>.95$; ECV $>.85$; MIREAL $<.30$ (Calderón-Garrido et al., 2019). Una vez seleccionados los ítems finales, se llevó a cabo una estimación de la fiabilidad mediante el uso de Alpha de Cronbach y el Coeficiente Omega. Se estudió si los ítems presentaban impacto y Funcionamiento Diferencial (DIF) en relación con el sexo usando el procedimiento de regresión logística (Gómez-Benito et al., 2013). La validez convergente de la prueba se realizó mediante una Correlación de Pearson con las Escalas MBI-C y NPI-Q. También se realizó el estudio de la validez divergente utilizando el mismo método con la Escala GDS-15. El nivel de significación se fijó en $\alpha = .05$. Se generó una curva ROC para determinar la utilidad de la puntuación total de la prueba para el diagnóstico del DCoL, así como la sensibilidad y especificidad del punto de corte elegido. La puntuación total en el test fue la variable de contraste y el diagnóstico de DCoL la variable estática.

3. Resultados

a. Estructura interna del test

Se analizó la matriz de correlaciones de los 38 ítems iniciales y se eliminaron los ítems que preguntaban lo mismo de formas distintas o donde la pregunta quedaba englobada en otro ítem más sencillo y completo y por tanto serían redundantes (Ferrando et al., 2022; Lorenzo-Seva et al., 2021), hasta quedarnos finalmente con un total de 26 ítems. Tras esto se hicieron sucesivos Análisis Factoriales Exploratorios (AFE) eliminando aquellos ítems con cargas factoriales inferiores a $.50$. Los indicadores de calidad de la muestra ofrecen resultados adecuados con una KMO (Kaiser- Meyer- Olkin) = $.92$ y un Estadístico de Bartlett significativo (Chi-cuadrado 2277,6; $P = .01$). El cuestionario final estaría compuesto por un solo factor que recoge los 19 ítems finales del test y explica el 48% de la varianza del modelo. Finalmente, el ajuste del modelo estadístico a los datos es correcto, con un GFI = $.97$, un RMSEA = $.068$, un CFI = $.98$ y un NNFI = $.98$. Los indicadores de unidimensionalidad dan valores adecuados con UniCo = $.97$, ECV = $.86$ y MIREAL = $.23$. En la Tabla 3 podemos ver los pesos factoriales de cada ítem. Hay que señalar que ninguno de los ítems de la prueba presentó Funcionamiento Diferencial respecto a la variable sexo.

b. Fiabilidad del test

La fiabilidad de las puntuaciones de la prueba es alta con una Alfa de Cronbach= .94 y una Omega de McDonald= .97.

c. Evidencias de validez de relación con otras variables

Al estudiar la validez convergente con otras pruebas se ha constatado una correlación significativa entre el test de cribado y las escalas MBI-C y el NPI-Q y baja con respecto a la escala GDS-15 tanto cumplimentada por familiares como por el propio paciente, siendo mayor en esta última (ver Tabla 4).

Tabla 3. Cargas Factoriales (CF) del Modelo Unifactorial

Item	CF
1. ¿La persona ha perdido el interés en los amigos o la familia?	.73
2. ¿La persona ha dejado de hacer actividades que antes realizaba: jugar a las cartas, pasear, leer, ver la tele?	.58
3. ¿La persona está menos activa que antes?	.72
4. ¿La persona está más preocupada o nerviosa por cosas rutinarias: ir al médico, hacer la compra, ir de viaje, etc.?	.60
5. ¿A la persona le cuesta más relajarse o está más inquieta que antes?	.70
6. ¿La persona se siente más nerviosa o inquieta cuando no tiene a una persona cercana (familiar, amigo o cuidador) a su lado?	.66
7. ¿La persona está más triste o baja de ánimo que antes?	.67
8. ¿La persona disfruta menos de lo que hace que antes?	.69
9. ¿La persona ha empezado guardar, acumular cosas o comprar cosas innecesarias o en exceso?	.56
10. ¿A la persona le cuesta abandonar lo que está haciendo una vez empieza a hacerlo?	.61
11. ¿Cree que la persona tiene una idea en su cabeza que repite constantemente?	.71
12. ¿La persona se ha vuelto más desconfiada respecto de otras personas?	.69
13. ¿La persona está más irritable que antes?	.77
14. ¿La persona se muestra muy impaciente constantemente o se enfada ante retrasos?	.72
15. ¿La persona se ha vuelto más insensible respecto a los demás?	.76
16. ¿Se comporta con personas desconocidas como si fueran amigos o familiares?	.59
17. ¿Ha observado si ahora es más caprichoso o egoísta, que solo piensa en él/ella mismo/a?	.62

18. ¿Le cuesta comprender a los demás y no muestra preocupación cuando tienen una desgracia o un problema?	.60
19. ¿Ha notado si la persona descuida su higiene personal en los últimos meses?	.71

Dado que existe una cierta correlación entre nuestro test y la escala GDS-15 se plantea comprobar si la correlación entre nuestro test y los test MBI-C y NPI-Q está viéndose afectada por la primera. Para ello realizamos correlaciones parciales entre el CO-DCoL, el MBI-C y el NPI-Q controlando el efecto de la GDS-15 (ver Tabla 5). Sin embargo, a pesar de la eliminación del efecto de esta prueba, seguimos encontrando una alta correlación entre el MBI-C y el NPI-Q y el CO-DCoL.

Tabla 4. Evidencia de Validez Convergente y Divergente de la Escala CO-DCoL.

Escalas	MBI-C	NPI-Q	GDS-15 F ^a	GDS-15 P ^b
CO-DCoL	.88	.82	.36	.56

^a GDS-15 F: GDS-15 cumplimentada por informador.

^b GDS-15 P: GDS-15 cumplimentada por paciente.

d. Evidencia de validez de decisión: Curvas ROC

Se evaluó la capacidad del test para detectar el DCoL encontrando una curva ROC con una buena capacidad de discriminación, constatando un Área Bajo la Curva (AUC) de .89 (ver Figura 2). Se estableció un punto de corte de 6.5 para encontrar un equilibrio entre sensibilidad (.88) y especificidad (.80), dando mayor peso sin embargo a la sensibilidad de la prueba.

Tabla 5. Correlaciones Parciales Entre el CO-DCoL, el MBI-C y el NPI-Q Controlando el Efecto de la Escala GDS-15

Correlación controlada por:	MBI-C	NPI-Q
GDS-15 P ^a	.93	.84

GDS-15 F^b	.85	.79
-----------------------------	-----	-----

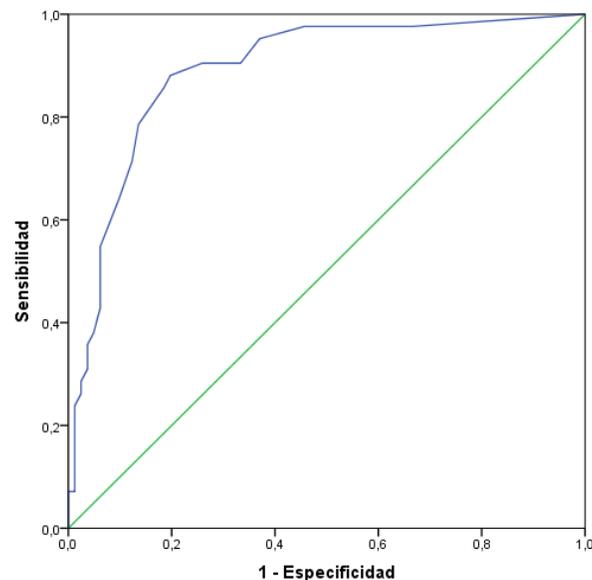
^a GDS-15 F: GDS-15 cumplimentada por informador.

^b GDS-15 P: GDS-15 cumplimentada por paciente.

4. Discusión

En la práctica clínica es habitual encontrarnos ante la duda de si al valorar síntomas conductuales en población mayor estos son debidos a factores psicológicos como la ansiedad (Bryant et al., 2008) o depresión (Barua et al., 2011) ocasionados, en muchos casos, por situaciones vitales como la pérdida de familiares y amigos, jubilación, reducción de las relaciones sociales, etc, o estamos ante un SNP como manifestación temprana de una demencia. Cabe hacer especial mención a la población mayor que acude a consultas de psiquiatría de forma reiterada o presentan síntomas psiquiátricos de inicio tardío ya que estos tienen una alta probabilidad de asociarse a un deterioro incipiente (Pink et al., 2015; Cieslak et al., 2018; Wise et al., 2019).

Figura 2. *Curvas ROC del CO-DCoL*



En esos momentos es crucial realizar una correcta identificación de los SNP de cara a una derivación a la especialidad más adecuada para el inicio del tratamiento. A pesar de la existencia de diferentes pruebas estandarizadas, la poca experiencia en la aplicación de dichas pruebas o el reducido tiempo del que se dispone en las consultas, entre otros factores, da lugar a que el criterio más habitual en el diagnóstico de estos SNP sea la opinión de los expertos y su experiencia en el campo (Cummings, 2021). En este sentido, contar con herramientas de cribado adecuadas, rápidas y de simple aplicación se convierte en un punto a favor del profesional y del paciente de cara a la correcta identificación de los síntomas. En el momento actual existen diferentes pruebas estandarizadas que permiten realizar una adecuada aproximación a esta sintomatología, destacando entre otras el MBI-C (Aguera-Ortiz et al., 2017) y el NPI-Q (Boada et al., 2002). Con respecto al uso del cuestionario NPI-Q para el diagnóstico de los SNP en fases preclínicas y prodrómicas, éste fue desarrollado inicialmente para los síntomas conductuales de la demencia, no siguiendo, por tanto, los actuales criterios de la ISTAART para el diagnóstico en fases previas. Por su parte, el MBI-C sí se ha desarrollado siguiendo estos criterios, pero su mayor debilidad sería el elevado número de ítems (34) lo que dificulta su uso como test de cribado.

Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido elaborar un instrumento destinado a población mayor y específico para la evaluación del DCoL que pudiera utilizarse como test de cribado en la primera consulta con los pacientes, ayudando así a la identificación de estos SNP, como pródromos de una patología neurodegenerativa, y apoyando con ello a los test de cribado cognitivo para facilitar un diagnóstico precoz más eficiente.

La elaboración del cuestionario partió de la aplicación de los conocimientos actuales acerca de diferentes SNP presentes en las fases preclínicas y prodrómicas de las demencias. En base a esto se construyeron los 50 ítems iniciales que, como se indicó anteriormente, tras los comentarios de diferentes expertos fueron reducidos a 38. Posteriormente, un análisis factorial exploratorio permitió eliminar ítems redundantes (Ferrando et al., 2022; Lorenzo-Seva et al., 2021), así como aquellos con poca relación con el diagnóstico del DCoL. La dimensión cinco de los criterios ISTAART (percepciones anómalas) quedó escasamente representada en la versión final del test debido a la escasa prevalencia de los síntomas en la muestra de estudio. No obstante, esto puede ser fácilmente explicado ya que los SNP

asociados a esta dimensión (síntomas de tipo psicótico) se presentan habitualmente en fases avanzadas de las patologías neurodegenerativas y en pocas están presentes en fases preclínicas o prodrómicas de la enfermedad (sí constituye un síntoma diagnóstico esencial en la Degeneración con Cuerpos de Lewy (Ballard et al., 2013).

El cuestionario final consta únicamente de 19 ítems, siendo su cumplimentación rápida y sencilla. Aunque los criterios ISTAART cuentan con cinco dominios diferentes, el test muestra un único factor en el que se agrupan los 19 ítems. A pesar de ello, los diferentes dominios están representados en mayor o menor medida en estos ítems. La existencia de un único factor puede deberse a dos razones: por un lado, el reducido número de ítems puede estar imposibilitando una agrupación de estos en 5 factores diferenciados, por otro lado, los dominios de los criterios ISTAART son constructos teóricos y no estadísticos que buscan agrupar los SNP representativos de la patología DCoL y, por tanto, no son un constructo “psicométrico” como tal. El cuestionario, en este sentido, no tendría por qué tener cinco factores diferenciados.

Debemos destacar que el cuestionario se ha desarrollado para ser cumplimentado por el acompañante del paciente que debe informar sobre los síntomas que percibe en este. Esto se hace para evitar un sesgo en la información aportada al profesional en aquellos pacientes con poca conciencia de los déficits (Chen et al., 2022) y que puede generar una incorrecta interpretación de los resultados del cuestionario por parte del profesional. En este sentido, cabe destacar una muy buena fiabilidad del test con una $\alpha = .94$ y una $\Omega = .97$. En lo que se refiere a la validez convergente del cuestionario se han encontrado elevadas correlaciones tanto con el MBI-C como con el NPI-Q. Por otra parte, se ha valorado la validez divergente con respecto al cuestionario de valoración de los síntomas depresivos en población mayor GDS-15, encontrando una correlación modesta tanto en la prueba cumplimentada por los familiares como por el propio paciente. Esto nos permitiría descartar que nos encontremos ante un test que mida únicamente sintomatología depresiva y no el DCoL como tal.

En el caso de la validez convergente, la MBI-C y el CO-DCoL miden el Deterioro Conductual Leve siguiendo los criterios de la ISTAART, siendo incluso la formulación de algunos ítems similar, aunque con mayor sencillez (sin preguntas dobles en el caso del MBI-C) y diferente criterio de respuesta. En el MBI-C la respuesta se basaría en la gravedad y

rapidez de aparición del síntoma, mientras que en el caso del CO-DCoL se basaría en la gravedad y la disrupción que el síntoma genera en su entorno y en el del propio paciente. Con respecto al NPI-Q esta correlación es explicada debido a que los SNP a estudio, aunque valorados en base a criterios diferentes, son en su mayor parte coincidentes (en ambos se mide apatía, depresión, etc.) habiendo encontrado resultados similares en otros estudios donde comparaban el NPI-Q y el MBI-C (Mallo et al., 2019). La correlación del NPI-Q con el CO-DCoL es menor que con el MBI-C, probablemente debido a que el primero no sigue los criterios ISTAART que requieren un mínimo de 6 meses de mantenimiento del síntoma, siendo de tan sólo un mes en el caso del NPI-Q y provocando esto una sobreestimación de la prevalencia (Sheikh et al., 2018) y una menor correlación con el test a desarrollar. Con respecto a la Escala GDS-15 es de suponer que, a pesar de que necesariamente exista cierta correlación, habida cuenta que el primer y segundo dominio del DCoL (disminución de la motivación y desregulación afectiva) son síntomas claramente asociados a la sintomatología depresiva (Fiske et al., 2009), esta correlación no es significativamente alta e incluso una vez descontado el efecto de este tipo de sintomatología, sigue existiendo una alta correlación con el MBI-C y el NPI-Q.

Finalmente, el CO- DCoL ha mostrado en el presente estudio una buena sensibilidad (.88) y especificidad (.80) con un punto de corte e 6.5. Este punto de corte busca un equilibrio entre la sensibilidad y especificidad de la prueba, aunque dando mayor relevancia a la sensibilidad para evitar una infraestimación del DCoL en la población y reduciendo los pacientes que “quedan fuera el proceso de diagnóstico” tras la primera consulta.

El presente estudio constataría la utilidad del CO-DCoL como un posible test de cribado del Deterioro Conductual Leve sencillo y breve que puede ser utilizado como herramienta complementaria a los test cognitivos de cribado para una mejor identificación precoz de las enfermedades neurodegenerativas. Esta prueba ayudaría al profesional a discriminar además los síntomas psicológicos en población mayor de aquellos que pueden tratarse de SNP en fases preclínicas y prodrómicas de la enfermedad. Además, la identificación del DCoL mediante este cuestionario reforzaría la necesidad de continuar el estudio por parte del área de neurología incluso en ausencia de deterioro cognitivo constatado en los test de cribado

cognitivo, al suponer un factor de riesgo para la progresión a demencia o un posible síntoma inicial de la enfermedad. (Taragano et al., 2018).

A pesar de los resultados obtenidos en el presente trabajo, se trata de un estudio inicial con una muestra poblacional reducida. Esto puede estar generando sesgos en la prevalencia de los síntomas, pudiendo ser el caso de los criterios relacionados con percepciones anómalas o alteraciones del contenido del pensamiento (alucinaciones y delirios) en el DCoL. En este sentido, estudios futuros deberán aumentar la muestra poblacional, tanto de pacientes cognitivamente sanos como con DCL, de cara a conocer con mayor precisión las propiedades psicométricas de la prueba y su rendimiento en los diferentes grupos poblacionales. Una segunda limitación a tener en cuenta es que el periodo en el cual se recabó la muestra poblacional coincidió con los años de la pandemia por COVID-19, habiéndose observado durante este tiempo un incremento de los SNP debido al aislamiento social (Simonetti et al., 2020) y pudiendo esto estar afectando a los resultados del estudio.

Financiación

Este estudio no recibió financiamiento específico de agencias del sector público, el sector comercial o entidades sin fines de lucro.

Resultados: Objetivo 2

Objetivo 2: Comparar la sensibilidad y especificidad del CO-DCoL respecto al MBI-C y del NPI-Q en la detección del DCoL y comprobar si el nivel educativo del informador afecta a la validez de las pruebas

1. Introducción

La evidencia reciente indica que entorno al 59% de las personas con demencia habían desarrollado previamente al diagnóstico algún tipo de SNP, siendo del 30% en el caso de la Enfermedad de Alzheimer (EA). (Wise et al., 2019). La valoración de esta sintomatología, en fases predemencia, resulta compleja debido a la posible presencia de otros factores psicológicos y contextuales del paciente que pueden simular la presencia de estos SNP. A su vez, la información aportada por familiares y cuidadores resulta de vital importancia en la identificación de estos síntomas y la posibilidad de sesgos en la recogida de estos datos debe reducirse al mínimo posible. Por ello, el uso de herramientas estandarizadas válidas y fiables es de vital importancia.

A pesar de que actualmente existen varias escalas que evalúan la presencia de estos SNP, hasta donde se tiene constancia sólo dos son útiles para valorar estas alteraciones conductuales en fases predemencia asociadas al DCoL: el NPI-Q y la MBI-C. El Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) de Cummings (1994) es una escala pensada inicialmente para valorar los SNP en pacientes con demencia, aunque actualmente se ha comenzado a utilizar también en sujetos con DCL. Su versión reducida, el NPI-Q, fue adaptada al español por Boada en el año 2002. La identificación de los síntomas en el NPI-Q se realiza valorando la gravedad de estos de más leve (1) a más grave (3) y sumando el resultado de cada ítem. Esta escala requiere menor tiempo de aplicación que la escala original, aproximadamente 5 minutos en lugar de los 10-30 minutos de la escala original. A pesar de haber mostrado utilidad en la valoración de los SNP en fases preclínicas (Sanz-Blasco et al., 2022) y presentar una alta fiabilidad, la escala cuenta con varios inconvenientes. Por un lado, el tiempo de presencia de los síntomas requerido es de únicamente un mes, mientras que para la detección del DCoL se requieren 6 meses con el objetivo de que los síntomas detectados sean estables

en el tiempo y no limitados a una situación puntual. Otros aspectos negativos de la prueba son la presencia de ítems con varias preguntas simultáneas y la escasa literatura científica respecto a la validez de constructo del cuestionario, como indican Saari y colaboradores (2022). A pesar de ello, desde su creación en el año 1994 es el instrumento más utilizado para valorar este tipo de sintomatología.

Por otra parte, tras el desarrollo de los Criterios ISTAART para el diagnóstico del DCoL se desarrolló la *Mild Behavioral Impairment Checklist* (MBI-C) específicamente para la identificación del DCoL en fases preclínicas y prodrómicas de la demencia. Un claro aspecto positivo es que, al contrario que el NPI, esta escala toma como referencia el criterio de persistencia de los síntomas conductuales durante 6 meses, reduciendo así los falsos positivos en la identificación de los pacientes. Esta prueba también está dividida en los 5 dominios establecidos por la ISTAART para el diagnóstico de DCoL (disminución del impulso y la motivación, desregulación afectiva, descontrol de los impulsos, inadecuación social y percepción anormal y contenido de pensamiento). Esto permite, a su vez, una mayor precisión del perfil de afectación conductual del paciente (más apático, desinhibido, ansioso, etc). Sin embargo, a día de hoy los estudios psicométricos sobre la prueba son muy limitados y su uso está poco extendido. También el elevado número de ítems del MBI-C (34), frente a los 12 del NPI-Q, y la necesidad de ser cumplimentado por el profesional en base a las respuestas del informador y no por este mismo, hace complicado su uso en las consultas de atención primaria, al requerir mayores tiempos para su aplicación. De nuevo en esta escala la cumplimentación del cuestionario se basa en la gravedad de los síntomas como sucedía en el NPI-Q. A pesar de todo, trabajos realizados en los últimos años obligan a tomar en cuenta al MBI-C como una prueba prometedora para la identificación de los SNP en fases predemencia.

En los últimos años, diversas publicaciones han demostrado la utilidad tanto del MBI-C como del NPI-Q en el diagnóstico del DCoL, llegando incluso en algunos trabajos a encontrarse una capacidad de detección similar en ambos cuestionarios (Hu et al., 2021; Hu et al., 2023; Mallo et al., 2019; Sheikh et al., 2018). Se trata, por tanto, de pruebas de referencia con las que deben ser comparados aquellos cuestionarios nuevos que pretendan valorar el DCoL como es el caso de nuestro cuestionario (CO-DCoL).

Por otra parte, a pesar de la buena capacidad de ambas pruebas en la detección de síntomas conductuales, la evidencia actual indica que existen factores, como es el caso del nivel formativo de la persona que lo cumplimenta, que puede modificar la capacidad de detección de los cuestionarios. Esto se observa, por ejemplo, en las pruebas cognitivas, en donde se aprecia cada vez más la necesidad de crear test adaptados a diferentes niveles formativos. Así, en algunos test de cribado cognitivo, como es el caso del MOCA, Julayanont y cols. (2015) desarrollaron un cuestionario adaptado a población con bajo nivel formativo (MOCA-BASIC) debido a que esta población presentaba un rendimiento excesivamente bajo en el test provocando sesgos a la hora de identificar la presencia o no de deterioro cognitivo. Otro ejemplo de adaptación de las pruebas a diferentes niveles formativos de los pacientes es el uso de diferentes baremaciones en función del nivel educativo. Este sería el caso, por ejemplo, de la adaptación del Test de los 7 minutos en población española realizada por del Ser Quijano y cols. (2004), donde se diferencia entre pacientes con estudios primarios y sin estudios primarios.

Con respecto a las pruebas mencionadas, la capacidad de identificación de los SNP por parte del informador, la correcta comprensión de los ítems y la forma de puntuarlos son ejemplos de factores que se pueden ver influenciados por el nivel formativo y que, por tanto, pueden generar sesgos en la identificación de los síntomas o reducir la capacidad de detección de la prueba.

Por todo ello, como segundo objetivo de la tesis, buscaremos comparar la capacidad de detección de la prueba que hemos desarrollado (CO-DCoL) respecto a las escalas MBI-C y NPI-Q, así como determinar si el nivel educativo está influyendo en esta capacidad.

2. Método

a. Instrumentos

Los instrumentos utilizados en esta investigación son los cuestionarios MBI-C y NPI-Q ya descritos en apartados de metodología común. A modo de resumen indicar que el NPI-Q es una escala de 12 ítems, que detecta los síntomas que puede presentar el sujeto durante el último mes. Por otra parte, el MBI-C se ha desarrollado para la población mayor de 50 años sin demencia con el fin de detectar los síntomas del DCoL. Consta de 34 ítems que evalúan

el estado de ánimo/ansiedad, el descontrol de los impulsos, cognición social y psicosis con un criterio de persistencia de los síntomas de al menos 6 meses.

b. Análisis de datos

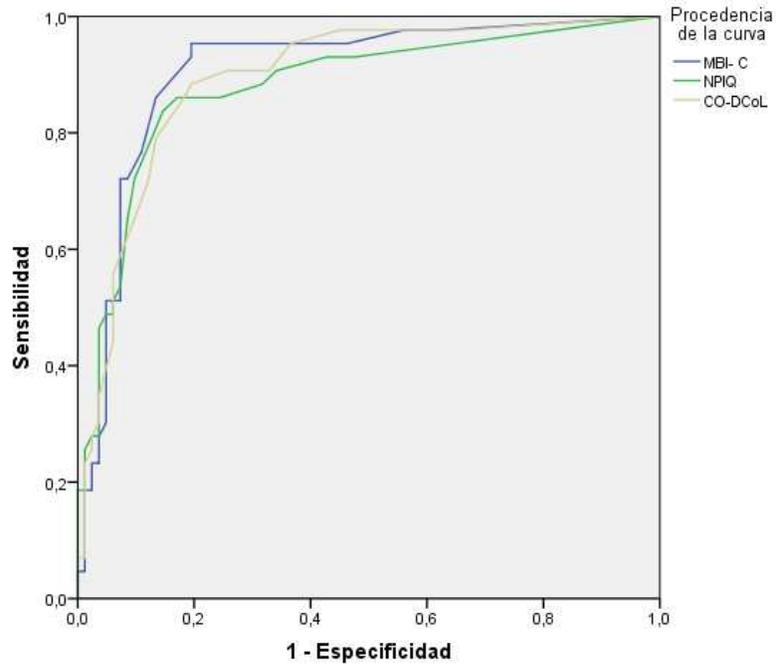
Los datos se analizaron con el software estadístico SPSS v.20 y Jamovi. Para comparar la capacidad de detección del DCoL de las pruebas CO- DCoL, NPI-Q y MBI-C se generó una curva ROC que nos permite conocer la capacidad discriminativa de las diferentes pruebas y se comparó su Área Bajo la Curva mediante el estadístico de DeLong (DeLong et al., 1988). La puntuación total en el test fue la variable de contraste y el diagnóstico de DCoL la variable estática (gold standard).

Por su parte, para conocer si el nivel educativo del informador modera de alguna forma la relación entre los test y el juicio clínico se dividió el nivel educativo en cinco niveles, y en cada uno de ellos se calculó la correlación entre los test y el juicio clínico. El nivel de los informadores se dividió en: Formación básica (primaria incompleta) (3-6), Estudios Primarios completos (7-8 años de estudios), Estudios secundarios (9-10 años), Estudios de Bachiller o similares (11-12 años) y Estudios Superiores (>13 años). En cada grupo para conocer esta relación, se utilizó una Correlación de Pearson entre cada uno de los test de DCoL (CO-DCoL, MBI-C y NPI-Q) y el diagnóstico de DCoL (gold standard).

3. Resultados

Las tres pruebas mostraron curvas ROC similares, todas ellas indicativas de una alta capacidad discriminativa, como queda reflejado en el valor del Área Bajo la Curva (AUC) y puede observarse en la Figura 3. A su vez el estadístico de DeLong no muestra diferencias estadísticamente significativas entre las AUC de las diferentes pruebas (Tabla 6).

Por su parte, la correlación entre el diagnóstico de DCoL realizado por los clínicos según los criterios de la ISTAART (gold standard) y el test CO-DCoL muestra una débil correlación en los niveles formativos más bajos como son la formación básica (primaria incompleta) y estudios primarios, siendo la correlación más fuerte en niveles formativos más altos como son educación secundaria, bachiller (y similares) y estudios universitarios. Esto se repite a su vez con los test MBI-C y NPI-Q como puede verse en la Tabla 7.

Figura 3. *Curvas ROC del CO-DCoL, MBI-C y NPI-Q***Tabla 6.** *Área Bajo Curva y Prueba de DeLong para los Test CO-DCoL, MBI-C y NPI-Q*

	AUC ^a	SD (DeLong)	Sig.	P. Corte ^b
MBI-C	.90	.03	.000	9
NPI-Q	.88	.03	.000	7
CO-DCoL	.89	.03	.000	6.5

^a AUC: Área Bajo la Curva

^b Punto de Corte para cada test en la muestra actual.

Tabla 7. *Correlación entre el Diagnóstico de DCoL y las Pruebas CO-DCoL, MBI-C y NPI-Q en cada Nivel Formativo*

	Formación básica	E.Primarios	E.Secundarios	E. Bachiller	E. Universitarios
CO-DCoL	.40	.22	.70	.58	.82
MBI-C	.05	.34	.72	.63	.81
NPI-Q	.42	.37	.56	.58	.82

4. Discusión

En el presente estudio, al igual que se ha observado en otros anteriores, se constata la utilidad y similar capacidad de los test NPI-Q y MBI-C en la detección del DCoL. En el caso del CO-DCoL los resultados también fueron similares a estas pruebas en cuanto a su capacidad de detección. Los puntos de corte en nuestro estudio se establecieron en 9 para el MBI-C, 7 para el NPI-Q y 6.5 para el CO-DCoL. Ante esta similitud en el rendimiento de las pruebas, el CO-DCoL presentaría posibles fortalezas con respecto a los test MBI-C y NPI-Q que lo harían una herramienta adecuada para los servicios de *Atención Primaria*. La primera de ellas es su reducido número de ítems (19) frente al MBI-C (34), minimizando así notablemente el tiempo de cumplimentación del cuestionario por parte del informante, algo muy útil en los servicios de *Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud* que cada vez cuentan con una mayor carga diaria de pacientes en consulta. En este sentido, cabe mencionar que el objetivo del CO-DCoL no es ser un test de diagnóstico del Deterioro Conductual Leve, ya que un correcto diagnóstico de esta sintomatología no puede realizarse únicamente atendiendo a los resultados de un cuestionario, sino que es necesario una valoración en profundidad de los cambios conductuales, conocer en detalle el grado de pérdida de funcionalidad del paciente o conocer los antecedentes médicos (psiquiátricos y neurológicos principalmente) entre otros requisitos. Esto, por tanto, no podría realizarse en una primera consulta médica de Atención Primaria, requiriendo un seguimiento y una valoración por parte del especialista en neurología o psiquiatría. Al tratarse, por tanto, de un test de cribado, el objetivo sería contar con una prueba suficientemente sensible al DCoL y con un reducido

número de ítems, aunque se pierda con ello cierta información que posteriormente debe ser completada en un estudio más pormenorizado.

A pesar de esto, incluso con un menor número de ítems, nuestro cuestionario obtiene un rendimiento similar a las otras pruebas en la capacidad de detección de las alteraciones conductuales. Esto puede deberse a varios factores: por un lado, el cuestionario MBI-C se subdivide en varios apartados que corresponderían a las diferentes dimensiones del diagnóstico del DCoL. Aunque los ítems de cada dominio guardarían cierta relación entre sí, es posible que algunos de ellos puedan estar valorando el mismo síntoma con preguntas diferentes, siendo repetitivos y existiendo, por tanto, una alta correlación entre ellos. Ejemplo de esto son los ítems “*¿La persona ha perdido el interés en los amigos, la familia o en las actividades caseras?*” y el ítem “*¿Carece de curiosidad por temas que antes le atraían?*”, o los ítems “*¿Habla con extraños como si fueran conocidos o invade sus actividades?*” y “*¿La persona parece falta de juicio social que antes tenía acerca de qué decir o cómo comportarse en público o en privado?*”. Es probable que la interpretación de estos ítems por parte de los cuidadores no sea muy diferente entre sí, aumentando el número de ítems, pero no aportando mucha más información. Por otra parte, otros ítems presentan importantes limitaciones debido a factores históricos y sociales como es el ejemplo de “*¿Muestra ahora imprudencia o falta de juicio al conducir?*”. Aquí debemos tener en cuenta que un alto porcentaje de la población que acude a consulta son mayores de 65 años y en muchas ocasiones no conducen, invalidando este ítem. Esto es más destacable en el caso de mujeres mayores de 65 años donde, de nuevo, debido a factores históricos y culturales en España la tasa de conductoras es mucho menor que en los hombres. Algunos ítems del MBI-C, a su vez, pueden ser poco concisos sobre lo que se pretende preguntar, como es el caso de “*¿Ha desarrollado recientemente dificultades para controlar el consumo de tabaco, alcohol, fármacos o drogas, problemas con el juego o ha empezado a robar en tiendas?*”. En este caso el cuidador puede no saber responder adecuadamente al ítem o infravalorar la importancia del aumento del consumo de ciertas sustancias (como el vino o la cerveza, por ejemplo, muy toleradas en la cultura española) cuando se las presenta en un mismo ítem con otras drogas o problemas con el juego.

Finalmente, los ítems del área de creencias mantenidas con firmeza y experiencias sensoriales del MBI-C (cinco en total) preguntan por la presencia de suspicacia, delirios y alucinaciones. Este tipo de sintomatología, sin embargo, no está presente en fases predemencia en la mayor parte de las patologías neurodegenerativas. Es posible que la infrarrepresentación en nuestra muestra de pacientes con patologías donde estos síntomas sean comunes en fases iniciales (por ejemplo, en la Degeneración con Cuerpos de Lewy) pueda estar generando un sesgo en los resultados provocando, con ello, que este síntoma sea escasamente relevante y solo se vea representado por un ítem en el CO-DCoL frente a cinco en el MBI-C. Todos estos factores explicarían el rendimiento similar del CO-DCoL con tan solo 19 ítems respecto al MBI-C con 34 en la identificación del DCoL.

Por otra parte, y con respecto a la cumplimentación de las pruebas, debemos indicar que cada una de ellas contiene variaciones en la forma de puntuar la prevalencia de los síntomas, siendo la gravedad y frecuencia de estos los factores relevantes en el NPI-Q y el MBI-C (Aguera- Ortiz et al., 2017; Boada et al., 2002), mientras que sería la gravedad y disrupción que el síntoma genera en su entorno y en el del propio paciente el factor relevante en el caso del CO-DCoL. Esta última forma de valorar los SNP pone especial énfasis en el entorno (cuidadores y familiares) y en cómo los SNP influyen en la percepción de bienestar del propio paciente. Esto, a su vez, es un factor relevante en la presencia de estrés y sobrecarga del cuidador (Fischer et al., 2012a) y en la calidad de vida del paciente (McGirr et al., 2022). No obstante, ambas opciones para valorar estos síntomas se han mostrado útiles y fiables.

A nuestro entender, otro factor relevante del test CO-DCoL es que se ha desarrollado para ser cumplimentado por un familiar o un cuidador y no por un profesional externo o por el propio paciente, como ocurre en las pruebas NPI-Q y MBI-C. Esto se debe a que la propia presencia de SNP, o de otras alteraciones cognitivas, puede mermar la conciencia de estos síntomas por parte del propio paciente (Brunet et al., 2020; Creese & Ismail, 2022) y generar discrepancias significativas entre lo indicado por éste y lo percibido por su entorno, como ya se ha constatado en algunos estudios realizados (Creese et al., 2020). En este sentido, la cumplimentación del cuestionario por parte de un familiar o profesional a cargo del paciente podría dar información más fiable sobre la presencia de SNP.

Con respecto a la cumplimentación por parte de un profesional externo, si bien es cierto que cuentan con formación en la identificación de SNP, existen factores subjetivos que pueden influir en la valoración de estos. Un ejemplo lo vemos en la relevancia y peso que el profesional de la salud puede dar a cada uno de los síntomas frente a la que tendría para el propio familiar en su vida diaria. En ocasiones la sintomatología apática, por ejemplo, a pesar de ser menos disruptiva (por lo general) que los delirios para el entorno, estos quizás son manejados con mayor facilidad por el familiar (o presentan menos fuerza) que la propia apatía. Una valoración en profundidad de esta subjetividad en la gravedad del síntoma requeriría un amplio tiempo de entrevista por parte del profesional al presentar cada caso su propia idiosincrasia. Si la entrevista no tiene la profundidad o tiempo requeridos para valorar en detalle estos aspectos, el profesional podría generar sesgos en la cumplimentación del cuestionario llegando incluso a generar falsos negativos si la intensidad de los síntomas no se “estima” suficientemente intensa. Esta “profundidad” implica tiempos más amplios de consulta (algo actualmente poco realista). Sin embargo, si el familiar es quién cumplimenta el cuestionario aportaría rápidamente esa valoración subjetiva en base a su experiencia diaria, sin requerirse por parte del sanitario una profunda indagación y disponiendo este de un mayor tiempo para valorar diferentes aspectos clínicos del paciente o aplicar las pruebas que se estimen oportunas.

Finalmente, no debemos dejar de indicar que, en ocasiones, las primeras consultas a las que acude un familiar con el paciente suponen un momento de tensión para el propio familiar. Esto se debe a que el acompañante puede minimizar la importancia de las alteraciones comportamentales a fin de evitar conflictos con el propio paciente (que puede tener otra percepción de su estado) o no explicitar un comportamiento disfuncional percibido para evitar generar un malestar al sujeto. En este sentido, una herramienta como el cuestionario CO-DCoL podría ayudar a informar de la presencia y gravedad de los síntomas sin provocar situaciones delicadas como las ya mencionadas, así como servir de guía estructurada para el propio profesional a la hora de ahondar en síntomas que refieren los familiares o cuidadores.

En conjunto, la prueba CO-DCoL sería una herramienta útil para la ayuda en la detección del DCoL con una capacidad de detección similar a otros cuestionarios ya utilizados, como el MBI-C y el NPI-Q, y que cuenta con ciertas ventajas como son su simplicidad y reducido

número de ítems. Supone además una forma alternativa de valorar la gravedad de los síntomas dándole peso a la influencia que tiene el síntoma tanto en la vida del paciente como en su entorno, así como a la percepción que tienen sus acompañantes de los SNP.

Atendiendo, por otra parte, a la influencia del nivel formativo sobre la capacidad de detección del deterioro conductual leve realizado por familiares o cuidadores, hemos de indicar que este es un estudio inicial y, por tanto, sus resultados deben tomarse con cautela. Sin embargo, se observa que la capacidad predictiva de los cuestionarios parece mermar en niveles formativos bajos (formación básica con primaria incompleta y estudios primarios completos) con una relación poco consistente entre el criterio de los clínicos y los resultados del propio test. Por otra parte, aquellos informadores con un nivel formativo medio y alto (estudios secundarios, bachiller o similares y universitarios) si presentan una buena relación entre los resultados de la prueba y el criterio profesional para identificar el DCoL. En la línea de lo observado, aquellas personas con estudios universitarios son los que presentarían una mayor similitud entre lo indicado en el test y el criterio clínico, siendo levemente inferior en estudios secundarios y bachiller o similares.

Desconocemos cual puede ser la causa de esta brecha, pudiendo ir desde dificultades en la comprensión de los ítems en personas con un nivel formativo más bajo (Silagi et al., 2014), una baja capacidad de identificación de síntomas en este grupo poblacional o incluso cierta normalización de estas alteraciones en la población mayor. Con respecto al primero, es posible encontrar ítems en los cuestionarios con preguntas dobles que en ocasiones pueden generar dificultad para abstraer información, por lo que algunas personas pueden responder parcialmente a la pregunta (solo a una parte de esta) o incluso no responder ante la duda. Ejemplo de esto son los ítems “*¿Se molesta el paciente cuando se separa de usted? ¿Muestra otras señales de nerviosismo, como falta de aire, suspiros, incapacidad de relajarse o se siente excesivamente tenso?*” del NPI-Q, o el ítem del MBI-C anteriormente comentado de “*¿Ha desarrollado recientemente dificultades para controlar el consumo de tabaco, de alcohol, de fármacos o drogas, problemas con el juego o ha empezado a robar en tiendas?*”. Por ejemplo, una respuesta parcial en el primer caso (el ítem del NPI-Q) podría suponer que el familiar únicamente responda a la pregunta de si el sujeto puede molestar cuando se separan, indicando que “no” cuando en realidad el paciente si puede presentar nerviosismo.

La respuesta requeriría interpretar el ítem como si el paciente se pusiera nervioso en diferentes momentos incluido cuando el cuidador no está presente y por tanto requiriendo este proceso una importante abstracción para responderse correctamente. Este efecto, no obstante, puede verse reducido si es el clínico quién aplica el cuestionario. Sin embargo, esto aumentaría el tiempo de consulta como ya hemos visto.

Otros ítems pueden ser “muy matizables” y de nuevo debemos hacer un ejercicio de abstracción y síntesis de la información para responder a ellos. Por ejemplo, en el ítem “¿A esta persona ya no le importa nada?” del MBI-C donde si el ítem se toma de manera literal (no le importa “nada”) sin interpretarla en el contexto de un estado apático, la respuesta más habitual suele ser NO, ya que a pesar de que exista una importante apatía los pacientes suelen tener cierto grado de preocupación por mínimo que sea.

Otro factor que puede estar influyendo es la normalización de síntomas lo que supone a veces dificultades en su identificación. Es posible que en ciertos grupos poblacionales en general y con un nivel formativo más bajo (Christensen et al., 2017) en particular tiendan a infravalorar los cambios en el comportamiento, normalizarlos y no ser entendidos como algo problemático. Algunos estudios en esta línea indican que la población mayor tiende a percibir en general una menor necesidad de atención de salud mental (Halme et al., 2023) por diferentes motivos (Halme et al., 2023).

En ocasiones estos comportamientos no se identifican como significativos o problemáticos hasta que generan una importante disrupción en la vida de la persona. Un claro ejemplo de ello, es que, en personas bebedoras habituales de pequeñas cantidades de alcohol, cierto incremento en el consumo puede “ser tolerado” por su entorno y no entenderse como un cambio conductual “significativo”. En el caso de España, el consumo de alcohol, sobre todo de bebidas fermentadas, es muy aceptado y más aún en ciertas áreas poblacionales. Dependiendo del comportamiento y la permisividad de cada comunidad respecto su consumo, este puede ser más elevado y un incremento en este patrón más tolerado como constataron Ahern y sus colaboradores (2008). Esta normalización también podría suceder con los síntomas de irritabilidad o “cabezonería” al entender que esa persona “siempre fue así” y normalizando el posible aumento de este comportamiento algo muy habitual en las

consultas, donde el cónyuge te indica que “aunque está cabezón, siempre fue así, aunque ahora esté a veces un poco más” prolongando la identificación de este síntoma en el tiempo.

Por tanto, los resultados obtenidos en cualquiera de los tres cuestionarios deben tomarse, como se ha indicado, con cautela en los niveles formativos más bajos del espectro poblacional siendo útil la realización de una entrevista clínica más exhaustiva para reducir sesgos en la interpretación de los resultados del cuestionario. En este sentido, además de la entrevista habitual donde el profesional pregunta por el motivo de consulta y los síntomas que presenta el paciente, sería de interés que en estos casos y una vez el test fuese cumplimentado por parte del familiar o cuidador profesional, se aclarasen aquellos ítems que habitualmente puedan generar dudas, se consultase de nuevo por la presencia de síntomas y gravedad (en función de la consulta inicialmente realizada y la puntuación en el cuestionario), se valorasen y tuvieran en cuenta los diferentes factores culturales del cuidador y paciente y se invitase al cuidador a hacer todas aquellas aclaraciones que crea necesarias o consultar cualquier duda surgida a raíz de la cumplimentación del cuestionario.

Otra posible solución a este problema planteado sería el desarrollo de pruebas específicamente diseñadas para este grupo poblacional o modificaciones de los actuales cuestionarios para mejorar la capacidad de detección de las pruebas.

En conclusión, podríamos indicar que tanto el NPI-Q, MBI-C como el CO- DCoL son cuestionarios con una capacidad de detección del DCoL muy similar teniendo este último ciertos aspectos positivos como test de screening como son el reducido número de ítems, la sencillez de estos y el desarrollo como test a cumplimentar por parte de un informador y no por parte del clínico o del propio paciente. A pesar de ello, los resultados de las pruebas deben interpretarse con cautela por parte del clínico, contrastando información si así se requiere, sobre todo en aquellos niveles formativos más bajos donde la concordancia entre el juicio del clínico y la información aportada por los cuidadores, puede verse mermada.

Resultados: Objetivo 3

Objetivo 3: Conocer la relación entre la edad y el DCoL y la posible influencia del DCoL en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo

1. Introducción

Los Síntomas Neuropsiquiátricos (SNP) se han descrito históricamente en las demencias y se han publicado varios trabajos en los que se evalúa su influencia en el rendimiento cognitivo y en las capacidades funcionales de los sujetos con estas patologías. En la última década esta influencia se ha comenzado a estudiar también en sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (Wadsworth et al., 2012). Sin embargo, hasta donde tenemos constancia, nunca se ha estudiado la relación entre la aparición de Deterioro Conductual Leve (DCoL) y la edad, y apenas existen estudios que busquen conocer su influencia en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo de la población que lo presenta.

Si bien los SNP pueden observarse en cualquier momento de la vida, el DCoL es un síndrome neuroconductual que se da en etapas avanzadas y los criterios de la *Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART)* establecen una edad mínima de 50 años para su diagnóstico (Taragano et al., 2018). Este síndrome estaría presente como fase prodrómica de una patología neurodegenerativa pudiendo darse de manera paralela al deterioro cognitivo. Debido a ello, el DCoL no parece poder considerarse como un síndrome asociado a la edad y, por tanto, a factores vitales del envejecimiento, sino como un factor patológico *per se*.

Por otra parte, aunque en la actualidad apenas hay trabajos en los que se estudie la relación entre el DCoL y la pérdida de funcionalidad de los pacientes, si se ha constatado desde hace años una relación entre el grado de deterioro cognitivo y la mayor pérdida de funcionalidad en las Actividades de la Vida Diaria (AVD) tanto Básicas (ABVD) como Instrumentales (AIVDs) (Creavin et al., 2016; Grober et al., 1988).

Cuando hablamos de AVDs nos referimos a tareas esenciales y rutinarias que la mayoría de personas sanas pueden realizar sin ayuda. (Edemekong, 2022). Estas AVDs pueden ser

divididas principalmente en dos tipos: Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVDs) y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVDs). Hablaríamos de básicas como aquellas actividades orientadas hacia el cuidado del propio cuerpo. Aquí encontraríamos el aseo personal (bañarse o ducharse), vestirse, comer o dormir, controlar esfínteres o la movilidad de la persona, así como el cuidado de las ayudas técnicas personales. Por otra parte, cuando hablamos de AIVDs nos referimos a aquellas actividades que permiten a un individuo vivir de forma independiente en una comunidad. Aunque no son estrictamente necesarias para una vida funcional, la capacidad de realizar AIVDs puede mejorar significativamente la calidad de vida. Dentro de las AIVDs se incluyen el cocinar, la limpieza, el transporte, la lavandería y la gestión de las finanzas. Las deficiencias en la realización de estas AVDs son un claro indicador de necesidad de acudir a los servicios de salud para evaluar el estado del paciente y son indicios claros del estado funcional del paciente, así como predictor de ingreso a hogares de ancianos, necesidad de alojamiento alternativo, hospitalización y requerimiento de atención domiciliar remunerada. La incapacidad en llevarlas a cabo genera condiciones de inseguridad y mala calidad de vida.

En pacientes con un deterioro cognitivo de carácter leve, habitualmente la afectación se da únicamente en las Actividades Instrumentales sin verse afectadas las Básicas (excepto si hay problemas de movilidad), por lo que son las más estudiadas en fases predemencia. Para su evaluación existen diferentes escalas, siendo la más utilizada la *Escala Instrumental de Actividades de la Vida Diaria de Lawton y Brody* (IADL) (Lawton & Brody, 1969) compuesta por 8 ítems que evalúan la capacidad de una persona para realizar tareas como usar el teléfono o manejar finanzas entre otras. La puntuación de las mujeres que indica una independencia total es de 8 en el total de la escala, frente a los hombres cuya puntuación final suele estar en los 5 al no puntuar positivamente en actividades como la preparación de alimentos o la limpieza y el lavado de la ropa, ya que por motivos culturales y sociológicos los hombres no solían realizar estas tareas generando un sesgo negativo en esta prueba (Acosta Grajal, 2013; Ferrín et al., 2011).

Como hemos indicado, estas AIVDs pueden verse mermadas debido a alteraciones cognitivas. Sin embargo, es de interés también atender a la posible relación entre la presencia

de SNP y la pérdida de funcionalidad en AIVDs. En el caso concreto del diagnóstico de Deterioro Conductual Leve, los criterios determinan que las personas con este diagnóstico deben mantener la autonomía para las AVD *con mínimo apoyo o asistencia*. Aquí encontramos un claro paralelismo entre el Deterioro Conductual Leve y el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), ya que en este último también se incluye el criterio de preservación de las AIVDs para su diagnóstico. Así ocurre en los criterios diagnósticos del DSM-5 con el Trastorno Neurocognitivo Leve o Menor (González Palau et al., 2015) o en los propios criterios del DCL establecidos por Petersen (1999). A pesar de ello, algunos estudios recientes constatan una leve afectación en AIVDs en sujetos con diagnóstico de DCL (Ahn et al., 2009; Jekel et al., 2015) en contraposición a lo indicado en los criterios diagnósticos. Aquí, tanto el estudio de Ahn como el de Jekel muestran una mayor repetición de errores e ineficiencia en las AIVDs en los sujetos con DCL frente a sujetos cognitivamente sanos, con un rendimiento lento y siendo las actividades más afectadas aquellas que involucraban a la memoria, como por ejemplo el recuerdo de citas y aquellas donde la influencia de los déficits ejecutivos tiene un gran peso, como el manejo de la medicación, preparación de comidas o el uso del teléfono móvil entre otras. Por tanto, a pesar de lo indicado por los criterios diagnóstico del DCL, sí se habría encontrado un peor rendimiento en las AIVDs en estos pacientes. De igual manera, algunas publicaciones ya constataron una mayor pérdida de funcionalidad en AIVDs asociado a la presencia de SNP en pacientes con deterioro cognitivo, (Banks et al., 2014; Burhanullah et al., 2020; Cerejeira et al., 2012; Donovan et al., 2018; Köhler et al., 2013; Masters et al., 2015; Wise et al., 2019). Sin embargo, dado que aún no han transcurrido muchos años desde la publicación de los criterios del DCoL por la ISTAART, apenas se han realizado estudios exhaustivos sobre la influencia de esta alteración en la funcionalidad de los pacientes en las AIVDs pudiendo, por tanto, es posible que aquí, a pesar de que los Criterios del DCoL indican que esta afectación de las AIVDs debe ser mínima, esta podría ser mayor de lo estipulado en ellos, al igual que sucede con los pacientes con DCL donde esta afectación de las AIVDs es mayor que la indicada en los criterios de DCL.

A su vez, los mismos estudios que relacionan la presencia de SNP en sujetos con deterioro cognitivo con una mayor pérdida de funcionalidad, también constatan que la presencia de estos SNP puede provocar una merma mayor del rendimiento cognitivo y un mayor riesgo

de evolución a demencia (Banks et al., 2014; Burhanullah et al., 2020; Cerejeira et al., 2012; Donovan et al., 2018; Köhler et al., 2013; Masters et al., 2015; Wise et al., 2019). De nuevo aquí, apenas hay trabajos en los que se estudie la relación entre el DCoL y su influencia en el rendimiento cognitivo de los pacientes.

Por todo ello, otro de los objetivos que nos hemos propuesto en esta Tesis Doctoral es conocer la relación entre la edad de los sujetos y el DCoL y la influencia de este último en la funcionalidad y en el rendimiento cognitivo de los sujetos.

2. Método

a. Instrumentos

Entre los instrumentos utilizados en el estudio encontraríamos los ya mencionados CO-DCoL y la adaptación española del MBI-C (Aguera- Ortiz et al., 2017; Ismail et al., 2017), para la valoración del DCoL. A su vez, para valorar la funcionalidad de los sujetos en las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria se aplicó la *Lawton and Brody Index* (Lawton & Brody, 1969).

Finalmente, para valorar los aspectos del rendimiento cognitivo global de los sujetos se aplicaron 4 test de cribado cognitivo como son el *Test de los 7 Minutos* (del Ser Quijano et al., 2004; Meulen et al., 2004), la *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Dubois et al., 2000; Hurtado-Pomares 2021), el *Minimental State Examination* (MMSE) (Blesa et al., 2001; Folstein et al., 1975) y el *Test del Reloj a la Orden* (Aprahamian et al., 2009), todos ellos en sus versiones españolas.

b. Análisis de datos

Los datos se analizaron con el software estadístico SPSS v.20. Para determinar la posible relación entre la presencia de DCoL y la edad de los sujetos se realizó una *Correlación de Pearson* entre la puntuación total de la escala CO-DCoL y la edad de los sujetos.

Con respecto a la influencia del DCoL en la funcionalidad de las personas, primero se hizo una *Correlación de Pearson* entre las escalas CO-DCoL y MBI-C y la Escala de Actividades

Instrumentales de Lawton y Brody. Utilizando este mismo análisis se comprobó la correlación entre las Escalas Cognitivas (MMSE, FAB, Test del reloj y Test de los 7 minutos) y el rendimiento en la Escala de Lawton y Brody. Una vez realizados estos procesos se utilizó la *Correlación Parcial de Pearson* para eliminar el efecto de las escalas cognitivas en la relación entre el DCoL y la funcionalidad de los sujetos.

Para determinar la medida en la que el DCoL influye en la funcionalidad de los sujetos se tomó una muestra total de 79 sujetos a los que se clasificó en sujetos con Deterioro Cognitivo (DC) y sujetos sin Deterioro Cognitivo según el rendimiento obtenido en los test cognitivos, así como sujetos con DCoL y sujetos sin DCoL en base al rendimiento en el test CO-DCoL. Se obtuvieron sus medias y desviaciones típicas para contrastarlas y se utilizó un *ANOVA Factorial* donde la variable dependiente sería el rendimiento en la Escala de Lawton y Brody y las variables independientes serían la presencia o no de DCoL o DC.

Con respecto a la influencia del DCoL en el rendimiento cognitivo de los sujetos se utilizó una Correlación de Pearson entre el CO-DCoL y las Escalas Cognitivas (MMSE, FAB, Test del reloj y Test de los 7 minutos). De nuevo se tomó la muestra de 79 sujetos tal y como se indica en el párrafo anterior. En aquellas Escalas Cognitivas en las que existía correlación con el CO-DCoL se obtuvieron sus medias y desviaciones típicas para cada grupo y se utilizó una *ANOVA Factorial* donde la variable dependiente sería el rendimiento en las diferentes Escalas Cognitivas y la variable independiente sería la presencia o no de DCoL.

3. Resultados

La correlación entre el CO-DCoL y la edad de los sujetos sería de $r = .065$ con $p = .352$. En el caso del MBI-C tendríamos una $r = .040$ con $p = .565$. En ambos casos no habría una correlación entre el DCoL y la edad de los sujetos, siendo estos factores independientes.

Con respecto a la influencia del DCoL en la funcionalidad, encontramos una correlación entre la Escala de Lawton y Brody y el CO-DCoL con $r = -.47$ con $p = .000$ y con la MBI-C $r = -.49$ con $p = .000$. Una vez controlado el efecto de las Escalas Cognitivas (MMS, FAB, Test del reloj y Test de los 7 minutos) esta correlación se mantendría con $r = -.28$ con $p = .000$ para

la CO-DCoL y $r = -.29$ con $p = .000$ para la MBI-C, siendo en ambos casos una correlación moderada entre los factores.

En las Escalas Cognitivas se encontró una correlación positiva entre las escalas MMSE ($r = .53$), FAB ($r = .52$), Test del reloj ($r = .44$) y Test de los 7 minutos ($r = .54$) con la Escala Lawton y Brody.

Los sujetos se clasificaron en sujetos con y sin Deterioro Cognitivo (DC) y sujetos con y sin DCoL, como se ha indicado en anteriores párrafos, y se obtuvieron las medias de rendimiento en la escala de Lawton y Brody y sus desviaciones típicas que pueden verse en la tabla 8.

Tabla 8. Medias y desviaciones típicas del rendimiento en la Escala de Lawton y Brody según la presencia de Deterioro Cognitivo o Deterioro Conductual Leve

		Media	Dt
NO DC^a	No DCoL ^b	6.68	2.32
	Si DCoL	4.98	2.86
	Total	5.85	2.71
SI DCL	No DCoL	4.63	2.81
	Si DCoL	2.05	2.52
	Total	2.83	2.86
Total	No DCoL	6.08	2.59
	Si DCoL	2.92	2.87
	Total	4.55	3.15

^a Deterioro Cognitivo (DC)

^b Deterioro Conductual Leve (DCoL)

Tras la realización del *ANOVA Factorial* se constató que estas diferencias son estadísticamente significativas entre el rendimiento de los sujetos en la escala de funcionalidad debido a la presencia de DCoL, con un tamaño grande del efecto $F = 38.58$, $p < .000$, $\eta^2 = .160$ y debido al DC de nuevo con un tamaño medio con $F = 29.92$, $p < .001$, $\eta^2 = .129$. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas en el caso de la interacción del DCoL y el DCL ($F = .19$, $p = .660$).

Por otro lado, tras estudiar la posible influencia del DCoL, medida con el CO-DCoL, en el rendimiento cognitivo, se ha encontrado una correlación significativa negativa entre el rendimiento en el CO-DCoL y los Test Cognitivos MMSE ($r = -.32, p = 000$), Test del Reloj ($r = -.24, p = 024$), FAB ($r = -.23, p = 031$) y Test de los 7 Minutos ($r = -.33, p = 002$). Aquí se obtuvieron de nuevo las medias y desviaciones típicas como muestra la Tabla 9.

Al realizar el *ANOVA Factorial* se constató que estas diferencias son estadísticamente significativas entre el rendimiento de los sujetos en cada una de las Escalas Cognitivas en función de la presencia o no de DCoL. Estas diferencias presentaron un tamaño medio del efecto con $F = 13.00, p < .000, \eta^2 = .094$ en el MMSE, $F = 4.80, p = .031, \eta^2 = .062$ en el Test del Reloj, $F = 7.79, p = .006, \eta^2 = .081$ en el caso de la FAB y $F = 11.90, p = .001, \eta^2 = .119$ en el caso del Test de los 7 Minutos.

Tabla 9. Media y desviaciones típicas del rendimiento en las Escalas Cognitivas según la presencia de DCoL

		Media	Dt
MMSE	NO DCoL ^a	26.64	3.08
	SI DCoL	24.60	3.28
	Total	25.77	3.32
Test del reloj	NO DCoL ^a	5.73	2.14
	SI DCoL	4.69	2.30
	Total	5.28	2.26
FAB	NO DCoL ^a	14.88	3.30
	SI DCoL	12.80	3.79
	Total	13.97	3.66
Test de los 7 minutos	NO DCoL ^a	53.35	23.28
	SI DCoL	34.69	27.98
	Total	45.27	26.93

^a *Deterioro Conductual Leve (DCoL)*

4. Discusión

Actualmente se entiende el DCoL como una entidad patológica causada por diferentes factores que aún están en estudio. En esta línea varias investigaciones lo relacionan con la presencia de ciertos marcadores estructurales en las imágenes de Resonancia Magnética (Shu et al., 2021) y biomarcadores como el A β 42/A β 40 (Miao et al., 2022) o las cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL) (Mattsson et al., 2019; Rohrer et al., 2016). A pesar de ello, desde un primer momento se ha trabajado en base a la hipótesis de partida del DCoL como una entidad patológica y nunca como simples alteraciones comportamentales asociadas a diferentes cambios vitales comunes en la población en el proceso de envejecimiento: reducción de las interacciones sociales, la pérdida del cónyuge, familiares o amigos o el empeoramiento del estado de salud entre otros. Por ejemplo, en nuestra muestra varias personas habían perdido a sus parejas o habían pasado por procesos médicos a lo largo de los últimos años. Este tipo de situaciones son más habituales a medida que envejecemos y, por tanto, a mayor edad de los pacientes mayor probabilidad de sufrir cambios vitales en la forma de afrontar la vida, su estado de ánimo, etc, pudiendo esto explicar la mayor presencia de ansiedad, apatía o empeoramiento del estado anímico también asociados al DCoL. Aquí, por tanto, podría encontrarse una posible relación entre la edad y el DCoL. Sin embargo, tras comprobar este posible vínculo en nuestra muestra, no se ha encontrado relación alguna entre la mayor edad de los sujetos (con mayor probabilidad de cambios vitales) y la mayor presencia de DCoL. Por tanto, esta posibilidad parece poder ser descartada y la hipótesis del DCoL como una entidad patológica se ve reforzada. En ocasiones, las creencias populares de que con el envejecimiento se produce un cambio en el comportamiento genera sesgos incluso en los profesionales de la salud, que pueden minimizar la importancia de estos o achacarlos a procesos propios de la edad. Sin embargo, estos resultados muestran que una puntuación por encima del punto de corte del test CO-DCoL debe hacernos sospechar la posibilidad de que estas alteraciones no se correspondan con estos cambios vitales asociados al envejecimiento, sino con la presencia de una posible patología de base, incluso en ausencia de deterioro cognitivo constatado en los test de screening.

Por otra parte, en estos últimos años se ha observado que el DCoL constituye un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y la demencia, suponiendo por ello una pérdida tanto del rendimiento cognitivo como de las capacidades funcionales de los pacientes (Rouse et al., 2021; Sun et al., 2021; Swanberg et al., 2004; Taragano et al., 2018). Con respecto a la pérdida de funcionalidad, la influencia de los SNP en la merma de estas actividades ya ha sido demostrada a lo largo de las últimas décadas. No obstante, debido a la reciente aparición de los criterios del DCoL utilizados en nuestro estudio, existen pocos trabajos al respecto en el caso de esta patología, siendo uno de ellos el de Ismail y colaboradores (2021) y únicamente dos en español realizados por Mallo y cols. (2018; 2019). En estos trabajos la relación entre DCoL y el declive funcional sólo fue observada en sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) pero no en sujetos cognitivamente sanos.

Sin embargo, en nuestro estudio hemos encontrado un declive del rendimiento en las Actividades Instrumentales en sujetos que presentaban DCoL, medido mediante el CO-DCoL, y una correcta cognición. El rendimiento de estos pacientes con DCoL en la Escala de Lawton y Brody (de AIVDs) es casi dos puntos inferiores a aquellos que no lo presentaban. Sin embargo, aquí debemos hacer un análisis pormenorizado de los datos de rendimiento en las AIVDs ya que existen ciertos sesgos que deben ser indicados para una correcta interpretación. Por un lado, estudios como el de Ferrín y cols (2011) muestra un rendimiento diferencial en la Escala de Lawton y Brody entre hombres y mujeres debido a que ciertas AIVDs no suelen ser realizadas por hombres en población mayor de España debido a factores culturales. Esto genera que ítems como la preparación de comida, lavado de ropa o realización de compras presenten un sesgo de rendimiento positivo a favor de las mujeres. Esto es claramente apreciable si dividimos la media de rendimiento de los sujetos de la muestra entre hombres y mujeres, ya que entre las mujeres sin Deterioro Cognitivo (DC) y sin DCoL el rendimiento es de 6.97 puntos de media frente a los 6.25 de los hombres que reducirían por tanto la media general de la prueba. Por otro lado, parte de la muestra de estudio presentaba problemas de movilidad (aún cumpliendo criterios de inclusión y exclusión) suponiendo esto dificultades, por ejemplo, en el cuidado de la casa o el uso de medios de transporte, no siendo achacables a problemas cognitivos o conductuales. Estos dos

factores podrían explicar la media de rendimiento bajo incluso en pacientes sin DC ni DCoL que no obstante no invalidaría los datos obtenidos sobre el DCoL y la funcionalidad.

De nuevo, en aquellos pacientes con DCoLy sin deterioro cognitivo la media de rendimiento disminuye más en los hombres (4.37) que en las mujeres (5.95). Esto podría explicarse por dos factores culturales relacionados: por un lado, la tendencia a asumir la carga de trabajo de las tareas de casa por parte de las mujeres mayores a pesar de las dificultades físicas o emocionales percibidas por ellas mismas o su entorno, lo cual explicaría por qué a pesar de presentar DCoL el declive funcional es menor; por otro lado, la tendencia a asumir mayores cargas de trabajo en tareas del día a día por parte de las mujeres ante la aparición de dificultades físicas o emocionales en el cónyuge, explicando el mayor declive en hombres ya que, aunque el declive funcional pudiera ser de menor gravedad, se puede estar generando más sobreprotección por parte de la mujer asumiendo ella la carga de la tarea (Jiménez Ruiz & Moya Nicolás, 2017).

Retomando el declive de más de punto y medio en aquellos sujetos con DCoL en población cognitivamente sana debemos indicar que nos encontraríamos ante un declive de carácter leve en las AIVDs, no alejándonos de lo indicado en el apartado dos de los criterios de la ISTAART-AA, donde los sujetos deben mantener cierta independencia en las AIVDs con asistencia mínima, como, por ejemplo, ayudando a mantener un orden correcto de los pasos al cocinar, uso de pastilleros como ayuda externa o uso de listas para realizar las compras (Ismail et al., 2015b).

Un análisis cualitativo de los resultados de la escala de funcionalidad muestra que las áreas donde mayor declive se produce en nuestro grupo de estudio son la gestión de la medicación, el manejo del dinero y la capacidad de uso del teléfono. Por otra parte, el CO-DCOL muestra que los síntomas más prevalentes observados en esta muestra son la irritabilidad, la apatía, la ansiedad y la depresión, pertenecientes a las áreas de disminución de la motivación, desregulación afectiva y pérdida de control de impulsos del DCoL, siendo también los más comunes en estudios anteriores como los de Pan et al. (2022) o Mortby et al. (2018). Estos síntomas parecen estar, por tanto, en la base del declive funcional de los pacientes en las áreas anteriormente indicadas. Por ejemplo, en aquellos pacientes que presentaban apatía y

ansiedad aparecen dificultades en el manejo del teléfono pudiendo deberse al abandono del uso del teléfono para la comunicación con otras personas por pérdida de motivación o por dificultades en su manejo que generan que se delegue la gestión de este a terceras personas (sobre todo cuando cuando se ha comprado un aparato nuevo). También el manejo de la medicación en pacientes mayores con ansiedad puede suponer un desafío debido a las dificultades atencionales asociadas o al miedo a cometer errores, lo que puede derivar en las dificultades en su manejo y empezar a usar ayudas externas como pastilleros. Esta valoración cualitativa de los resultados tendría apoyo a su vez en estudios realizados en los que se constata que la presencia de este tipo de sintomatología conductual puede suponer una pérdida de funcionalidad en el paciente (Bueno-Notivol et al., 2021; Creese et al., 2021; Folstein et al., 1975; Zhu et al., 2023).

Otro dato relevante observable en el estudio es que nos encontraríamos ante dos entidades, Deterioro Conductual Leve y Deterioro Cognitivo, que pueden presentarse de manera independiente o conjuntamente en los sujetos, esta última circunstancia, un mayor declive funcional en los sujetos de estudio, como se puede observar en la Tabla 7. Como era esperable, los sujetos con deterioro cognitivo (medido mediante las pruebas de *screening*) presentan un rendimiento más bajo en la funcionalidad que aquellos cognitivamente sanos. Sin embargo, la presencia combinada de ambas patologías supone una reducción de la funcionalidad de mayor gravedad que aquellos que únicamente presentan Deterioro Cognitivo (DC). De nuevo esto va en la línea de otros trabajos como los de Landau y cols. (2010) y Rosenberg y cols. (2013) donde se observa un peor rendimiento y una mayor tasa de progresión del deterioro en aquellos pacientes con DC y síntomas neuropsiquiátricos.

Adicionalmente podemos indicar que los test de *screening* utilizados en este estudio, con el fin de determinar la existencia de deterioro cognitivo, son pruebas extensamente usadas en Atención Primaria en España y han demostrado una buena capacidad de predicción del deterioro funcional en aquellos pacientes que presentan ya un DC constatado (Grober et al., 2000; Sánchez-García et al., 2022).

En conjunto, podemos concluir que, a pesar de que nos encontramos ante un estudio inicial y con limitaciones con respecto a la influencia del DCoL en la funcionalidad de los pacientes,

parece que nuestros datos van en la línea de estudios previos en los que se relaciona la presencia de SNP con mayor declive funcional incluso en pacientes que no presentan deterioro cognitivo constatable mediante los test de cribado y un mayor empeoramiento en aquellos que ya lo presentan. Este hallazgo, aunque inicial, subraya la importancia del diagnóstico precoz del DCoL, ya que la presencia de este puede suponer una afectación no solo en la actividad laboral o en las relaciones sociales de la persona sino incluso en AIVDs a pesar de que los test de cribado cognitivo no constaten un deterioro. Hasta donde tenemos constancia, nuestro estudio es el primero en España que ha encontrado esta influencia del DCoL en el declive funcional en personas cognitivamente sanas. Además, confirma que en personas con deterioro cognitivo la presencia de DCoL supone un mayor declive funcional, tal y como se había observado en el estudio de Mallo y cols. (2019) como se ha indicado anteriormente.

Por otra parte, con respecto a la influencia del DCoL en el rendimiento cognitivo de los sujetos, se puede constatar que, en general, el rendimiento se ha visto notablemente influido al presentar esta patología. Atendiendo a las pruebas, el primer dato a destacar sería que los sujetos presentan un rendimiento por encima de los puntos de corte para el diagnóstico de demencia en cada una de las pruebas (Creavin et al., 2016; Fujishiro et al., 2015; Hurtado-Pomares et al., 2022). Esto es relevante ya que los criterios de la ISTAART-AA para el DCoL en su apartado cuatro, requieren para su diagnóstico el paciente no presente un síndrome demencial.

Respecto al MMSE se constata una reducción de casi dos puntos en el test en aquellos sujetos que presentan DCoL frente a aquellos que no. Aquí la presencia de DCoL, por tanto, estaría suponiendo una pérdida de rendimiento cognitivo en el paciente como se demuestra en otros estudios anteriores. Así, por ejemplo, en el estudio de Chan y cols. (2022) se muestra un mayor declive de funciones ejecutivas (principalmente en memoria de trabajo) y en menor medida en memoria episódica en pacientes cognitivamente sanos. Por su parte, los pacientes con DCL presentan un declive en funciones ejecutivas y la atención, memoria episódica y velocidad de procesamiento según estudios de Creese y cols (2019) y Rouse y cols. (2023).

También se ha observado en muchas ocasiones que la presencia de ciertas alteraciones emocionales, como la depresión o la ansiedad, pueden provocar una reducción en el rendimiento cognitivo en los test de *screening*. Sin embargo, en el caso del DCoL los síntomas conductuales constituyen una entidad patológica *per sé* y no guardan relación con un proceso depresivo, por ejemplo, como hemos dicho anteriormente. Este empobrecimiento en el rendimiento cognitivo debido a alteraciones comportamentales es muy relevante ya que, como indican Gatchel y cols. (2019), genera dificultades en el diagnóstico de las patologías neurodegenerativas al no poder identificar claramente si los factores emocionales y conductuales están provocando este declive o nos encontramos ante una reducción de su rendimiento debido a una patología orgánica subyacente. Esto reforzaría uno de los puntos de partida del presente estudio: la importancia de una correcta valoración de estos SNP en Atención Primaria para el diagnóstico precoz de las patologías neurodegenerativas.

Al igual que en el MMSE, los rendimientos en las otras pruebas de *screening* utilizadas, el Test del reloj, la FAB y el Test de los 7 minutos, también se han visto reducidos en los sujetos que muestran DCoL. En este punto, al igual que sucedía al analizar los datos de funcionalidad, debemos tener en cuenta que el bajo nivel formativo de gran parte de los sujetos de estudio puede estar generando un rendimiento medio levemente reducido en las pruebas, aunque sin considerarse deficitario. En este sentido, un análisis cualitativo nos informaría de que aquellos subtest que requieren una mayor carga de las funciones ejecutivas en los diferentes cuestionarios presentan un peor rendimiento incluso en sujetos cognitivamente sanos y sin DCoL, explicando esto cómo el nivel educativo influye en el rendimiento de las pruebas.

Con respecto al MMSE la reducción del rendimiento en la prueba parece deberse principalmente a errores en la Memoria de Trabajo asociados al ejercicio de cálculo y deletreo inverso del apartado de atención y cálculo. Sin embargo, en aquellos pacientes que presentan DCoL a esto se sumaría un peor rendimiento en la tarea de memoria. Esto tiene sentido ya que los déficits en DCoL parecen darse principalmente a nivel ejecutivo-atencional y en memoria episódica tal y como indicaban Chan y cols. (2022) en pacientes cognitivamente sanos. En el caso de la FAB el rendimiento más bajo se encontraría claramente

en las tareas de sensibilidad a la interferencia y fluidez léxica (flexibilidad cognitiva) tanto en pacientes sanos como, sobre todo, en aquellos con DCoL a los que se sumaría también un empeoramiento del rendimiento en las tareas de control inhibitorio (tareas GO-no Go). Este bajo rendimiento (control inhibitorio y sensibilidad a la interferencia) estaría relacionado con mayores dificultades atencionales de los pacientes y con mayor dificultad para inhibir pensamientos o interferencias de información del entorno. A su vez, el bajo rendimiento en las tareas de fluidez léxica parecen deberse más a dificultades en la flexibilidad cognitiva, asociándose en cierta medida a los síntomas conductuales de rigidez en el pensamiento, mayor irritabilidad y menos capacidad de adaptarse a cambios y nuevos contextos, como indican en su libro Magnusson y Brim (2014), y afectando esto, a su vez, a la funcionalidad en tareas como el manejo del móvil como vimos en apartados anteriores.

Con respecto al Test del Reloj partimos de una puntuación de 7 puntos y encontramos a nivel cualitativo un pobre rendimiento general con errores en la colocación del minuterero del reloj y con una inadecuada proporción de las agujas. En pacientes con DCoL se añade a esto un error en la colocación de los números que se distorsiona levemente. A pesar de lo indicado, existe mayor variabilidad de errores y con menor presencia respecto a las otras pruebas de *screening*, observándose también una leve distorsión espacial en la colocación de las agujas en algunos pacientes con DCoL. Estos errores, sin embargo, también podrían venir marcados por un bajo nivel formativo por parte de los pacientes, observándose, por tanto, una menor influencia del DCoL en esta prueba respecto a las otras.

Por último, los resultados en el Test de los 7 minutos también presentan una importante reducción del rendimiento en aquellos sujetos con DCoL frente a aquellos que no lo presentan, en parte debidos a las características particulares del test. La prueba se divide en cuatro apartados: orientación, fluidez categorial, test del reloj y memoria. Las alteraciones en el test del reloj ya han sido indicadas en el apartado anterior. Por su parte, el apartado de orientación no parece presentar notables cambios entre sujetos con DCoL y sin DCoL. La mayor diferencia en esta prueba la encontraríamos en la fluidez categorial que parece bastante reducida en sujetos con DCoL frente a los que no lo presentan. Aquí los sujetos parecen presentar una menor variedad en el número de animales indicados (animales de granja,

salvajes, pájaros, peces...) quedándose con una categoría y manteniéndola a pesar de no identificar más animales. Esto estaría relacionado con la mayor dificultad en la flexibilidad cognitiva que hemos observado en otras pruebas y que, a su vez, reduce la cantidad total de animales que puede decir en un minuto de tiempo. Finalmente, el subtest de memoria también presentaría, aunque de manera más leve, un peor rendimiento en sujetos con DCoL. Esta prueba estaría basada en la *Verbal Selective Reminding Test* (Test de Recuerdo Verbal Selectivo) de Buskhe (Grober et al., 1988; Grober et al., 2000) y para realizarla requiere una buena codificación y recuerdo posterior de la información. El rendimiento en este tipo de pruebas puede verse fácilmente afectado por factores comportamentales que influyen en las capacidades ejecutivo-atencionales del sujeto y, a su vez, en la capacidad para codificar y recuperar información, como han señalado Tying y cols. (2017). El efecto del peor rendimiento en el subtest de fluidez y, en menor medida en el de memoria, parecen estar en la base del peor rendimiento de los sujetos con DCoL en el Test de los 7 Minutos.

En conjunto, los test de *screening* cognitivo aplicados constatan un peor rendimiento en los sujetos con DCoL frente a aquellos que no lo presentan. Un análisis cualitativo de esta pérdida de rendimiento indica que los mayores déficits se encontrarían a nivel de las funciones ejecutivo- atencionales que afectan a otras funciones como la velocidad en la ejecución de la tarea o la propia memoria. Estos resultados van en la línea de los trabajos presentados por Chan (2022), Creese (2019) y Rouse (2023) y sus colaboradores ya indicados anteriormente.

En resumen, este estudio mostraría de nuevo la influencia del deterioro cognitivo en la pérdida de funcionalidad de los pacientes, pero también que la presencia de DCoL, aún teniendo preservado el funcionamiento cognitivo, supondría una pérdida de rendimiento cognitivo y funcionalidad en los pacientes.

Discusión general

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) constituyen, como se ha indicado anteriormente, la dimensión psicopatológica de las enfermedades neurodegenerativas y su necesidad de identificación ha ido cobrando importancia a lo largo de las últimas décadas, constituyendo en la actualidad un factor muy relevante en su diagnóstico, aunque aún en un segundo plano con respecto a los factores cognitivos. Ya en el año 2003 Taragano y Allegri presentaron el concepto de Deterioro Conductual Leve que ha ido cambiando a lo largo del tiempo hasta llegar a los actuales criterios de la *Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment* (ISTAART-AA) en el año 2015 (Ismail et al., 2016). El desarrollo del concepto de DCoL y los nuevos criterios de diagnóstico han abierto la posibilidad de realizar una detección más precisa y temprana de estos SNP asociados a fases preclínicas y prodrómicas de las patologías neurodegenerativas, actuando, a su vez, como factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y su progresión a demencia.

En el momento actual, la identificación de los SNP sigue realizándose en base a la opinión de los expertos y su experiencia y no tanto en el uso de herramientas estandarizadas que faciliten la recogida de información (Cummings, 2021). La necesidad de realizar una rápida valoración en las consultas de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud y la falta de pruebas de cribado que ayuden en la identificación de este tipo de sintomatología dificulta notablemente el diagnóstico de los SNP, realizándose por ello, en ocasiones, derivaciones incorrectas y demoras en el diagnóstico (Cieslak et al., 2018; Wise et al., 2019).

Para la valoración de estos SNP se han desarrollado varias pruebas, destacando el cuestionario NPI-Q, el más utilizada a nivel mundial, y el MBI-C, creada en base a los criterios del DCoL de 2015. Sin embargo, todas ellas presentan limitaciones en la aplicación en las consultas de Atención Primaria, no habiéndose generalizado su uso en esta área.

El grupo de estudios presentados en esta Tesis Doctoral tiene como objetivo la creación de un test de cribado de fácil y rápida aplicación para las consultas de Atención Primaria, conocer sus beneficios y limitaciones respecto a las pruebas existentes, así como la relación entre el DCoL y el deterioro cognitivo y funcional medido mediante nuestro test.

Nuestro cuestionario, llamado *Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve* (CO-DCoL), es un test que cuenta con únicamente 19 ítem, con una rápida y sencilla cumplimentación, en una escala tipo Likert, y desarrollada a partir de los Criterios de la ISTAART-AA para el diagnóstico de DCoL del año 2016. Cuenta con un único factor que, de manera conjunta, sirve para detectar la presencia de aquellos SNP asociados al DCoL. El cuestionario se ha desarrollado para ser cumplimentado por un acompañante y no por el propio paciente o por el clínico, evitando discrepancias en la identificación de los SNP entre lo que percibe el propio paciente y lo que percibe su entorno, como ya informaron Creese y cols (2020), y también evitando los efectos de la merma de la conciencia de los déficits que puede presentarse en este tipo de patologías, como se constata en anteriores estudios como el de Brunet y cols. (2020) o el de Creese e Ismail (2022). Por otra parte, también se reducen los tiempos de valoración en consulta al no tener que ser el cuestionario cumplimentado por parte del clínico y reduce los tiempos de entrevista clínica para conocer la sintomatología del paciente. A nivel psicométrico el cuestionario presenta una buena fiabilidad con una $\alpha = .94$ y una $\Omega = .97$ y validez convergente con otros cuestionarios que evalúan los SNP como son el MBI-C y el NPI-Q. Este cuestionario parece ser breve y útil para la identificación de los SNP del DCoL en población preclínica y prodrómica de patologías neurodegenerativas, con una buena sensibilidad (.88) y especificidad (.80), utilizando un punto de corte de 6.5.

En comparación con otras pruebas, como el MBI-C y el NPI-Q, el CO-DCoL presenta una capacidad de detección del DCoL comparable a las anteriores. Sin embargo, la mayor brevedad de esta prueba y sencillez en la comprensión y cumplimentación, unido a su buena sensibilidad y especificidad, nos hacen pensar que podríamos encontrarnos ante una posible herramienta útil para la identificación del DCoL que podría ser utilizada en las consultas de Atención Primaria, donde encontramos un muy alto volumen de pacientes en la actualidad. Además, esta nueva prueba supone una forma alternativa de valorar la gravedad de los síntomas dándole un mayor peso a la influencia que tiene el síntoma tanto en la vida del paciente como en su entorno, así como a la percepción que tienen sus acompañantes de los SNP.

A pesar de los resultados, estos deben ser tomados con cautela por parte del clínico, debiendo contrastar siempre la información si así se requiere, sobre todo en niveles formativos más

bajos, donde se ha encontrado que la concordancia entre el juicio del clínico y el CO-DCoL, así como de los cuestionarios NPI-Q y MBI-C, parece reducirse notablemente. En este sentido debemos destacar la necesidad de crear nuevas pruebas específicas para este grupo poblacional o la adaptación de estos cuestionarios a esta población para mejorar la precisión en la identificación de los síntomas. No obstante, nos encontramos ante una investigación inicial y se requiere un estudio de mayor profundidad en este campo para determinar en qué medida el nivel formativo influye en el rendimiento de las pruebas.

Por otro lado, atendiendo al concepto de DCoL, nuestro trabajo no ha encontrado relación entre la edad y el DCoL, reforzando la idea de base de anteriores estudios (y de los propios criterios del DCoL) en los que se entendía como una entidad patológica *per sé* y no únicamente como alteraciones comportamentales asociados a cambios vitales en el envejecimiento. También, con respecto a la influencia del DCoL en la funcionalidad, esta investigación, aunque inicial, sigue la línea de estudios anteriores donde la presencia de SNP se asocia a un mayor declive funcional. En nuestro caso estos resultados no sólo constatarían este declive en pacientes con Deterioro Cognitivo, donde la relación con una peor funcionalidad es evidente, sino incluso en personas cognitivamente sanas donde las AIVDs parecen verse afectadas. De nuevo este hallazgo, aunque inicial, subraya la importancia del diagnóstico precoz del DCoL. Como indicamos con anterioridad, hasta donde tenemos constancia es el primer trabajo en España que encuentra que el DCoL se relaciona con mayor declive funcional en personas cognitivamente sanas.

Con respecto al rendimiento cognitivo, los test de screening mostraron en nuestro estudio un peor rendimiento cognitivo en sujetos con DCoL frente a aquellos que no lo presentaban. A pesar de no haberse hecho un estudio en profundidad al respecto, parece que las funciones cognitivas que mayor afectación presentan son las ejecutivo-ateccionales. Estos resultados de nuevo irían en la línea de los estudios de Chan (2022), Creese (2019) y Rouse (2023) y sus colaboradores que muestran también un menor rendimiento en estas funciones en pacientes con DCoL, incluso sin presentar un DCL. En resumen, el DCoL parece estar influyendo tanto en la pérdida de rendimiento cognitivo como en la funcionalidad de los pacientes incluso en sujetos cognitivamente sanos.

A pesar de todos estos resultados mencionados, debemos tener en cuenta ciertos factores que han influido notablemente en los datos obtenidos y que no se han mencionado anteriormente, como son la reducida muestra del estudio y, sobre todo, la recogida de datos a lo largo de la pandemia por COVID-19, que ha generado importantes sesgos en la prevalencia del DCoL en nuestra muestra y probablemente haya influido en el rendimiento funcional y cognitivo de los pacientes.

Con respecto a la muestra, un reducido número de sujetos (206) puede estar afectando a la calidad psicométrica de la prueba o a su correlación con otras pruebas. La presencia de un único factor en la prueba, tras realizar el análisis factorial es, en cierta medida, obligada, ya que con una muestra reducida muchos de los ítems del cuestionario no son suficientemente representativos, no teniendo suficiente peso y obligando a unificarse en un único factor a todos ellos. Como efecto directo de ello se produce un aumento de la consistencia interna de la prueba. En el caso de poder contar con una mayor muestra, es posible que se hubieran presentado un mayor número de dominios en el cuestionario, reduciéndose en cierta medida esta consistencia interna. Por otra parte, la prevalencia de algunos síntomas puede estar siendo infrarrepresentada. Este pudiera ser el caso del dominio de percepciones anómalas o alteraciones del contenido del pensamiento (alucinaciones y delirios) en el DCoL. Si bien es cierto que es poco habitual y pocas patologías presentan este tipo de sintomatología en fases prodrómicas o preclínicas, la baja representatividad podría deberse a la falta de sujetos con este tipo de SNP. Esto provoca a su vez un bajo peso de los ítems en el test, siendo necesarios eliminarlos para que la propia prueba mantenga una adecuada consistencia y capacidad de detección. En este sentido, estudios futuros deberán aumentar la muestra poblacional, tanto de pacientes cognitivamente sanos como con deterioro cognitivo, de cara a conocer con mayor precisión las propiedades psicométricas de la prueba y su rendimiento en los diferentes grupos poblacionales.

La segunda limitación a tener en cuenta es, como se ha indicado previamente, el periodo de recogida de la muestra poblacional durante el periodo de Pandemia por COVID-19.

Tras la publicación de los criterios de la ISTAART-AA para el diagnóstico del DCoL los primeros estudios de prevalencia fueron llevados a cabo dos años después, por Mortby y cols. (2018). En ellos la prevalencia media fue del 34.1%, pero con diferencias significativas entre

los diferentes grupos, yendo desde el 27.6% en sujetos cognitivamente sanos o el 43.1% en aquellos “con riesgo” de evolucionar a DCL (con bajo rendimiento en test de cribado cognitivo) hasta el 48.9% en sujetos con DCL. En el año 2020 Pan y cols. (2021) realizaron el primer meta-análisis estudiando 11 artículos con muestras de 15.689 sujetos. Se encontró una prevalencia media del 45.5% en sujetos con DCL, 35.8% en sujetos “con riesgo” (por bajo rendimiento en las tareas cognitivas) y 17% en sujetos cognitivamente sanos. Una vez iniciada la Pandemia y hasta donde tenemos constancia, sólo se desarrolló un estudio llevado a cabo por Kianimehr y cols (2022). En él se observó una prevalencia del 50% en sujetos con DCL, mostrando un incremento respecto a estudios anteriores y desconociéndose la prevalencia en la población sana. En nuestro estudio con población del Principado de Asturias durante la Pandemia, sin embargo, la prevalencia observada fue alta, situándose entre el 45.6%, según el test CO-DCoL, y el 46.6%, utilizando el test MBI-C, siendo mayor en sujetos con deterioro cognitivo frente a los sujetos cognitivamente sanos, como se puede observar en la Tabla 10. Estos resultados se desvían notablemente de aquellos llevados a cabo por Mallo y sus colaboradores en población española donde esta era del 5.8% en sujetos cognitivamente sanos (2019) y del 14.2% en sujetos con DCL (2018), pero habiéndose tomado entre el año 2017 y 2019, en periodo prepandemia.

Tabla 10. Prevalencia del DCoL en la Muestra Total, en Sujetos Cognitivamente Sanos y en DCL

	MBI-C	CO- DCoL
Muestra total de sujetos (N=206)	45.6%	46.6%
Muestra de SCS ^a (n=117)	35.0%	33.6%
Muestra DCL ^b (n=89)	68.5%	66.3%

^a Sujetos Cognitivamente Sanos (SCS)

^b Sujetos con Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Es esperable, no obstante, un gran incremento de estos SNP en nuestra población como se ha encontrado en otros estudios que constatan esta mayor prevalencia de síntomas, por ejemplo, de ansiedad, depresión e irritabilidad entre otras alteraciones emocionales debido al mayor aislamiento, menor contacto social y mayor miedo general de la población durante este

tiempo (Bueno-Notivol et al., 2021; Zhu et al., 2023). Como indican Simonetti y cols. (2020), este incremento de síntomas ha disparado la aparición de patologías en salud mental en población cognitivamente sana, pero también ha provocado un empeoramiento en los SNP en personas con enfermedades neurodegenerativas como es el caso concreto de la Enfermedad de Alzheimer (Sánchez-García et al., 2022). En el caso concreto de población con deterioro cognitivo, encontramos datos de aumento de la depresión en un 23%, la agitación en un 36.8%, los trastornos del sueño en un 26.3%, las alteraciones del apetito en un 12.1% y, en casos de población que cumple criterios de demencia, un aumento del 75% de los delirios (Custodio et al., 2021). Por todo ello, el incremento de los SNP en nuestra población es esperable y no discrepa excesivamente de algunos estudios anteriores, que llegan incluso a prevalencias del 85.3% (Creese e Ismail, 2022; Sheikh et al., 2018). Con todo, la alta prevalencia del DCoL debido a los factores indicados imposibilita por nuestra parte valorar la prevalencia real del DCoL en el Principado de Asturias, debiendo requerirse estudios futuros que ayuden a clarificarla.

A pesar de todas las limitaciones indicadas, es de justicia indicar que ninguna de ellas invalida la utilidad y capacidad de nuestra prueba en la detección del DCoL, ya que, utilizando cuestionarios validados previamente (NPI-Q y MBI-C) y asentados en la práctica clínica, los resultados son similares. A su vez, la alta correlación de nuestra prueba con las anteriores y la similar capacidad de detección mostrada, hacen del CO-DCoL un interesante cuestionario para la valoración del DCoL en las consultas de Atención Primaria.

Conclusiones

En respuesta a los objetivos planteados en el presente estudio constataría:

Objetivo principal:

1) *Desarrollo de un test de cribado para el Deterioro Conductual Leve (DCoL):*

- Se ha construido un test de cribado de 19 ítems, el Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve (CO-DCoL) que presenta buenas capacidades psicométricas con una alta validez y fiabilidad.
- El test ha mostrado una buena sensibilidad y especificidad para la detección del Deterioro Conductual Leve.

Objetivos secundarios:

2) *Comparar la sensibilidad y especificidad del CO-DCoL respecto del MBI-C y del NPI-Q en la de detección del DCoL y comprobar si el nivel educativo del informador afecta a la validez de estas pruebas:*

- El CO-DCoL muestra una capacidad de detección del Deterioro Conductual Leve similar a los cuestionarios NPI-Q y MBI-C, siendo este más breve y sencillo en su aplicación.
- Tanto el CO-DCoL como el NPI-Q y el MBI-C muestran poca capacidad de detección en personas con niveles formativos bajos frente a niveles formativos más altos.

3) *Conocer la relación entre la edad y el DCoL y la posible influencia del DCoL en la funcionalidad y el rendimiento cognitivo:*

- El Deterioro Conductual Leve no guarda relación con la edad y los factores vitales asociados al envejecimiento.
- La presencia de Deterioro Conductual Leve se asocia a la pérdida de funcionalidad en las Actividades de la Vida Diaria (AIVD) incluso en ausencia de deterioro cognitivo.
- La presencia de Deterioro Conductual Leve se asocia a un peor rendimiento cognitivo incluso en pacientes sin deterioro cognitivo constatado.

Referencias

- Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated caregiver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(1), 36–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083113>
- Acosta-Castillo, G. I., Luisa Sosa, A., Orozco, R., & Borges, G. (2012). Síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores con demencia y su relación con la severidad de la enfermedad [Neuropsychiatric symptoms in older adults with dementia and their relationship to disease severity]. *Revista de Investigacion Clinica*, 64(4), 354–363. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4065278>
- Acosta Grajal, M.C. (2013). *Capacidad funcional en las personas mayores según el género*. [Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/4794/4/tfg-h8.pdf>
- Agüera-Ortiz, L. F., Lopez-Alvarez, J., Del Nido-Varo, L., Soria Garcia-Rosel, E., Perez-Martinez, D. A., & Ismail, Z. (2017). Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentacion de los criterios diagnosticos y de la version española de la escala MBI-C para su valoracion [Mild behavioural impairment as an antecedent of dementia: presentation of the diagnostic criteria and the Spanish version of the MBI-C scale for its evaluation]. *Revista de Neurologia*, 65(7), 327–334. <https://doi.org/10.33588/rn.6507.2017170>
- Ahn, I. S., Kim, J. H., Kim, S., Chung, J. W., Kim, H., Kang, H. S., & Kim, D. K. (2009). Impairment of instrumental activities of daily living in patients with mild cognitive impairment. *Psychiatry investigation*, 6(3), 180–184. <https://doi.org/10.4306/pi.2009.6.3.180>
- Allen, N. H. P., Gordon, S., Hope, T., & Burns, A. (1996). Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychopathological Assessment of Dementia (MOUSEPAD). *British Journal of Psychiatry*, 169(3), 293-307. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.3.293>
- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., & Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry*, 7(5), e1117-e1117. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>
- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A.-M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *British Medical Journal*, 332(7539), 455-459. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>
- Andrews, S. J., Ismail, Z., Anstey, K. J., & Mortby, M. (2018). Association of Alzheimer's genetic loci with mild behavioral impairment. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 177(8), 727-735. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32684>
- Aprahamian, I., Martinelli, J. E., Neri, A. L., & Yassuda, M. S. (2009). The Clock Drawing Test A review of its accuracy in screening for dementia. *Dementia e &*

- Neuropsychologia*, 3(2), 74-80. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30200002>
- Babulal, G. M., Ghoshal, N., Head, D., Vernon, E. K., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Morris, J. C., & Roe, C. M. (2016). Mood Changes in Cognitively Normal Older Adults are Linked to Alzheimer Disease Biomarker Levels. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(11), 1095-1104. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.04.004>
- Ballard, C., Aarsland, D., Francis, P., & Corbett, A. (2013). Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs and Aging*, 30(8), 603–611. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0092-x>
- Ballard, C., Day, S., Sharp, S., Wing, G., & Sorensen, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *International Review of Psychiatry*, 20(4), 396–404. <https://doi.org/10.1080/09540260802099968>
- Banks, S. J., Raman, R., He, F., Salmon, D. P., Ferris, S., Aisen, P., & Cummings, J. (2014). The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(3), 509–516. <https://doi.org/10.1159/000357775>
- Barua, A., Ghosh, M. K., Kar, N., & Basilio, M. A. (2011). Prevalence of depressive disorders in the elderly. *Annals of Saudi Medicine*, 31(6), 620–624. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.87100>
- Baschi, R., Restivo, V., Nicoletti, A., Cicero, C. E., Luca, A., Recca, D., Zappia, M., & Monastero, R. (2019). Mild Behavioral Impairment in Parkinson's Disease: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study (PACOS). *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(4), 1603-1610. <https://doi.org/10.3233/JAD-181117>
- Bateman, D. R., Gill, S., Hu, S., Foster, E. D., Ruthirakuhan, M. T., Sellek, A. F., Mortby, M. E., Matušková, V., Ng, K. P., Tarawneh, R. M., Freund-Levi, Y., Kumar, S., Gauthier, S., Rosenberg, P. B., Ferreira de Oliveira, F., Devanand, D. P., Ballard, C., Ismail, Z. (2020). Agitation and impulsivity in mid and late life as possible risk markers for incident dementia. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12016>
- Bertolucci, P. H., Brucki, S. M., Campacci, S. R., & Juliano, Y. (1994). O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 52(1), 1–7.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J. M., Peña-Casanova, J. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00055-0](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00055-0)
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1988). Blessed-Roth Dementia Scale (DS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 705–708.

- Boada, M., Cejudo, J. C., Tàrraga, L., López, O. L., & Kaufer, D. (2002). Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurología*, *17*(6), 317–323. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-16385>
- Brodaty, H., & Moore, C. M. (1997). The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*(6), 619–627.
- Brunet, H. E., Cummings, J. L., Banks, S. J., & Miller, J. B. (2020). Awareness of Psychiatric Symptoms in a Mixed Clinical Sample of Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *33*(3), 124–134. <https://doi.org/10.1177/0891988719868311>
- Bryant, C., Jackson, H., & Ames, D. (2008). The prevalence of anxiety in older adults: methodological issues and a review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, *109*(3), 233–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.11.008>
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabàrbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *21*(1), 100196. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Burhanullah, M. H., Tschanz, J. T., Peters, M. E., Leoutsakos, J. M., Matyi, J., Lyketsos, C. G., Nowrangi, M. A., & Rosenberg, P. B. (2020). Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Cognitive Decline in Clinically Normal Older Adults: The Cache County Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *28*(1), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.03.023>
- Calderón Garrido, C., Navarro González, D., Lorenzo Seva, U., & Ferrando Piera, P. J. (2019). Multidimensional or essentially unidimensional? A multi-faceted factor-analytic approach for assessing the dimensionality of tests and items. *Psicothema*, *31*(4), 450–457. <https://doi.org/10.7334/psicothema2019.153>
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*, *28*(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010>
- Cassidy, C. M., Therriault, J., Pascoal, T. A., Cheung, V., Savard, M., Tuominen, L., Chamoun, M., McCall, A., Celebi, S., Lussier, F., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Weinshenker, D., Tardif, C., Ismail, Z., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2022). Association of locus coeruleus integrity with Braak stage and neuropsychiatric symptom severity in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, *47*(5), 1128–1136. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01293-6>
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, *3*, 73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>

- Chan, C. K., Pettigrew, C., Soldan, A., Zhu, Y., Wang, M.-C., Albert, M., & Rosenberg, P. B. (2022). Association Between Late-Life Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Decline in Relation to White Matter Hyperintensities and Amyloid Burden. *Journal of Alzheimer's Disease*, *86*(3), 1415-1426. <https://doi.org/10.3233/JAD-215267>
- Chen, T. H., Yeh, Y. C., Huang, M. F., Chen, H. M., Lee, J. I., & Chen, C. S. (2022). Validation and Comparison of the Informant-Rated and Self-Rated Versions of the Mild Behavioral Impairment Checklist. *Journal of Alzheimer's Disease*, *90*(3), 1203–1213. <https://doi.org/10.3233/JAD-220006>
- Cieslak, A., Smith, E. E., Lysack, J., & Ismail, Z. (2018). Case series of mild behavioral impairment: toward an understanding of the early stages of neurodegenerative diseases affecting behavior and cognition. *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 273–280. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001855>
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsivos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., & Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>
- Creese, B., & Ismail, Z. (2022). Mild behavioral impairment: Measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, *14*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00949-7>
- Creese, B., Arathimos, R., Brooker, H., Aarsland, D., Corbett, A., Lewis, C., Ballard, C., & Ismail, Z. (2021). Genetic risk for Alzheimer's disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *13*(1). <https://doi.org/10.1002/dad2.12164>
- Creese, B., Brooker, H., Ismail, Z., Wesnes, K. A., Hampshire, A., Khan, Z., Megalogeni, M., Corbett, A., Aarsland, D., & Ballard, C. (2019). Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(8), 823-834. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.215>
- Creese, B., Griffiths, A., Brooker, H., Corbett, A., Aarsland, D., Ballard, C., & Ismail, Z. (2020). Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *International Psychogeriatrics*, *32*(6), 705-717. <https://doi.org/10.1017/S1041610219001200>
- Cummings J. (2021). The Role of Neuropsychiatric Symptoms in Research Diagnostic Criteria for Neurodegenerative Diseases. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *29*(4), 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.011>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>

- Custodio, N., Castro-Suárez, S., Montesinos, R., Failoc-Rojas, V. E., Cruz Del Castillo, R., & Herrera-Perez, E. (2021). Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease During SARS-COV-2 Pandemic in Peru. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 36. <https://doi.org/10.1177/15333175211039089>
- De Vugt, M. E., Riedijk, S. R., Aalten, P., Tibben, A., Van Swieten, J. C., & Verhey, F. R. J. (2006). Impact of Behavioural Problems on Spousal Caregivers: A Comparison between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(1), 35-41. <https://doi.org/10.1159/000093102>
- del Ser Quijano, T., Sánchez Sánchez, F., García de Yébenes, M. J., Otero Puime, A., Zunzunegui, M. V., & Muñoz, D. G. (2004). Versión española del Test de los 7 Minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología*, 19(7), 344–358.
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*, 44(3), 837-845.
- Desmarais, P., Lanctôt, K. L., Masellis, M., Black, S. E., & Herrmann, N. (2018). Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 197-207. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001260>
- Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Zoller, A. S., Rudel, R. K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., Hyman, B. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Rentz, D. M. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1642–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.02.007>
- Donovan, N. J., Locascio, J. J., Marshall, G. A., Gatchel, J., Hanseeuw, B. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A. & Sperling, R. A. (2018). Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. *American Journal of Psychiatry*, 175(6), 530-537. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040442>
- Donovan, N. J., Wadsworth, L. P., Lorius, N., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2014). Regional Cortical Thinning Predicts Worsening Apathy and Hallucinations Across the Alzheimer Disease Spectrum. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1168-1179. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.03.006>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614-629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)

- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621–1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>
- Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., Tekin, S., Lane, R., & Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, *62*(7), 1199–1201. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000118301.92105.ee>
- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Moreno-Ramos, T., & Matías-Guiu, J. (2015). Demencia frontotemporal variante conductual: Biomarcadores, una aproximación a la enfermedad. *Neurología*, *30*(1), 50-61. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.03.002>
- Ferrando, P. J., & Lorenzo-Seva, U. (2017). Program FACTOR at 10: Origins, development and future directions. *Psicothema*, *29*(2), 236–240. <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.304>
- Ferrando, P. J., Lorenzo-Seva, U., Hernández-Dorado, A., & Muñiz, J. (2022). Decalogue for the factor analysis of test items. *Psicothema*, *34*(1), 1-7. <https://doi:10.7334/psicothema2021.456>
- Ferrín, M. T., González, L.F., & Mejjide-Míguez, H. (2011). Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clínica*, *72*(1), 11-16. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4098178.pdf>
- Fischer, C. E., & Agüera-Ortiz, L. (2018). Psychosis and dementia: Risk factor, prodrome, or cause? *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 209-219. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000874>
- Fischer, C. E., Ismail, Z., & Schweizer, T. A. (2012a). Impact of neuropsychiatric symptoms on caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, *2*(3), 269–277. <https://doi.org/10.2217/nmt.12.19>
- Fischer, C. E., Ismail, Z., & Schweizer, T. A. (2012b). Delusions increase functional impairment in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *33*(6), 393–399. <https://doi.org/10.1159/000339954>
- Fiske, A., Wetherell, J. L., & Gatz, M. (2009). Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology*, *5*, 363–389. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621>
- 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.
- Fonseca, L. M., Mattar, G. P., Haddad, G. G., Burduli, E., McPherson, S. M., Guilhoto, L. M. de F. F., Yassuda, M. S., Busatto, G. F., Bottino, C. M. de C., Hoexter, M. Q., & Chaytor, N. S. (2021). Neuropsychiatric Symptoms of Alzheimer's Disease in Down Syndrome and Its Impact on Caregiver Distress. *Journal of Alzheimer's Disease*, *81*(1), 137-154. <https://doi.org/10.3233/JAD-201009>

- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K. I., & Delis, D. C. (1994). *Clock drawing: A neuropsychological analysis*. Oxford University Press
- Fujishiro, H., Iritani, S., Hattori, M., Sekiguchi, H., Matsunaga, S., Habuchi, C., Torii, Y., Umeda, K., Ozaki, N., Yoshida, M., & Fujita, K. (2015). Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation: Atypical AD with delusional jealousy. *Psychogeriatrics, 15*(3), 198-203. <https://doi.org/10.1111/psyg.12105>
- Gallagher, D., Coen, R., Kilroy, D., Belinski, K., Bruce, I., Coakley, D., Walsh, B., Cunningham, C., & Lawlor, B. A. (2011). Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 26*(2), 166-172. <https://doi.org/10.1002/gps.2509>
- Gatchel, J. R., Rabin, J. S., Buckley, R. F., Locascio, J. J., Quiroz, Y. T., Yang, H.-S., Vannini, P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Properzi, M., Donovan, N. J., Blacker, D., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2019). Longitudinal Association of Depression Symptoms with Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Network Open, 2*(8), e198964. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8964>
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Rocca, W. A. (2008). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Normal Cognitive Aging: Population-Based Study. *Archives of General Psychiatry, 65*(10), 1193. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193>
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Sochor, O., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., & Rocca, W. A. (2014). Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *American Journal of Psychiatry, 171*(5), 572-581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821>
- Gené-Badia, J., Comice, P., Belchín, A., Erdozain, M. Á., Cáliz, L., Torres, S., & Rodríguez, R. (2020). Perfiles de soledad y aislamiento social en población urbana. *Atención Primaria, 52*(4), 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.012>
- Ghahremani, M., Wang, M., Chen, H.-Y., Zetterberg, H., Smith, E., & Ismail, Z. (2023). Plasma Phosphorylated Tau at Threonine 181 and Neuropsychiatric Symptoms in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease. *Neurology, 100*(7), e683-e693. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201517>
- Gill, S., Mouches, P., Hu, S., Rajashekar, D., MacMaster, F. P., Smith, E. E., Forkert, N. D., & Ismail, Z. (2020). Using Machine Learning to Predict Dementia from Neuropsychiatric Symptom and Neuroimaging Data. *Journal of Alzheimer's Disease, 75*(1), 277-288. <https://doi.org/10.3233/JAD-191169>
- Gill, S., Wang, M., Mouches, P., Rajashekar, D., Sajobi, T., MacMaster, F. P., Smith, E. E., Forkert, N. D., & Ismail, Z. (2021). Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 36*(9), 1398-1406. <https://doi.org/10.1002/gps.5540>

- Gómez-Benito, J., Hidalgo, M. D., & Zumbo, B. D. (2013). Effectiveness of combining statistical tests and effect sizes when using logistic discriminant function regression to detect differential item functioning for polytomous items. *Educational and Psychological Measurement, 73*(5), 875–897. <https://doi.org/10.1177/0013164413492419>
- González Palau, F., Buonanotte, F., & Cáceres, M. M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: Avances en torno al constructo. *Neurología Argentina, 7*(1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.08.004>
- Gosselin, P., Guan, D. X., Chen, H.-Y., Pichora-Fuller, M. K., Phillips, N., Faris, P., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2022). The Relationship Between Hearing and Mild Behavioral Impairment and the Influence of Sex: A Study of Older Adults Without Dementia from the COMPASS-ND Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports, 6*(1), 57-66. <https://doi.org/10.3233/ADR-210045>
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology, 38*(6), 900. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.6.900>
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology, 54*(4), 827-832. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.4.827>
- Hanseeuw, B. J., Jonas, V., Jackson, J., Betensky, R. A., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Donovan, N. J. (2020). Association of anxiety with subcortical amyloidosis in cognitively normal older adults. *Molecular Psychiatry, 25*(10), 2599-2607. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0214-2>
- Heinik, J., Reider-Groswasser, I. I., Solomesh, I., Segev, Y., & Bleich, A. (2000). Clock drawing test: Correlation with linear measurements of CT studies in demented patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 15*(12), 1130-1137. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200012\)15:12<1130::AID-GPS259>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200012)15:12<1130::AID-GPS259>3.0.CO;2-N)
- Hope, T., & Fairburn, C. G. (1992). The Present Behavioural Examination (PBE): The development of an interview to measure current behavioural abnormalities. *Psychological Medicine, 22*(1), 223-230. <https://doi.org/10.1017/S0033291700032888>
- Hu, S., Patten, S. B., Charlton, A., Fischer, K., Fick, G., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2021). Associations of neuropsychiatric symptoms with cognitive impairment: The utility of the mild behavioral impairment checklist and the neuropsychiatric interview questionnaire in a cognitive neurology clinic population. *Alzheimer's and Dementia, 17*(S6). <https://doi.org/10.1002/alz.056624>
- Hu, S., Patten, S., Charlton, A., Fischer, K., Fick, G., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2023). Validating the Mild Behavioral Impairment Checklist in a Cognitive Clinic: Comparisons with the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 36*(2), 107-120. <https://doi.org/10.1177/08919887221093353>
- Hurtado-Pomares, M., Juárez-Leal, I., Company-Devesa, V., Sánchez-Pérez, A., Peral-Gómez, P., Espinosa-Sempere, C., Valera-Gran, D., & Navarrete-Muñoz, E.-M.

- (2022). Psychometric properties of the Spanish version of the Frontal Assessment Battery (FAB-E) and normative values in a representative adult population sample. *Neurología (English Edition)*, S2173580822001134. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.09.004>
- Ismail, Z., & Mortby, M. E. (2016). Cognitive and Neuropsychiatric Screening Tests in Older Adults. En H. Chiu & K. Shulman (Eds.), *Mental Health and Illness of the Elderly* (pp. 1-26). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-0370-7_16-1
- Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., Gauthier, S., Geda, Y. E., Herrmann, N., Kanji, J., Lanctôt, K. L., Miller, D. S., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Rosenberg, P. B., Smith, E. E., Smith, G. S., Sultzer, D. L. & Lyketsos, C. (2017a). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(3), 929–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>
- Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C. E., Hogan, D. B., Millikin, C. P., Schweizer, T., Mortby, M. E., Smith, E. E., Patten, S. B., & Fiest, K. M. (2017b). Prevalence of Depression in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(1), 58. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3162>
- Ismail, Z., Gatchel, J., Bateman, D. R., Barcelos-Ferreira, R., Cantillon, M., Jaeger, J., Donovan, N. J., & Mortby, M. E. (2018). Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: Exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 185-196. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001880>
- Ismail, Z., McGirr, A., Gill, S., Hu, S., Forkert, N. D., & Smith, E. E. (2021). Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(1), 459-469. <https://doi.org/10.3233/JAD-201184>
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D. & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's and 12(2)*, 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>
- Jekel, K., Damian, M., Wattmo, C., Hausner, L., Bullock, R., Connelly, P. J., Dubois, B., Eriksdotter, M., Ewers, M., Graessel, E., Kramerger, M. G., Law, E., Mecocci, P., Molinuevo, J. L., Nygård, L., Olde-Rikkert, M. G., Orgogozo, J. M., Pasquier, F., Peres, K., Salmon, E., ... Frölich, L. (2015). Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0099-0>
- Jiang, F., Cheng, C., Huang, J., Chen, Q., & Le, W. (2022). Mild Behavioral Impairment: An Early Sign and Predictor of Alzheimer's Disease Dementia. *Current Alzheimer Research*, 19(6), 407-419. <https://doi.org/10.2174/1567205019666220805114528>
- Jin Yoon, E., Ismail, Z., Kathol, I., Kibreab, M., Hammer, T., Lang, S., Ramezani, M., Auclair-Ouellet, N., Sarna, J. R., Martino, D., Furtado, S., & Monchi, O. (2021).

- Patterns of brain activity during a set-shifting task linked to mild behavioral impairment in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 30, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102590>
- Johansson, M., Stomrud, E., Insel, P. S., Leuzy, A., Johansson, P. M., Smith, R., Ismail, Z., Janelidze, S., Palmqvist, S., Van Westen, D., Mattsson-Carlsson, N., & Hansson, O. (2021). Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, 11(1), 76. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01206-z>
- Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., van Westen, D., Mattsson, N., & Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 85, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.008>
- Julayanont, P., Tangwongchai, S., Hemrungronj, S., Tunvirachaisakul, C., Phanthumchinda, K., Hongsawat, J., Suwichanarakul, P., Thanasirorat, S., & Nasreddine, Z. S. (2015). The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(12), 2550-2554. <https://doi.org/10.1111/jgs.13820>
- Kan, C. N., Cano, J., Zhao, X., Ismail, Z., Chen, C. L.-H., & Xu, X. (2022). Prevalence, Clinical Correlates, Cognitive Trajectories, and Dementia Risk Associated With Mild Behavioral Impairment in Asians. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3). <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14105>
- Karttunen, K., Karppi, P., Hiltunen, A., Vanhanen, M., Välimäki, T., Martikainen, J., Valtonen, H., Sivenius, J., Soinen, H., Hartikainen, S., Suhonen, J., & Pirttilä, T. (2011). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(5), 473–482. <https://doi.org/10.1002/gps.2550>
- Kianimehr, G., Fatehi, F., & Noroozian, M. (2022). Prevalence of mild behavioral impairment in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Belgica*, 122(6), 1493-1497. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01724-z>
- Kiely, K. M., Mortby, M. E., & Anstey, K. J. (2018a). Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 261-272. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001120>
- Köhler, S., Allardyce, J., Verhey, F. R., McKeith, I. G., Matthews, F., Brayne, C., & Savva, G. M. (2013). Cognitive decline and dementia risk in older adults with psychotic symptoms: a prospective cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.10.010>
- Krell-Roesch, J., Lowe, V. J., Neureiter, J., Pink, A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Vemuri, P., Stokin, G. B., Christianson, T. J., Jack, C. R., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Kremers, W. K., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2018). Depressive and anxiety symptoms and cortical amyloid deposition among cognitively normal elderly persons: The Mayo Clinic Study of Aging. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 245-251. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002368>

- Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Francis, P. T., Geda, Y. E., Ismail, Z., Marshall, G. A., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Padala, P. R., Politis, A. M., Rosenberg, P. B., Siegel, E., Sultzer, D. L., & Abraham, E. H. (2017b). Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), 84-100. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.008>
- Lanctôt, K. L., Amatniek, J., Ancoli-Israel, S., Arnold, S. E., Ballard, C., Cohen-Mansfield, J., Ismail, Z., Lyketsos, C., Miller, D. S., Musiek, E., Osorio, R. S., Rosenberg, P. B., Satlin, A., Steffens, D., Tariot, P., Bain, L. J., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Jurgens, H., & Boot, B. (2017a). Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's and Dementia*, 3(3), 440–449. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.07.001>
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., & Jagust, W. J. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230–238. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179–186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_1.179
- Leoutsakos, J. M., Forrester, S. N., Lyketsos, C. G., & Smith, G. S. (2015). Latent Classes of Neuropsychiatric Symptoms in NACC Controls and Conversion to Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(2), 483–493. <https://doi.org/10.3233/JAD-150421>
- Leuzy, A., Smith, R., Ossenkoppele, R., Santillo, A., Borroni, E., Klein, G., Ohlsson, T., Jögi, J., Palmqvist, S., Mattsson-Carlgren, N., Strandberg, O., Stomrud, E., & Hansson, O. (2020). Diagnostic Performance of RO948 F 18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA Neurology*, 77(8), 955. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0989>
- Lindau, M., Almkvist, O., Kushi, J., Boone, K., Johansson, S. E., Wahlund, L. O., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2000). First Symptoms – Frontotemporal Dementia versus Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11(5), 286-293. <https://doi.org/10.1159/000017251>
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J. L., de la Cámara, C., Ventura, T., Morales Asín, F., Fernando Pascual, L., Montañés, J. A., & Aznar, S. (1999). Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Medicina Clínica*, 112(20), 767–774. <https://www.elsevier.es/en/linksolver/ft/ivp/0025-7753/112/767>
- Lorenzo-Seva, U., & Ferrando, P. J. (2013). FACTOR 9.2: A Comprehensive Program for Fitting Exploratory and Semiconfirmatory Factor Analysis and IRT Models. *Applied Psychological Measurement*, 37(6), 497–498. <https://doi.org/10.1177/0146621613487794>

- Lorenzo-Seva, U., & Ferrando, P. J. (2021). MSA: the forgotten index for identifying inappropriate items before computing exploratory item factor analysis. *Methodology*, 17(4), 296-306. <https://doi.org/10.5964/meth.7185>
- Lussier, F. Z., Pascoal, T. A., Chamoun, M., Therriault, J., Tissot, C., Savard, M., Kang, M. S., Mathotaarachchi, S., Benedet, A. L., Parsons, M., Qureshi, M. N. I., Thomas, É. M., Shin, M., Dion, L., Massarweh, G., Soucy, J., Tsai, I., Vitali, P., Ismail, Z., ... Gauthier, S. (2020). Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimer's and Dementia*, 16(1), 192-199. <https://doi.org/10.1002/alz.12007>
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 288(12), 1475. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1475>
- Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2018). Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(1), 83–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-180131>
- Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2019). Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 31(2), 231–239. <https://doi.org/10.1017/S1041610218000698>
- Martínez De La Iglesia, J., Onís Vilches, M. C., Dueñas Herrero, R., Aguado Taberné, C., Albert Colomer, C., & Arias Blanco, M. C. (2005). Abreviar lo breve. Aproximación a versiones ultracortas del cuestionario de Yesavage para el cribado de la depresión. *Atención Primaria*, 35(1), 14-21. <https://doi.org/10.1157/13071040>
- Martínez-de la Iglesia, J., Onís-Vilches, M.C., Dueñas-Herrero, R., Aguado-Taberné, C., Albert-Colomer, C., & Luque-Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado para el cribado de depresión en mayores de 65 años. Adaptación y validación. *Revista de Medicina Familiar y Comunitaria*, 12, 620-630.
- Masters, M. C., Morris, J. C., & Roe, C. M. (2015). "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease: a longitudinal analysis. *Neurology*, 84(6), 617–622. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001238>
- Matsuoka, T., Ueno, D., Ismail, Z., Rubinstein, E., Uchida, H., Mimura, M., & Narumoto, J. (2021a). Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(3), 1221-1231. <https://doi.org/10.3233/JAD-210628>
- Mattsson, N., Cullen, N. C., Andreasson, U., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2019). Association Between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 76(7), 791. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0765>

- Matuskova, V., Ismail, Z., Nikolai, T., Markova, H., Cechova, K., Nedelska, Z., Laczó, J., Wang, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2021). Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 643271. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>
- McGirr, A., Nathan, S., Ghahremani, M., Gill, S., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2022). Progression to Dementia or Reversion to Normal Cognition in Mild Cognitive Impairment as a Function of Late-Onset Neuropsychiatric Symptoms. *Neurology*, *98*(21), e2132-e2139. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200256>
- 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>
- 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), 939-939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, *46*(1), 130-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.130>
- Mendonça, A., Ribeiro, F., Guerreiro, M., & Garcia, C. (2004). Frontotemporal mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *6*(1), 1-9. <https://doi.org/10.3233/JAD-2004-6101>
- Meulen, E. F., Schmand, B., van Campen, J. P., de Koning, S. J., Ponds, R. W., Scheltens, P., & Verhey, F. R. (2004). The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(5), 700-705. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.021055>
- Miao, R., Chen, H.-Y., Gill, S., Naude, J., Smith, E. E., Ismail, Z., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment – Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *35*(3), 434-441. <https://doi.org/10.1177/08919887211016068>
- Miller, R. J., Snowdon, J., & Vaughan, R. (1995). The Use of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in the Assessment of Behavioral Disorders in Nursing Homes. *Journal of the American Geriatrics Society*, *43*(5), 546-549. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb06104.x>
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type: A

- Prospective Cohort Study. *Archives of Neurology*, 61(8). <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1290>
- Monastero, R., Di Fiore, P., Ventimiglia, G. D., Camarda, R., & Camarda, C. (2013a). The neuropsychiatric profile of Parkinson's disease subjects with and without mild cognitive impairment. *Journal of Neural Transmission*, 120(4), 607-611. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0988-y>
- Moon, B., Kim, S., Park, Y. H., Lim, J.-S., Youn, Y. C., Kim, S., & Jang, J.-W. (2017). Depressive Symptoms are Associated with Progression to Dementia in Patients with Amyloid-Positive Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 1255-1264. <https://doi.org/10.3233/JAD-170225>
- Moon, Y., Kim, H., Ok Kim, J., & Han, S.-H. (2014). Vascular factors are associated with the severity of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, 124(7), 512-517. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.856902>
- Mortby, M. E., Ismail, Z., & Anstey, K. J. (2018). Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 221-232. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001909>
- Nagata, T., Kobayashi, N., Shinagawa, S., Yamada, H., Kondo, K., & Nakayama, K. (2014). Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Journal of Neural Transmission*, 121(4), 433-441. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1121-y>
- Naude, J. P., Gill, S., Hu, S., McGirr, A., Forkert, N. D., Monchi, O., Stys, P. K., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2020). Plasma Neurofilament Light: A Marker of Neurodegeneration in Mild Behavioral Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(3), 1017-1027. <https://doi.org/10.3233/JAD-200011>
- Ng, K. P., Chiew, H., Rosa-Neto, P., Kandiah, N., Ismail, Z., & Gauthier, S. (2021). Associations of AT(N) biomarkers with neuropsychiatric symptoms in preclinical Alzheimer's disease and cognitively unimpaired individuals. *Translational Neurodegeneration*, 10(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00236-3>
- Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Chung, C.-O., Benedet, A. L., Shin, M., Kang, M. S., Li, X., Ba, M., Kandiah, N., Rosa-Neto, P., Gauthier, S., & For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Neuropsychiatric symptoms predict hypometabolism in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 88(19), 1814-1821. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003916>
- Nowrangi, M. A., Lyketsos, C. G., & Rosenberg, P. B. (2015). Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research and Therapy*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0096-3>
- Ojeda Del Pozo, N., Del Pino Sáez, R., Ibarretxe Bilbao, N., Schretlen, D. J., & Peña Lasa, J. (2016). Test de evaluación cognitiva de Montreal: Normalización y estandarización de la prueba en población española. *Revista de Neurología*, 63(11), 488. <https://doi.org/10.33588/rn.6311.2016241>

- Okura, T., Plassman, B. L., Steffens, D. C., Llewellyn, D. J., Potter, G. G., & Langa, K. M. (2010). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Functional Limitations in Older Adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 330-337. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02680.x>
- Organización Mundial de la Salud (1992). *Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10)*. WHO.
- Orso, B., Mattei, C., Arnaldi, D., Massa, F., Serafini, G., Plantone, D., Doglione, E., Grafman, J., Nobili, F., & Pardini, M. (2020). Clinical and MRI Predictors of Conversion from Mild Behavioural Impairment to Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 755-763. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.12.007>
- Ortega-Orcos, R., Salinero-Fort, M. A., Khajoui, A. K., Aparicio, S.V., & de Dios del Valle, R. (2007). Validación de la versión española de 5 y 15 ítems de la Escala de Depresión Geriátrica en personas mayores en Atención. *Revista Clínica Española*, 207(11), 559-562. <https://doi.org/10.1157/13111585>
- Pan, Y., Shea, Y., Ismail, Z., Mak, H. K., Chiu, P. K., Chu, L., & Song, Y. (2022). Prevalence of mild behavioural impairment domains: A meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 22(1), 84-98. <https://doi.org/10.1111/psyg.12782>
- Pan, Y., Shea, Y., Li, S., Chen, R., Mak, H. K., Chiu, P. K., Chu, L., & Song, Y. (2021). Prevalence of mild behavioural impairment: A systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 21(1), 100-111. <https://doi.org/10.1111/psyg.12636>
- Peters, M. E., Rosenberg, P. B., Steinberg, M., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Hayden, K. M., Breitner, J., Tschanz, J. T., & Lyketsos, C. G. (2013). Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Progression from CIND to Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1116-1124. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.049>
- Peters, M. E., Rosenberg, P. B., Steinberg, M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Hayden, K. M., Breitner, J. C. S., & Lyketsos, C. G. (2012). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in CIND and Its Subtypes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(5), 416-424. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318211057d>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(S1), 65-69. <https://doi.org/10.1017/S1041610297004717>
- 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. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Pink, A., Stokin, G. B., Bartley, M. M., Roberts, R. O., Sochor, O., Machulda, M. M., Krell-Roesch, J., Knopman, D. S., Acosta, J. I., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Mielke, M. M., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2015). Neuropsychiatric symptoms, APOE ε4, and the risk of incident dementia: a population-based study. *Neurology*, 84(9), 935-943. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001307>

- Ramezani, M., Ruskey, J. A., Martens, K., Kibreab, M., Javer, Z., Kathol, I., Hammer, T., Cheetham, J., Leveille, E., Martino, D., Sarna, J. R., Gan-Or, Z., Pfeffer, G., Ismail, Z., & Monchi, O. (2021). Association Between BDNF Val66Met Polymorphism and Mild Behavioral Impairment in Patients with Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology, 11*, 587992. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.587992>
- Rohrer, J. D., Woollacott, I. O. C., Dick, K. M., Brotherhood, E., Gordon, E., Fellows, A., Toombs, J., Drueyeh, R., Cardoso, M. J., Ourselin, S., Nicholas, J. M., Norgren, N., Mead, S., Andreasson, U., Blennow, K., Schott, J. M., Fox, N. C., Warren, J. D., & Zetterberg, H. (2016). Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology, 87*(13), 1329-1336. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003154>
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(7), 685–695. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006>.
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Molecular Aspects of Medicine, 43-44*, 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.005>
- Rouse, H. J., Small, B. J., Schinka, J. A., Loewenstein, D. A., Duara, R., & Potter, H. (2021). Mild behavioral impairment as a predictor of cognitive functioning in older adults. *International Psychogeriatrics, 33*(3), 285-293. <https://doi.org/10.1017/S1041610220000678>
- Ruthirakuhan, M., Ismail, Z., Herrmann, N., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2022). Mild behavioral impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: A clinicopathological study. *Alzheimer's and Dementia, 18*(11), 2199-2208. <https://doi.org/10.1002/alz.12519>
- Saari, T., Smith, E. E., & Ismail, Z. (2022). Network analysis of impulse dyscontrol in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *International Psychogeriatrics, 34*(6), 553-562. <https://doi.org/10.1017/S1041610220004123>
- Sánchez-García, M., Rodríguez-Del Rey, T., Pérez-Sáez, E., & Gay-Puente, F. J. (2022). Síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia relacionados con el confinamiento por la pandemia de la COVID-19. Revisión sistemática exploratoria. *Revista de Neurología, 74*(3), 83–92. <https://doi.org/10.33588/rn.7403.2021356>
- Sanz-Blasco, R., Ruiz-Sánchez De León, J. M., Ávila-Villanueva, M., Valentí-Soler, M., Gómez-Ramírez, J., & Fernández-Blázquez, M. A. (2022). Transition from mild cognitive impairment to normal cognition: Determining the predictors of reversion with multi-state Markov models. *Alzheimer's and Dementia, 18*(6), 1177-1185. <https://doi.org/10.1002/alz.12448>
- Savulich, G., O'Brien, J. T., & Sahakian, B. J. (2020). Are neuropsychiatric symptoms modifiable risk factors for cognitive decline in Alzheimer's disease and vascular dementia? *The British Journal of Psychiatry, 216*(1), 1-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.98>

- Schramm, U., Berger, G., Müller, R., Kratzsch, T., Peters, J., & Frölich, L. (2002). Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(3), 254-260. <https://doi.org/10.1002/gps.585>
- Sheikh, F., Ismail, Z., Mortby, M. E., Barber, P., Cieslak, A., Fischer, K., Granger, R., Hogan, D. B., Mackie, A., Maxwell, C. J., Menon, B., Mueller, P., Patry, D., Pearson, D., Quickfall, J., Sajobi, T., Tse, E., Wang, M., & Smith, E. E. (2018). Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 233–244. <https://doi.org/10.1017/S104161021700151X>
- Sherman, C., Liu, C. S., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2018). Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 177-184. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000527>
- Shimada, H., Doi, T., Lee, S., & Makizako, H. (2019). Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A 4-year longitudinal study. *Alzheimer's Research and Therapy*, *11*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0480-5>
- Shu, J., Qiang, Q., Yan, Y., Wen, Y., Ren, Y., Wei, W., & Zhang, L. (2021). Distinct Patterns of Brain Atrophy associated with Mild Behavioral Impairment in Cognitively Normal Elderly Adults. *International Journal of Medical Sciences*, *18*(13), 2950-2956. <https://doi.org/10.7150/ijms.60810>
- Silagi, M. L., Romero, V. U., Mansur, L. L., & Radanovic, M. (2014). Inference comprehension during reading: Influence of age and education in normal adults. *CoDAS*, *26*(5), 407-414. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20142013058>
- Simonetti, A., Pais, C., Jones, M., Cipriani, M. C., Janiri, D., Monti, L., Landi, F., Bernabei, R., Liperoti, R., & Sani, G. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Elderly with Dementia During COVID-19 Pandemic: Definition, Treatment, and Future Directions. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 579842. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.579842>
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Smith, E. E., Crites, S., Wang, M., Charlton, A., Zwiers, A., Sekhon, R., Sajobi, T., Camicioli, R., McCreary, C. R., Frayne, R., & Ismail, Z. (2021). Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated With Emotional Dysregulation, Impulse Dyscontrol, and Apathy. *Journal of the American Heart Association*, *10*(22), e022089. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022089>
- Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D., & Pendlebury, W. W. (1998). A 7 Minute Neurocognitive Screening Battery Highly Sensitive to Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, *55*(3), 349. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.3.349>

- Soo, S. A., Ng, K. P., Wong, F., Saffari, S. E., Yatawara, C., Ismail, Z., & Kandiah, N. (2021a). The Association Between Diabetes Mellitus and Mild Behavioral Impairment Among Mild Cognitive Impairment: Findings from Singapore. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(1), 411-420. <https://doi.org/10.3233/JAD-210037>
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Welsh-Bohmer, K. A., Norton, M. C., Breitner, J. C., Steffens, D. C., & Tschanz, J. T. (2008). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 170-177. <https://doi.org/10.1002/gps.1858>
- Steinberg, M., Tschanz, J. T., Corcoran, C., Steffens, D. C., Norton, M. C., Lyketsos, C. G., & Breitner, J. C. S. (2004). The persistence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(1), 19-26. <https://doi.org/10.1002/gps.1025>
- Sultzer, D. L., Levin, H. S., Mahler, M. E., High, W. M., & Cummings, J. L. (1992). Assessment of Cognitive, Psychiatric, and Behavioral Disturbances in Patients with Dementia: The Neurobehavioral Rating Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(6), 549-555. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02101.x>
- Sun, Y., Xu, W., Chen, K.-L., Shen, X.-N., Tan, L., Yu, J.-T., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). Mild behavioral impairment correlates of cognitive impairments in older adults without dementia: Mediation by amyloid pathology. *Translational Psychiatry*, 11(1), 577. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01675-2>
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004). Executive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 61(4), 556. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.556>
- Tapiainen, V., Hartikainen, S., Taipale, H., Tiihonen, J., & Tolppanen, A.-M. (2017). Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: A nationwide nested case-control study. *European Psychiatry*, 43, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.486>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., & Lyketsos, C. (2008). Mild behavioral impairment: A prodromal stage of dementia. *Dementia and Neuropsychologia*, 2(4), 256-260. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20400004>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Heisecke, S. L., Martelli, M. I., Feldman, M. L., Sánchez, V., García, V. A., Tufro, G., Castro, D. M., Leguizamón, P. P., Guelar, V., Ruotolo, E., Zegarra, C., & Dillon, C. (2018). Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(1), 227-238. <https://doi.org/10.3233/JAD-170632>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Krupitzki, H., Sarasola, D. R., Serrano, C. M., Loñ, L., & Lyketsos, C. G. (2009). Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study of 358 Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), 584-592. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04181>

- Tariot, P. N., Mack, J. L., Patterson, M. B., Edland, S. D., Weiner, M. F., Fillenbaum, G., et al. (1995). The behavior rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 152(9), 1349-1357. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1349>
- Teng, E., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(4), 253-259. <https://doi.org/10.1159/000107100>.
- Ting, W., Fischer, C., Millikin, C., Ismail, Z., Chow, T., & Schweizer, T. (2015). Grey Matter Atrophy in Mild Cognitive Impairment / Early Alzheimer Disease Associated with Delusions: A Voxel-Based Morphometry Study. *Current Alzheimer Research*, 12(2), 165-172. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150204130456>
- Trigás-Ferrín M., Ferreira-González L., Meijide-Míguez H (2011). Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicía Clínica*; 72 (1): 11-16.
- Tyng, C. M., Amin, H. U., Saad, M. N. M., & Malik, A. S. (2017). The Influences of Emotion on Learning and Memory. *Frontiers in psychology*, 8, 1454. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01454>
- van Dalen, J. W., van Wanrooij, L. L., Moll van Charante, E. P., Brayne, C., van Gool, W. A., & Richard, E. (2018). Association of Apathy With Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(10), 1012. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1877>
- Wadsworth, L. P., Lorus, N., Donovan, N. J., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2012). Neuropsychiatric Symptoms and Global Functional Impairment along the Alzheimers Continuum. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 96-111. <https://doi.org/10.1159/000342119>
- Wiener, P. K., Kiosses, D. N., Klimstra, S., Murphy, C., & Alexopoulos, G. S. (2001). A short-term inpatient program for agitated demented nursing home residents. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(9), 866-872. <https://doi.org/10.1002/gps.437>
- Wise, E. A., Rosenberg, P. B., Lyketsos, C. G., & Leoutsakos, J. M. (2019). Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. *Alzheimer's and Dementia*, 11, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>
- Wolfova, K., Creese, B., Aarsland, D., Ismail, Z., Corbett, A., Ballard, C., Hampshire, A., & Cermakova, P. (2022). Gender/Sex Differences in the Association of Mild Behavioral Impairment with Cognitive Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(1), 345-355. <https://doi.org/10.3233/JAD-220040>
- Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(2), 126-133. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06382oli>

- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Yokoi, Y., Takano, H., Sakata, M., Maruo, K., Nakagome, K., & Matsuda, H. (2019). Discrete effect of each mild behavioural impairment category on dementia conversion or cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, *19*(6), 591-600. <https://doi.org/10.1111/psyg.12447>
- Yoo, H. S., Lee, S., Chung, S. J., Ye, B. S., Sohn, Y. H., Yun, M., & Lee, P. H. (2020). Clinical and Striatal Dopamine Transporter Predictors of Mild Behavioral Impairment in Drug-Naive Parkinson Disease. *Clinical Nuclear Medicine*, *45*(11), e463-e468. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003281>
- Yoon, E. J., Ismail, Z., Hanganu, A., Kibreab, M., Hammer, T., Cheetham, J., Kathol, I., Sarna, J. R., Martino, D., Furtado, S., & Monchi, O. (2019). Mild behavioral impairment is linked to worse cognition and brain atrophy in Parkinson disease. *Neurology*, *93*(8), e766-e777. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007968>
- Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
- Zhou, Z., Müller, M. L. T. M., Kanel, P., Chua, J., Kotagal, V., Kaufer, D. I., Albin, R. L., Frey, K. A., & Bohnen, N. I. (2020). Apathy rating scores and β -amyloidopathy in patients with Parkinson disease at risk for cognitive decline. *Neurology*, *94*(4), e376-e383. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008683>
- Zhu, C., Zhang, T., Li, Q., Chen, X., & Wang, K. (2023). Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment. *Neuroscience Bulletin*, *39*(4), 675-684. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00970-2>
- Zubenko, G. S., Moossy, J., Martinez, A. J., Rao, G., Claassen, D., Rosen, J., & Kopp, U. (1991). Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Archives of Neurology*, *48*(6), 619–624. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530180075020>

Anexo
Cuestionarios utilizados en
el estudio

The Frontal Assessment Battery (FAB)

1. Semejanzas (Conceptualización)

“¿En qué se parecen...?”

- a) Un plátano y una naranja.
- b) Una mesa y una silla.
- c) Un tulipán, una rosa y una margarita.

Ayudar al paciente en caso de fracaso total: “no se parecen” o parcial: “los 2 tienen cáscara” en el primer ítem, no en los siguientes. Sólo las respuestas de categoría (frutas, muebles, flores) se consideran correctas.

Puntaje: 3 correctas = 3; 2 correctas = 2; 1 correcta = 1; ninguna correcta = 0

/3

2. Fluidez léxica (Flexibilidad mental)

“Diga todas palabras que pueda (por ejemplo, animales, plantas y objetos, pero no nombres propios ni apellidos) que comiencen con A”. Si no responde en los primeros 5 segundos decirle “por ejemplo, árbol”. Si se detiene por más de 10 segundos, insista “cualquier palabra que empiece con A”. Tiempo: 60 segundos. Las repeticiones, derivaciones (árbol, arbolito), nombres propios y apellidos no cuentan.

Puntaje: 10 o más palabras = 3; 6 a 9 = 2; 3 a 5 = 1; menos de 3 = 0

/3

3. Secuencias

“Mire con atención lo que hago”; el examinador frente al paciente realiza 3 veces la prueba de Luria (golpear con nudillo, canto y palma) con su mano izquierda. “Con su mano derecha haga lo mismo que yo, primero juntos, después solo”. El examinador hace la serie 3 veces con el paciente y le dice “ahora haga lo mismo Vd. solo”.

Puntaje: 6 series consecutivas correctas = 3; a 5 series correctas = 2; no lo hace solo, pero sí 3 series consecutivas con el examinador = 1; no logra ni siquiera imitar 3 veces = 0

/3

4. Instrucciones Conflictivas (Sensibilidad a la interferencia)

“Cuando yo golpee 1 vez, debe golpear 2 veces”; para asegurar que comprendió las instrucciones, se hace una serie de 3 ensayos: 1-1-1. “Cuando yo golpee 2 veces, debe golpear una”; para asegurar que comprendió las instrucciones, se hace una serie de 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Puntaje: sin errores = 3; 1 o 2 errores = 2; más de 2 errores = 1; si golpea igual que el examinador al menos 4 veces consecutivas = 0

/3

5. Go no Go (Control inhibitorio)

“Cuando yo golpee 1 vez, debe golpear 1 vez”; para asegurar que comprendió la instrucción, se hace una serie de 3 ensayos: 1-1-1. “Cuando yo golpee 2 veces, no debe golpear”; para asegurar que comprendió la instrucción, se hace una serie de 3 ensayos: 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Puntaje: sin errores = 3; 1 o 2 errores = 2; más de 2 errores = 1; golpea igual que el examinador al menos 4 veces seguidas = 0

/3

6. Conducta de prehensión (Autonomía del ambiente)

El examinador se sienta frente al paciente, que tiene las manos sobre sus rodillas, con las palmas hacia arriba. El examinador acerca lentamente sus manos hasta tocar las del paciente para ver si se las toma espontáneamente. Si lo hace, dice “ahora, no me tome las manos” y vuelve a tocárselas.

Puntaje: no le toma las manos = 3; duda o pregunta qué tiene que hacer = 2; las toma sin vacilar = 1; las toma aún después de decirle que no lo haga = 0

/3

Puntuación Total: / 18

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Nombre:

Varón [] Mujer []

Fecha:

F. nacimiento:

Estudios/Profesión:

Núm. Historia:

Observaciones:

Edad:

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando? Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto? Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.	LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia	PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)	

TEST DE LOS 7 MINUTOS**Orientación:**

	Criterios	Correcta	Respuesta	Puntuación
Día de la semana	1x día (Máx 3 puntos)			
Día del mes	1 x días (Máx 15 puntos)			
Mes	5 x mes (Máx 30 puntos)			
Año	10 x año (Máx 60 puntos)			
Hora	1 x 30 min (Máx 5 puntos)			
113 -				
Total				

Test de Fluides Catalical:

	0-15	16-30	31-45	46-60
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
Total				

Test del reloj 7 minutos:

1	Sólo números del 1 al 12	
2	Los números siguen una secuencia correcta	
3	Los números se sitúan en una posición correcta	
4	Presencia de 2 manecillas	
5	La hora (11) está bien señalada	
6	Los minutos (nº 2) están bien señalados	
7	Las manecillas tienen proporción correcta	
Total (0-7)		

Test de memoria:

	Categoría	Epígrafe	Nominación	Recuerdo inmediato	Recuerdo libre	Recuerdo facilitado
1	Herramienta	Martillo				
2	Edificio	Iglesia				
3	Electrodoméstico	Televisor				
4	Hortaliza	Zanahoria				
5	Animal	Elefante				
6	Mueble	Silla				
7	Juego de mesa	Dominó				
8	Material escolar	Regla				
9	Medio de transporte	Tren				
10	Instrumento musical	Guitarra				
11	Fruta	Plátano				
12	Utensilio para el aseo	Peine				
13	Parte del cuerpo	Pie				
14	Prenda de vestir	Sombrero				
15	Utensilio de cocina	Sartén				
16	Material deportivo	Raqueta				
Total:	/16					

Distracción: Diciembre- noviembre- octubre- septiembre- agosto- julio- junio- mayo- abril- marzo- febrero- enero (45'')

Puntuación 7-minutos

	Orientación	Memoria	Totales
Total			Z=
Z			
	Fluides	Reloj	7 minutos total=
Total			
Z			Centil =

TEST DEL RELOJ A LA ORDEN



Instrucciones:

Diga lo siguiente: Vamos a dibujar un reloj, así que quiero que siga las siguientes instrucciones para ello:

- Dibuje un círculo grande
- Coloque los números del reloj donde corresponda
- Que marque las 11 y 10

Puntuación test del reloj:

1	Sólo números del 1 al 12	
2	Los números siguen una secuencia correcta	
3	Los números se sitúan en una posición correcta	
4	Presencia de 2 manecillas	
5	La hora (11) está bien señalada	
6	Los minutos (nº 2) están bien señalados	
7	Las manecillas tienen proporción correcta	
Total (0-7)		

Escala de Depresión Geriátrica (Geriatric Depression Scale) (GDS)

Instrucciones:

Vea directamente a la persona, logre su atención y explíquele:

Hágale a la persona las preguntas de la Escala de Depresión Geriátrica en el orden indicado a continuación:

1. ¿En general, está satisfecho (a) con su vida?	Sí (0)	No (1)
2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	Sí (1)	No (0)
3. ¿Siente que su vida está vacía?	Sí (1)	No (0)
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido (a)?	Sí (1)	No (0)
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	Sí (0)	No (1)
6. ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle?	Sí (1)	No (0)
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	Sí (0)	No (1)
8. ¿Con frecuencia se siente desamparado (a), desprotegido (a)?	Sí (1)	No (0)
9. ¿Prefiere usted quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	Sí (1)	No (0)
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	Sí (1)	No (0)
11. ¿En estos momentos, piensa que es estupendo estar vivo (a)?	Sí (0)	No (1)
12. ¿Actualmente se siente un (a) inútil?	Sí (1)	No (0)
13. ¿Se siente lleno (a) de energía?	Sí (0)	No (1)
14. ¿Se siente sin esperanza en este momento?	Sí (1)	No (0)
15. ¿Piensa que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted?	Sí (1)	No (0)

Cuestionario de Deterioro Comportamental Leve

Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C)

Fecha: _____

Evaluado por: Clínico Informador Sujeto

Ámbito: Clínico Investigación

Marque "SI" **solo** si el comportamiento ha estado presente durante al menos **6 meses** (continuamente o a intervalos) y supone un **cambio** en el patrón de comportamiento que exhibió siempre. En caso contrario marque "NO"

Por favor evalúe la gravedad: **1= Leve** (Un cambio perceptible pero no significativo); **2= Moderado** (Un cambio significativo, pero no drástico); **3= Grave** (Un cambio marcado, prominente o drástico). Si hay más de un ítem en una pregunta, evalúe la más grave

	SI	NO	GRAVEDAD		
<i>Este área describe el interés, la motivación y el impulso</i>					
¿La persona ha perdido interés en los amigos, la familia o en las actividades caseras?	SI	NO	1	2	3
¿Carece de curiosidad en temas que antes le atraían.	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho menos espontánea y activa? Por ejemplo, ¿Tiende menos a iniciar o mantener una conversación?	SI	NO	1	2	3
¿Ha perdido la motivación para realizar sus obligaciones o intereses?	SI	NO	1	2	3
¿La persona es menos afectuosa y/o carente de emociones en comparación a como era habitualmente?	SI	NO	1	2	3
¿A esta persona ya no le importa nada?	SI	NO	1	2	3
<i>Este área describe los síntomas afectivos y de ansiedad</i>					
¿La persona ha desarrollado tristeza o parece baja de ánimo? ¿Tiene episodios de llanto?	SI	NO	1	2	3
¿Es menos capaz de experimentar placer?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha desanimado respecto a su futuro o siente que es un fracaso?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ve a sí misma como una carga para la familia?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho más ansiosa o preocupada por cosas rutinarias (ej. acontecimientos, visitas, etc.)?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se siente muy tensa, ha desarrollado incapacidad para relajarse, está inquieta o tiene síntomas de angustia?	SI	NO	1	2	3
<i>Este área describe la capacidad de demorar la gratificación y controlar el comportamiento, los impulsos, la ingesta oral y / o cambios en la recompensa</i>					
¿La persona se agita, se ha hecho agresiva, irritable o temperamental?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho irrazonablemente o atípicamente discutidora?	SI	NO	1	2	3

Instrumentos de Evaluación Emocional, conductual y funcional

¿La persona se ha hecho más impulsiva y parece que actúa sin tomar en consideración las cosas?	SI	NO	1	2	3
¿Muestra un comportamiento sexualmente desinhibido o invasivo, como tocar (a sí mismo o a otros), abrazar, tentar, etc. de una manera que no le es característica o que puede ofender?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho más fácilmente frustrada o impaciente? ¿Tiene problemas para sobrellevar los retrasos, esperar sucesos o que le llegue su turno?	SI	NO	1	2	3
¿Muestra ahora imprudencia o falta de juicio al conducir (ej. dar acelerones, virajes erráticos, cambios de carril bruscos, etc.?)	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho más tozuda o rígida, ej. insiste inusualmente en llevar razón o es incapaz de ver/escuchar los puntos de vista de los demás?	SI	NO	1	2	3
¿Ha habido un cambio en su comportamiento alimentario (ej. comer en exceso, con la boca demasiado llena, insistir en comer solo determinadas comidas, o comer la comida exactamente en el mismo orden?	SI	NO	1	2	3
¿Ha dejado de encontrar sabrosa la comida o de disfrutar de ella? ¿Está comiendo menos?	SI	NO	1	2	3
¿Acumula objetos como no lo hacía antes?	SI	NO	1	2	3
¿Ha desarrollado comportamientos repetitivos simples o compulsiones?	SI	NO	1	2	3
¿Ha desarrollado recientemente dificultades para controlar el consumo de tabaco, de alcohol, de fármacos o drogas, problemas con el juego o ha empezado a robar en tiendas?	SI	NO	1	2	3
<i>Este área describe la capacidad de seguir las normas sociales, tener tacto y empatía</i>					
¿La persona se preocupa menos de cómo sus palabras o acciones afectan a los demás? ¿Se ha hecho insensible a los sentimientos de los demás?	SI	NO	1	2	3
¿Ha empezado a hablar abiertamente de asuntos muy personales o privados que habitualmente no se discuten en público?	SI	NO	1	2	3
¿Dice cosas maleducadas o vulgares o hace comentarios sexuales obscenos que nunca hubiera dicho antes?	SI	NO	1	2	3
¿La persona parece falta del juicio social que antes tenía acerca de qué decir o cómo comportarse en público o en privado?.	SI	NO	1	2	3
¿Habla ahora con extraños como si fueran conocidos o invade sus actividades?	SI	NO	1	2	3
Este área describe creencias mantenidas con firmeza y experiencias sensoriales					
¿La persona ha desarrollado creencias de que está en peligro o que otros están planeando hacerle daño o robar sus pertenencias?	SI	NO	1	2	3
¿Ha desarrollado suspicacia respecto a las intenciones o motivaciones de otra gente?	SI	NO	1	2	3
¿Tiene creencias no realistas acerca de su poder, riqueza o capacidades?	SI	NO	1	2	3
¿Refiere escuchar voces o habla a personas imaginarias o “espíritus”?	SI	NO	1	2	3
¿Refiere, se queja o se comporta como si viera cosas (ej. gente, animales o insectos) que no están presentes, es decir que son imaginarios para los demás?	SI	NO	1	2	3

Neuropsychiatric Inventory (NPI- Q)

INSTRUCCIONES CORREGIDAS: Por favor responda a las siguientes preguntas basado en cambios que han ocurrido desde que el paciente empezó a experimentar problemas cognitivos o de memoria. **Indique 1=Sí solo si el síntoma o síntomas han estado presentes en el último mes. De otro modo indique 0=No.** Para cada ítem marcado 1=Sí, registre la SEVERIDAD del síntoma (como éste afecta al paciente):

1= **Leve** (notable, pero no es un cambio significativo) 2= **Moderado** (significativo, pero no es un cambio dramático) 3= **Severo** (muy marcado o prominente; cambio dramático)

	Si	No	No sabe	Severidad
Delirios: ¿Tiene el paciente creencias falsas, como creer que otras personas le están robando o que planean hacerle daño de alguna manera?				1 2 3
Alucinaciones: ¿Tiene el paciente alucinaciones como visiones falsas o voces? ¿Actúa el paciente como si oyera o viera cosas que no están presentes?				1 2 3
Agitación o agresividad: ¿Se resiste el paciente a la ayuda de otros o es difícil de manejar?				1 2 3
Depresión o disforia: ¿Actúa el paciente como si estuviera triste o dice que está deprimido?				1 2 3
Ansiedad: ¿Se molesta el paciente cuando se separa de usted? ¿Muestra otras señales de nerviosismo, como falta de aire, suspiros, incapacidad de relajarse o se siente excesivamente tenso?				1 2 3
Euforia o exaltación: ¿Parece que el paciente se siente demasiado bien o actúa excesivamente alegre?				1 2 3
Apatía o indiferencia: ¿Parece el paciente menos interesado en sus actividades habituales o en las actividades y planes de los demás?				1 2 3
Pérdida de la inhibición/desinhibición: ¿Parece que el paciente actúa impulsivamente? ¿Por ejemplo, habla el paciente con extraños como si los conociera o dice cosas que podrían herir los sentimientos de los demás?				1 2 3
Irritabilidad o labilidad: ¿Se muestra el paciente irritable o impaciente? ¿Tiene dificultad para lidiar con retrasos o para esperar actividades planeadas?				1 2 3
Disturbio motor: ¿Lleva a cabo el paciente actividades repetitivas, como dar vueltas por la casa, jugar con botones, enrollar hilos o hacer otras cosas repetitivamente?				1 2 3
Conductas nocturnas: ¿Le despierta el paciente durante la noche, se levanta muy temprano por la mañana o toma siestas excesivas durante el día?				1 2 3
Apetito y alimentación: ¿El paciente ha perdido o aumentado de peso o ha tenido algún cambio en la comida que le gusta?				1 2 3
TOTAL				

Cuestionario Oviedo de Deterioro Conductual Leve (CO-DCoL)

Fecha:
Nombre del paciente:
Edad:

Instrucciones para el informante clave: A continuación, se le muestra un cuestionario sobre cambios conductuales asociados al deterioro cognitivo. Recuerde, por favor, cómo se comportaba su familiar hace **6 meses o 1 año**. Conteste si ha habido algún cambio (continuamente o a intervalos) a lo largo de este tiempo en las conductas de su familiar con respecto a los siguientes aspectos indicados.

Puntúe según los siguientes criterios: 0= **No hay cambios** en el comportamiento; 1= **Leve** (Si se aprecia cambio, pero NO DIFICULTAD la convivencia o se redirige con facilidad); 2= **Moderado** (Se aprecia cambio y DIFICULTAD LEVEMENTE la convivencia o se redirige con dificultad); 3= **Grave** (Se aprecia cambio, y DIFICULTAD MUCHO la convivencia o se redirige con mucha dificultad).

	ITEM	PUNTUACIÓN			
1	¿La persona ha perdido el interés en los amigos o la familia?	0	1	2	3
2	¿La persona ha dejado de hacer actividades que antes realizaba: jugar a las cartas, pasear, leer, ver la tele?	0	1	2	3
3	¿La persona está menos activa que antes?	0	1	2	3
4	¿La persona está más preocupada o nerviosa por cosas rutinarias: ir al médico, hacer la compra, ir de viaje, etc.?	0	1	2	3
5	¿A la persona le cuesta más relajarse o está más inquieta que antes?	0	1	2	3
6	¿La persona se siente más nerviosa o inquieta cuando no tiene a una persona cercana (familiar, amigo o cuidador) a su lado?	0	1	2	3
7	¿La persona está más triste o baja de ánimo que antes?	0	1	2	3
8	¿La persona disfruta menos de lo que hace que antes?	0	1	2	3
9	¿La persona ha empezado guardar, acumular cosas o comprar cosas innecesarias o en exceso?	0	1	2	3
10	¿A la persona le cuesta abandonar lo que está haciendo una vez empieza a hacerlo?	0	1	2	3
11	¿Cree que la persona tiene una idea en su cabeza que repite constantemente?	0	1	2	3
12	¿La persona se ha vuelto más desconfiada respecto de otras personas?	0	1	2	3
13	¿La persona está más irritable que antes?	0	1	2	3
14	¿La persona se muestra muy impaciente constantemente o se enfada ante retrasos?	0	1	2	3
15	¿La persona se ha vuelto más insensible respecto a los demás?	0	1	2	3
16	¿Se comporta con personas desconocidas como si fueran amigos o familiares?	0	1	2	3
17	¿Ha observado si ahora es más caprichoso o egoísta, que solo piensa en él/ella mismo/a?	0	1	2	3
18	¿Le cuesta comprender a los demás y no muestra preocupación cuando tienen una desgracia o un problema?	0	1	2	3
19	¿Ha notado si la persona descuida su higiene personal en los últimos meses?	0	1	2	3

PUNTUACIÓN TOTAL:

Escala de Lawton y Brody para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)

Paciente..... Edad..... Sexo.....
 Anotar cuál es la situación concreta personal del paciente, respecto a estos 8 ítems de actividades instrumentales de la vida diaria

A. CAPACIDAD PARA USAR EL TELEFONO	Puntos
1. Utiliza el teléfono a iniciativa propia, busca y marca los números, etc	1
2. Marca unos cuantos números bien conocidos	1
3. Contesta el teléfono pero no marca	0
4. No usa el teléfono	0
B. IR DE COMPRAS	
1. Realiza todas las compras necesarias con independencia	1
2. Compra con independencia pequeñas cosas	0
3. Necesita compañía para realizar cualquier compra	0
4. Completamente incapaz de ir de compras	0
C. PREPARACIÓN DE LA COMIDA	
1. Planea, prepara y sirve las comidas adecuadas con independencia	1
2. Prepara las comidas si se le dan los ingredientes	0
3. Calienta y sirve las comidas pero no mantiene una dieta adecuada	0
4. Necesita que se le prepare y sirva la comida	0
D. CUIDAR LA CASA	
1. Cuida la casa sólo o con ayuda ocasional (ej. Trabajos pesados)	1
2. Realiza tareas domésticas ligeras como fregar o hacer cama	1
3. Realiza tareas domésticas ligeras pero no puede mantener un nivel de limpieza aceptable	1
4. Necesita ayuda en todas las tareas de la casa	1
5. No participa en ninguna tarea doméstica	0
E. LAVADO DE ROPA	
1. Realiza completamente el lavado de ropa personal	1
2. Lava ropa pequeña	1
3. Necesita que otro se ocupe del lavado	0
F. MEDIO DE TRANSPORTE	
1. Viaja con independencia en transportes públicos o conduce su coche	1
2. Capaz de organizar su propio transporte en taxi, pero no usa transporte público	1
3. Viaja en transportes públicos si le acompaña otra persona	1
4. Sólo viaja en taxi o automóvil con ayuda de otros	0
5. No viaja	0
G. RESPONSABILIDAD SOBRE LA MEDICACIÓN	
1. Es responsable en el uso de la medicación, dosis y horas correctas	1
2. Toma responsablemente la medicación si se le prepara con anticipación en dosis preparadas	0
3. No es capaz de responsabilizarse de su propia medicación	0
H. CAPACIDAD DE UTILIZAR EL DINERO	
1. Maneja los asuntos financieros con independencia, recoge y conoce sus ingresos	1
2. Maneja los gastos cotidianos pero necesita ayuda para ir al banco, grandes gastos, etc	1
3. Incapaz de manejar el dinero	0

Anexo II

Autorización para el desarrollo de estudios de investigación

**AUTORIZACIÓN PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN EN
CENTROS DEPENDIENTES DE LA CONSEJERÍA DE DERECHOS SOCIALES Y BIENESTAR**

Tras el análisis de la documentación relativa al proyecto de investigación titulado: "TEST DE CRIBADO EN DCoL: Desarrollo de un test para el diagnóstico de Deterioro Conductual Leve", presentado por el investigador principal Cristóbal Pereira Abello, con DNI 71529705G, Psicólogo Sanitario y Neuropsicólogo Clínico del Instituto Neurológico Dr. Mateos y Centros ACD rehabilitación, siguiendo el procedimiento establecido para la autorización de la realización de trabajos de investigación en materia de servicios sociales a desarrollar en los recursos dependientes de la Consejería de Derechos Sociales y Bienestar y de los Establecimientos Residenciales para Ancianos de Asturias (ERA); y dado el resultado favorable de la deliberación del Comité de Ética en Intervención Social del Principado de Asturias,

SE AUTORIZA a Cristóbal Pereira Abello, con DNI 71529705G, a realizar los estudios de investigación relativos al proyecto examinado.

Recordamos que en virtud del presente acuerdo para la realización del estudio de investigación, los y las investigadores/as aceptan las siguientes condiciones:

- A) Ausencia de relación contractual: No se derivará ninguna vinculación, ni obligación de carácter laboral, de la relación de colaboración que se establezca con motivo de la realización del trabajo de investigación entre el/los investigador/es y los recursos dependientes de la Consejería de Derechos Sociales y Bienestar.
- B) Renuncia a acciones civiles o laborales: los/as investigadores/as renuncian al ejercicio de cualquier acción de carácter civil o laboral que pudiera surgir del ejercicio específico del estudio o de los desplazamientos que se efectúen durante la permanencia, ida o regreso del recurso en el que se desarrolle la investigación.
- C) Consentimiento informado: las personas investigadores recabarán el consentimiento informado las personas afectadas por el proceso de investigación y se comprometen escrupuloso cumplimiento de los criterios definidos en la LOPD 15/1999 y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como de los requisitos establecidos en las leyes y normativa específica en materia de servicios sociales.
- D) Privacidad. Los/as investigadores/as quedarán obligados/as a guardar secreto sobre la información de carácter personal de la que tengan conocimiento en razón del trabajo de investigación. Esta obligación se mantendrá durante el período de recogida de datos y con

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,
Transparencia y Gestión del
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación del Principado de
Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias

Nº1, S3.19

Avda. de Roma, s/n

33011 Oviedo

Tfno: 985 079 27 (ext. 37927/38028)

ceim.asturias@asturias.org

Oviedo, 24 de febrero de 2021

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto, código del CEImPA nº 2021.121, titulado "**TEST DE CRIBADO EN DCOL: Desarrollo de un test para el diagnóstico de Deterioro Conductual Leve**". Investigador Principal, D. CRISTÓBAL PEREIRA ABELLO, Instituto Neurológico Dr. Mateos.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

CONSEJERÍA
DE SANIDAD
COMITÉ DE ÉTICA
DE LA INVESTIGACIÓN
CON MEDICAMENTOS DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS