Predictibilidad del Deterioro Cognitivo en el Envejecimiento: Función de “Binding” y Máquinas de Aprendizaje

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

Presentada por:
Juan Felipe Martínez Flórez, M.Sc.

Director
Juan Felipe Cardona Londoño MS Ph. D

Asesores Externos:
Mario Parra-Rodriguez, MD, Ph.D.
Lucas Sedeño, Psic, Ph.D.

Instituto de Psicología
Doctorado en Psicología
Grupo de Investigación Clínica en Psicología, Neuropsicología y Neuropsiquiatría
Santiago de Cali
2020

Predictibilidad del Deterioro Cognitivo en el Envejecimiento: Función de “Binding” y Máquinas de Aprendizaje

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

Presentada por:
Juan Felipe Martínez Flórez, M.Sc.

Director

Juan Felipe Cardona Londoño MS Ph. D

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) y COLFUTURO bajo la convocatoria Beca doctorado Nacional 647 de 2015 “Generación del Bicentenario” y el Proyecto de Investigación “Disponibilidad Léxica y Procesamiento Semántico en Enfermedades Neurodegenerativas de la Universidad del Valle | Stockholm University | Universidad Pedagógica Nacional. Research Grant Scheme [5278].

Instituto de Psicología
Doctorado en Psicología
Grupo de Investigación Clínica en Psicología, Neuropsicología y Neuropsiquiatría
Santiago de Cali
2020

Agradecimientos

Resalto la confianza del profesor Juan F. Cardona, quien me brindó la oportunidad de enfrentarme a este reto. Su confianza fue una motivación para seguir adelante cuando quizá parecía no haber un adelante.

Agradezco a los estudiantes, de pregrado, maestría que dejaron su tiempo y dedicación en este trabajo. Este es su trabajo, más que mío.

De manera formal agradezco al profesor Mario Parra por enseñarme su trabajo y por sus aportes teóricos y metodológicos en el tema. A Jessica López por su gestión para la realización del vínculo institucional con Comfandi.

A las instituciones, Comfandi, grupo de adulto mayor Universidad del Valle y al Dr. Juan Carlos Rivas y la Dra. Ana María Granados de la Fundación Valle del Lili por facilitar el acceso a relacionarme con los participantes. A cada uno de los participantes que, quisieron aprender un poco más de su cognición y brindaron su tiempo y esfuerzo en resolver cada uno de los problemas que los estudiantes y yo les propusimos.

A todo el equipo de LPEN, Agustin Ibañez, Lucas Sedeño, Laura A. de la Fuente, por su paciencia y permitirme aprender de ustedes.

A los amigues que, me soportaron cuatro años de realización de este trabajo y contribuyeron de cientos de maneras.

A ti, por tu solidaridad apoyo, y la confianza incondicional: gracias.

Resumen

El deterioro cognitivo leve (DCL) es considerado como el estado pródromo del desorden neurocognitivo mayor (DNM) en el envejecimiento. En esta tesis doctoral, se estudia la predictibilidad de la conversión a DCL y la efectividad de la medición de la función del *binding* en la predicción de dicha conversión. Existe un consenso en la literatura acerca de un déficit selectivo en tareas de función de *binding* por parte de sujetos con enfermedad de Alzheimer (EA). Evidencia reciente (Parra et al. 2019) sugiere que, la evaluación de la función *binding* tiene el potencial para diferenciar el DCL de la cognición saludable en envejecimiento. Sin embargo, aún no se cuenta con evidencia suficiente debido parcialmente a: (*i*) la escasa disponibilidad de mediciones de la función de *binding* en sujetos con DCL (*ii*) la ausencia de estudios que incluyan la evaluación longitudinal de la función *binding* y (*iii*) el anailsis imitado de datos que no permite comparar su efectividad con otras pruebas neuropsicológicas.

Para abordar este problema, en esta tesis se evaluó una muestra de 132 sujetos a lo largo de dos años en un protocolo neuropsicológico multidominio. Se utilizaron, además, técnicas computacionales y de aprendizaje automático para su análisis, proponiéndose un modelo clasificatorio y predictivo. Este modelo, aporta datos novedosos de la efectividad longitudinal de la medición del *binding*. Se presenta un modelo clasificatorio que permite validar la efectividad de la medición longiudinal del *binding* para discriminar la cognición saludable del DCL en envejecimiento. Además, se presenta un modelo predictivo basado en los datos recolectados e implementado en una Máquina de Potenciación de Gradiente logrando obteniendo un 75% de efectividad la conversión a DCL. Los resultados del modelo indican que la función de *binding* tiene valor predictivo de la conversión a DCL, pero su valor es bajo comparado con otras medidas.

Palabras Clave: Deterioro cognitivo leve, Envejecimiento, Enfermedad de Alzheimer, Predictibilidad, Aprendizajer Automatico.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción 1
1.2 Objetivos 3
2. Fundamentos Teóricos 4
2.1 Función de Binding 4
2.2 Paradigmas experimentales que miden el *binding* 4
2.3 Funcion de Binding y Working Memory 6
2.4 Correlatos neuronales de la función de Binding 7
2.5 Cambio cognitivo en Envejecimiento. 11
2.6 Enfermedad de Alzheimer 12
2.7 Funcion de Binding y Enfermedad de Alzheimer 14
2.8 Modelización y predictibilidad en Neurociencia Cognitiva 15
2.9 Algoritmos computacionales: árboles de decisión y potenciación de gradiente 16
3. Metodología 20
3.1 Participantes 20
3.2 Instrumentos 22
3.3 Procedimiento 26
3.4 Análisis Estadístico 27
3.4.1 Para datos socio demográficos 27
3.4.2 Análisis de comparación de desempeños inter-grupo e intra-grupo 27
3.5 Análisis Computacional 28
3.5.1 Clasificación usando Árboles de Decisión 28
3.5.2 Muestra 28
3.5.3 Instrumentos 28
3.5.4 Estructura del Algoritmo 28
3.5.5. Predictibilidad del cambio cognitivo en una Máquina de Potenciación de Gradiente 31
3.5.6 Muestra 31
3.5.7 Instrumentos 32
3.5.8 Estructura de la Maquina de Potenciación de Gradiente 32
Pre- procesamiento 32
Entrenamiento 33
3.5.9 Modelo predictivo para conversión a DNM 35
3.5.10 Muestra 35

3.5.11 Instrumentos 36
3.5.12 Estructura del Algoritmo Predictivo 36
4. RESULTADOS 39
4.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra 39
4.2 Comparación del desempeño cognitivo DCL vs Control 40
Comparación medición año 2 41
4.3 Resultados comparación intra-grupo 43
4.4 Resultados Analisis computacionales 45
4.5 Algoritmo de clasificación usando árboles de decisión 46
4.6 Resultados: predictibilidad del cambio cognitivo en una máquina de Potenciación de Gradiente 48
4.7 Predictibilidad de la conversión en desorden Neurocognitivo Mayor 51
5. Discusión 52
5.1 Comparación de desempeños grupos DCL y control 53
5.2 Funcion de Binding y Variabilidad cognitiva 55
5.3 Predictibilidad de la conversión a DCL en una MPG 56
5.4 Discusión DNM 58
5.5 Cambio cognitivo y predictibilidad 59
5.6 Valor de la funcion de Binding en la predictibilidad del cambio cognitivo 60
5.7 Relevancia de los modelos computacionales 61
6. Conclusiones 64
APÉNDICE A: Consentimiento Informado 76
ApÉndice B: Matriz Clasificatoria Completa 82
ApÉndice C: Código de algoritmo de clasificación, máquina potenciación de gradiente y algoritmo predictivo 88
APÉNDICE D: PRUEBAS PROTOCOLO NEUROPSICOLOGICO 98

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de trabajos que utilizan técnicas de neuroimagen en tareas de memoria de integración Binding (orden cronológico**)** **8**
Tabla 2. Características descriptivas sociodemográficas por año **20**
Tabla 3. Resumen de las pruebas neuropsicológicas usadas en la evaluación cognitiva **22**
Tabla 4. Criterios diagnósticos expresados como criterios de clasificación para deterioro cognitivo menor **33**
Tabla 5. Criterios diagnósticos expresados como criterios de clasificación para deterioro cognitivo mayor **36**
Tabla 6. Descripción sociodemográfica y clínica de la muestra **39**
Tabla 7. Comparación del desempeño cognitivo entre grupos año 1 ..... **40**
Tabla 8. Comparación del desempeño cognitivo entre grupos año 2 ..... **42**
Tabla 9. Comparación de mediciones 1 y 2 dominios lenguaje y memoria de trabajo. **43**
Tabla 10. Comparación de mediciones 1 y 2 dominios atención, habilidades viso-espaciales, func. ejecutivas **44**
Tabla 11. Comparación de mediciones 1 y 2 Binding test **45**
Tabla 12. Matriz abreviada de clasificación a partir de los resultados en Binding test. **47**
Tabla 13. Numero de sujetos proyectados como DCL, DNM y control a 5 años **52**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación gráfica de la evolución del paradigma de detección de cambios **5**
Figura 2. Representación funcional de las estructuras involucradas en el procesamiento de información en tareas de *binding*. **10**
Figura 3. Descripción del declive funcional en función de la edad diferenciando los estados de EA (tomado de Fuentes 2012)..... **13**
Figura 4. Ejemplo de árbol de decisión. Nótese el inicio a partir de un único conjunto de datos y la subsecuente ramificación de los datos según se ejerce operaciones clasificatorias en cada estadio de procesamiento. (tomado de Valdivieso 2011)..... **17**
Figura 5. Set de estímulos de ejemplo de test de Binding memoria a corto plazo (Tomado de Rentz et al. 2013) **25**
Figura 6. Estructura general de la sesión de evaluación por sujeto **26**
Figura 7. Resumen esquemático del algoritmo de clasificación..... **30**
Figura 8. Resumen del entrenamiento y estructura de MPG. **34**
Figura 9. Representación gráfica del modelo predictivo con MPG..... **35**
Figura 10. Representación esquemática del algoritmo predictivo de conversión a DCL y DNM en el tiempo. **38**
Figura 11. Ajuste inicial del modelo clasificatorio e Importancia relativa de las variables en el modelo de clasificación del DCL..... **49**
Figura 12. Curva de características operativas ROC en la clasificación año 1..... **49**
Figura 13. Ajuste inicial del modelo predictivo e Importancia relativa de las variables en el modelo predictivo de conversión a DCL **50**
Figura 14. Curva de características operativas ROC en la predicción del DCL de año1 a año2. ..... **51**

ÌNDICE DE ACRÒNIMOS Y ABREVIATURAS

AD: Arbol de Decision

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination Revised

AU: Aprendizaje Automático

BT-BTf-BT2: Binding Test-formas-2 items

CDR: Clincal Dementia Rating

DA: Desempeño Alto

DaS: Digito a Simbolo

DB: Desempeño Bajo

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DNM: Deterioro Neurocognitivo Mayor

EA: Enfermedad de Alzheimer

EEG: Electroencefalografia

FE: Funciones Ejecutivas

GC: Grupo Control

fMRI: Resonancia Magnética Funcional

IADL: Instrumental Activities of the Daily life

MVCP: Memoria Visual a Corto Plazo

MPG: Maquina de potenciación de gradiente

MEG: Magnetoencefalografia

MMSE: Mini-Mental State Examination

TMT-A-B: Trail Making Test A-B

RIFR- RDFR: Recuerdo Inmediato-Recuerdo Diferido Figura de Rey

TPR-TPRrd-TPRR: Test palabras de rey, recuerdo diferido, Reconocimiento

TD: Test Denominacion

TMV -TVC: Test Memoria Verbal- VisoConstruccional

VBIQ: Verbal IQ (Inteligencia Verbal)

VCI: Variabilidad Cognitiva Intra-individual

WM: Working Memory

1. INTRODUCCIÓN

La población mundial está envejeciendo a un ritmo sin precedentes. Según la OMS, el número de personas mayores de 60 años aumentará a dos mil millones en 2050. En Colombia, la población mayor de 60 años, se incrementó del 9% (hace 13 años) a 13, 4%, es decir un incremento cercano al 50% (DANE, 2019). Una proporción significativa de esta población tendrá que hacer frente al deterioro cognitivo leve (DCL) o patológico. El DCL en la tercera edad afecta la capacidad del individuo para realizar sus tareas habituales además de restringir severamente la movilidad y afectar la participación social.

El DCL es la fase previa de desorden neurocognitivo mayor (DNM) o demencia. En los últimos compendios de clasificación clínica CIE-11 (2018) y DSM V (2015) hay un viraje conceptual del término demencia por el de desorden neurocognitivo mayor. El objetivo de este cambio radica en contribuir a un consenso sobre lo que se considera envejecimiento patológico y unificar criterios de diagnóstico desde donde se puedan diferenciar las etiologías, como la enfermedad de Alzheimer, fronto-temporal, vascular, etc. Por lo tanto, la adecuada detección y clasificación de cambios en el funcionamiento cognitivo en envejecimiento contribuirá a minimizar el impacto del DNM.

EL DNM y la variante de enfermedad de Alzheimer (EA) son desordenes neurodegenerativos caracterizados por un declive funcional cognitivo progresivo que deteriora la calidad de vida de los sujetos que lo padecen, disminuyendo progresivamente su autonomía y capacidades hasta su muerte. Estudios longitudinales (Kim et al. 2015; Bernad et al. 2014) reportan que los primeros signos de deterioro pueden aparecer tiempo antes de que aparezcan síntomas clínicos, incluso hasta 16 años antes de un diagnóstico formal. De tal forma, teóricamente es posible detectar signos pre-clínicos del DNM a partir de cambios sutiles en la cognición. Esta perspectiva ha sido denominada la hipótesis de "*marcadores cognitivos*" en fase preclínica del DNM (Parra et al. 2008; 2010; 2011, Rentz et al. 2013; Jenssen et al., 2014; Ibañez & Parra 2014). Mediciones realizadas en sujetos con EA familiar (Parra et al. 2010; 2011), han mostrado déficit específico en tareas que evalúan el *binding* en la memoria visual a corto plazo (MVCP), y recientes estudios han reportado especificidad de desempeños bajos en estas pruebas en sujetos con DCL (Koopara et al. 2015; Parra et al. 2019).

La evidencia empírica sugiere que, la evaluación de la función *binding* tiene el potencial de servir como marcador cognitivo para diferenciar el DCL de la cognición saludable en envejecimiento, sin embargo, aún no se cuenta con evidencia suficiente debido parcialmente a (*i*) la escasa disponibilidad de mediciones de la función de *binding* en sujetos con DCL (*ii*) la ausencia de estudios que incluyan la evaluación longitudinal de la función *binding* y (*iii*) las limitaciones en el análisis limitado de datos que no permite comparar su efectividad con otras pruebas neuropsicológicas.

Las técnicas de aprendizaje automático (AU) son sistemas clasificatorios y de regresión basadas en el aprendizaje y captación de regularidades estadísticas en conjuntos de datos aparentemente complejos y dispersos, como los obtenidos en las evaluaciones longitudinales de la cognición. Este tipo de sistemas computacionales pueden captar y aprender regularidades en los datos suministrados y extrapolar, comparar, dichas regularidades con nuevos conjuntos de información de manera tal que es posible ejercer predicciones (Vapnik & Kotz 2006). El uso de la información recopilada en una plataforma de AU puede contribuir a construir un modelo predictivo de dicho cambio basado en la medición. En la presente tesis doctoral se buscar contribuir en el esclarecimiento de este vacío de conocimiento.

De tal forma, en este trabajo se formula la pregunta de investigacion: ¿Es predecible el DCL en el envejecimiento a partir del análisis longitudinal de la función *binding* usando técnicas de aprendizaje automático?

Para esto, buscamos caracterizar el funcionamiento cognitivo de un grupo de sujetos de manera longitudinal. Con el fin de establecer un panorama general del funcionamiento cognitivo en envejecimiento y determinar a partir de la evaluación del *binding* y otros dominios de la cognición, cuales son susceptibles de cambio en el tiempo y si la medición del *binding* puede ser un marcador capaz de predecir el cambio a DCL en envejecimiento.

1.2 Objetivos

Objetivo General

- Determinar la predictibilidad del DCL en el envejecimiento a partir de la medición longitudinal de la función binding usando técnicas de aprendizaje automático.

Objetivos Específicos

- Caracterizar el desempeño cognitivo en el envejecimiento usando pruebas neuropsicológicas en una muestra de pacientes con DCL y sujetos control neurotípicos.
- Caracterizar el desempeño cognitivo en el envejecimiento usando tareas de *binding visual* en una muestra de pacientes con DCL y sujetos control neurotípicos.
- Comparar el desempeño entre el grupo de pacientes con DCL y el grupo de sujetos control neurotípicos.
- Comparar el desempeño intra-grupo entre mediciones del grupo de pacientes con DCL y el grupo de sujetos control neurotípicos.
- Implementar algoritmos computacionales para determinar si la medición de la función de *binding* permite diferenciar la cognición saludable del DCL.
- Evaluar el potencial predictivo de la medición de la función *binding* en la conversión en DCL de sujetos sin este diagnóstico previo.
- Determinar el potencial valor para la clasificación y predicción de las técnicas de algoritmos computacionales y aprendizaje automático en el cambio cognitivo en envejecimiento.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Función de Binding

La palabra en inglés "*binding*" es un verbo que el *Oxford Dictionary* define como integración o "emparejamiento", y refiere a la propiedad de correspondencia entre dos o más rasgos de un objeto. En el campo de la Neurociencia cognitiva el término *binding* hace referencia al proceso que enlaza información sobre las características intrínsecas o extrínsecas de un objeto o estímulo (Allen, 2015; Luck, & Hollingworth, 2008). Según Della Sala el *binding* es "la función cognitiva responsable de la integración de las múltiples características que componen los estímulos complejos o los diferentes eventos compuestos por ricas experiencias" (Della Sala et al., 2012 p. 833).

El *binding* abarca un conjunto de modalidades como habilidades verbales, motoras, auditivas y visuales dependientes de la memoria de trabajo o memoria operativa (WM del inglés: *working memory*)(Alonso et al 2016; Aissani, Cottereau, Dumas, Paradis, & Lorenceau, 2011,). Las diferentes modalidades cuentan con sistemas de procesamiento en la WM (Baddeley, Allen & Hitch, 2011; Luck, & Hollingworth 2008). Para el caso de la WM visual se estima que su capacidad de almacenamiento es alrededor de 3 a 4 objetos simples o 1 a 2 objetos complejos (Cowan, 2001; Luck & Vogel 1997; Wheeler, & Treisman 2002; Moses & Ryan 2006).

2.2 Paradigmas experimentales que miden el *binding*

La investigación sobre el *binding* inició con estudios sobre el almacenamiento en WM (Philips 1974; Treisman 1979), y atención visual (Treisman 1980). Philips (1974) introdujo la tarea de detección de cambios, donde se presenta una matriz visual con elementos simples y se debe reconocer un estímulo y recordar sus características (por ejemplo, forma o color) en dos condiciones posibles (véase figura 1): en el reconocimiento de única prueba, se muestra un estímulo y el participante debe decidir si es nuevo o visto previamente. En reconocimiento completo, se presenta un conjunto de estímulos y el participante decide si el estímulo objetivo está

en el nuevo conjunto. En tareas de condición de prueba única, Luck & Vogel (1997) y Vogel, Woodman & Luck (2001) reportaron poca intervención de la atención, sugiriendo que el *binding* es un proceso automático. En contraste, Wheeler y Treisman (2002) observaron desempeño deficiente cuando los participantes escanearon una matriz con objetivos múltiples, reportando la necesidad de recursos atencionales en versiones de condición completa.

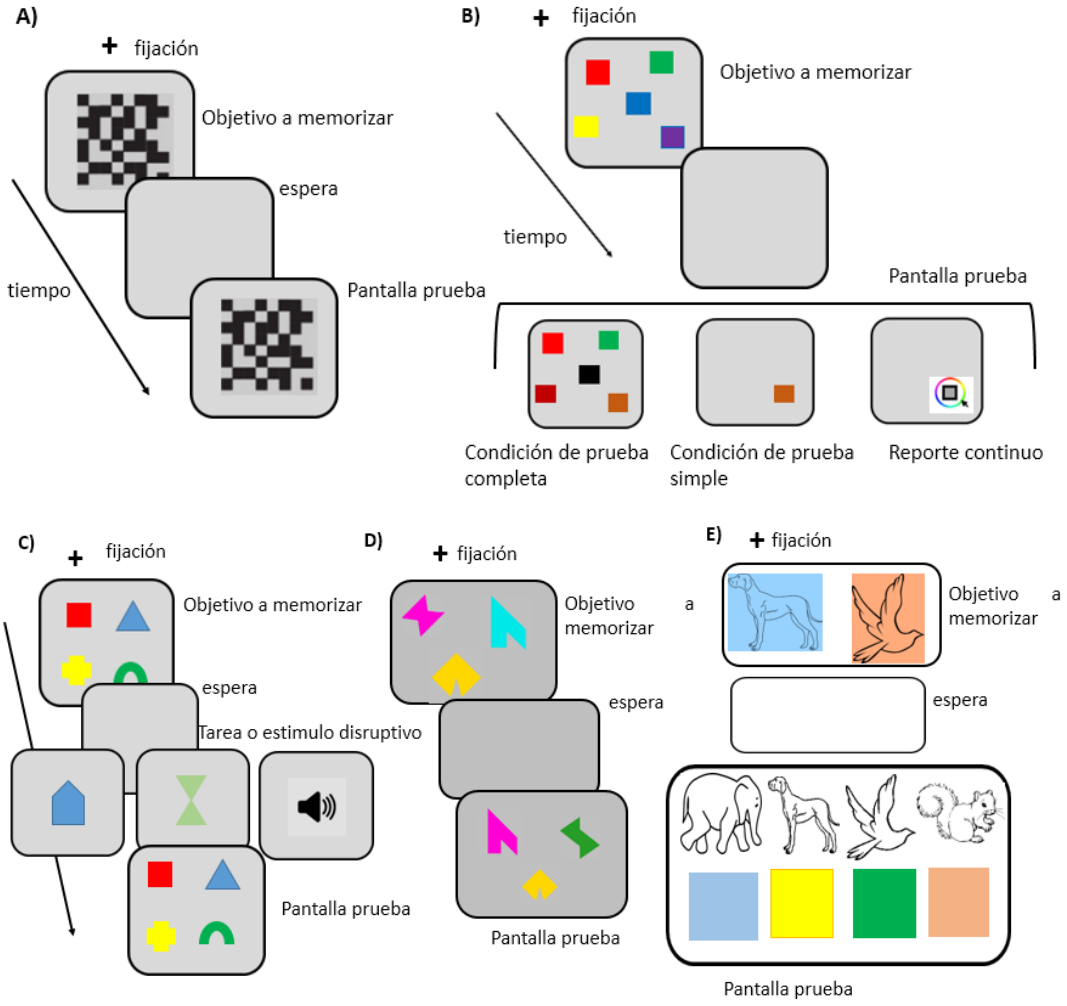


Figura 1. Representación gráfica de la evolución del paradigma de detección de cambios

En la Figura 1 puede observarse (A) una versión de la tarea de detección de cambios de Philips (1974); aquí los sujetos deben reconocer un cambio en el patron después de un lapso de tiempo. (B) la versión de la tarea de detección de cambios en Luck & Vogel (1997), o Wheeler & Treisman (2002). Aquí se introducen variables como color y la condición de prueba completa y prueba única.

En la condición de reporte continuo, el sujeto informa el color del estímulo objetivo. (C) Versión de la tarea utilizada en Allen, Baddeley & Hitch (2010) esta versión introduce estímulos de disrupción (estímulos de objetivos similares, o sonidos) o tareas adicionales (contar hacia atrás mientras se resuelve la tarea) para aumentar la carga cognitiva de la tarea. (D) y (E). Versiones usadas en la investigación clínica (Parra et al. 2011), incluyen formas geométricas abstractas o estímulos familiares cotidianos**.**

2.3 Funcion de *Binding* y Working Memory

La WM refiere a los procesos involucrados en sostenimiento y almacenamiento temporal de información para la ejecución de procesos cognitivos complejos (Baddeley, Allen & Hitch, 2011). En el modelo de WM propuesto por Baddeley & Hitch (1974) hay una unidad ejecutiva central que subordina las unidades de procesamiento verbal (*loop* fonológico) e información viso-espacial (*sketch* viso-espacial). El modelo se reformuló (Baddeley, 2000) con la inclusión del *buffer* episódico, como unidad de almacenamiento temporal y multi-formato.

En este modelo, el proceso del *binding* ocurriría automáticamente en el *sketch* viso-espacial donde se forma una representación del objeto, que luego es almacenada en el *buffer* episódico y posteriormente manipulada en el ejecutivo central. Según la evidencia aportada en Allen, Baddeley & Hitch (2006) Allen, Hitch & Baddeley (2009) Allen, Hitch, Mate, & Baddeley (2012) Zhang, Johnson, Woodman, & Luck (2012) el *binding* de objetos no sería dependiente de la atención, al menos para preceptos visuales simples como objetos y conjunciones forma/color.

La investigación sobre la capacidad de almacenamiento ha generado una amplia discusión. Este debate opone aquellos que argumentan que la WM almacena objetos como unidades completas independientes del número de características que posean. En esta línea se encuentran los trabajos de Zhang et al. 2012; Luria & Vogel (2011); Vogel, Woodman, & Luck, (2001); Luck & Vogel (1997) donde se usan tareas de prueba única. En contraposición, Wheeler & Treisman (2002) (Peich, Husain, & Bays, 2013; Pertzov, et al. 2012; Bays, Wu, & Husain,2011), usando tareas de reconstrucción, proponen que la capacidad en la WM está determinada por el número de características o dimensiones presentes en cada objeto. Recientemente, Geigerman, Verhaeghen, & Cerella, (2016) Hardman, & Cowan (2015) proponen que, al tratarse de objetos simples, la WM almacena los objetos como una única representación mientras que al aumentar la complejidad la

capacidad de almacenamiento se distribuiría entre objetos y sus características. Algo similar a un sistema de gradiente de recursos compartidos que se distribuirían entre objetos y características (para una revisión véase Ma, Husain, & Bays, 2014 y Swan & Bylbe 2014).

Finalmente, Moses & Ryan (2006); Zimmer, Mecklinger, Lindenberger, (2006); Treismman & Zangh, (2006); introducen la diferenciación entre el *binding* de tipo *relacional* y *conjuntivo*. El tipo relacional es un proceso asociativo encargado de procesar lo concerniente a las relaciones entre objetos/rasgos inter-objeto y el contexto en que aparecen; mientras el tipo conjuntivo refiere a la capacidad para formar una representación unitaria de un estímulo a partir de múltiples elementos.

En resumen, lo que sabemos actualmente sobre el *binding* es que, implica (a) percepción, (b) atención basada en objetos y (c) memoria a corto plazo. La codificación depende más de los mecanismos de procesamiento visual que, después de ser percibidos, las características de los estímulos se codifican y se almacenan temporalmente. Estas representaciones se mantienen mediante recursos de atención basados en objetos, y su manipulación involucra otros tipos de procesamiento y formas de control ejecutivo (Parra et al. 2014; Allen et al. 2014).

2.4 Correlatos neuronales de la función de Binding

Estudios que utilizan diferentes técnicas para medir la actividad cerebral como imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) han demostrado que varias estructuras cerebrales participan en el *binding* (Tabla 1), y aunque algunas estructuras varían entre estudios, se conervan similitudes evidentes en algunas de ellas.

Tabla 1. Resumen de trabajos que utilizan técnicas de neuroimagen en tareas de memoria de integración Binding (orden cronológico***)***

Autor	Técnica imagenologica	Tarea	Correlato neuroanatomíco
Mitchell et al. (2000)	IRMf	Características de objetos Ubicación de objetos Codificación de objetos/Ubicación de objetos	Corteza prefrontal (Àrea de Brodmann 7,19,44,6) Giro pre central, hipocampo anterior izquierdo (Área de Brodmann 10,21,22,47) Corteza prefrontal (Área de Brodmann 10) Hipocampo anterior izquierdo, giro cingulado anterior
Sauseng et al. (2005)	EEG	Prueba de memoria de trabajo visual: Mantenimiento y manipulaciòn	Sincronización en sitios prefrontales-parietales α y supresión occipital α
Xu & Chun (2006)	IRMf	Codificación y mantenimiento de objetos (forma/color) Ubicación e índice espacial	Complejo lateral occipital, surco parietal superior Surco intraparietal inferior
Xu (2007)	IRMf	Binding color-forma	Surco intraparietal inferior
Hannula & Ranganath (2008)	IRMf -RE	Binding relacional, (objecto/ ubicación) codificación /recuperación	Regiones anteriores y posteriores del hipocampo izquierdo, corteza prefrontal dorsolateral derecha, corteza perirrinal Hipocampo izquierdo, surco intraparietal interior, regiones bilaterales del giro parahipocampal anterior
Grimault et al. (2009)	MEG	Binding color Binding ubicación	Surco intraparietal interior, surco intra-occipital, corteza prefrontal dorsolateral
Piekema et al. (2010)	IRMf	Binding extrínseco intra-ítem (objeto/ ubicación) Binding intra-item (objeto/color) Binding inter-item (objecto/objecto)	Giro hipocampal, lóbulo parietal superior, campos oculares frontales, lóbulo temporal leve, precuneo. Corteza prefrontal, corteza prefrontal ventromedial, lóbulo temporal medial, giro parahipocampal, regiones del giro angular lateral temporal, amígdala
Wei et al. (2011)	IRMf	Binding features visual conjunction search	Surco intraparietal, union parieto-occipital, giro fusiforme, campos oculares frontales, cerebelo
Morgan et al. (2011)	MEG	Binding de características Binding conjuntivo	Actividad parietal en gamma alta (80–100 Hz)
Philips, Takeda, Singh (2012)	EEG	Búsqueda visual de conjunciones Mantenimiento de conjunciones	Sincronía fronto-parietal en la banda gamma inferior
Baumgartner et al. (2013)	IRMf	Combinaciones de características	Lóbulo parietal superior
Takahama & Saiki (2014)	IRMf-RE	Características complejas, Binding ubicación (color-orientation-location/ color-location)	Corteza prefrontal dorsolateral, hipocampo, lóbulo parietal superior, surco parietal inferior, red fronto-parietal dorsal.
Parra et al. (2014)	IRMf	Codificaciòn binding conjuntivo forma/color) Mantenimiento binding conjuntivo (forma/color)	Giro fusiforme bilateral, corteza parietal izquierda, giro frontal medial izquierdo, giro temporal inferior izquierdo, giro precentral izquierdo, complejo lateral occipital. Giro fusiforme izquierdo, giro postcentral izquierdo, lóbulo parietal superior izquierdo, corteza premotora dorsal izquierda, giro frontal medial, lóbulo parietal inferior izquierdo, giro cingulado anterior
Pollmann et al. (2014)	IRMf	Binding forma/color	Union temporo-parietal , giro angular, corteza occipital lateral, surco intraparietal, complejo occipital lateral, union occipito-temporal, lòbulo parietal superior, surco temporal superior
Saiki (2014)	ERP	Binding forma/color	Lóbulo parietal derecho, surco intraparietal
Becke et al. (2015)	MEG/ERP	Prueba de emparejamiento diferido facilitado	Regiones corticales parietales, regiones ventrales extraestriadas
Smith et al. (2016)	EEG Grafos modulares basado de energía	Binding forma/color	Módulos de red occipitofrontal
Prietto et al (2016)	ERPs	Binding forma/color	Región frontal-central bilateral, region parieto-occipital bilateral, región parieto-central derecha.

Los estudios de fMRI con tareas de *binding* proponen una red funcional que incluye regiones parietal-occipital, frontal y sub hipocampal. Las regiones reportadas incluyen el complejo occipital lateral, giro fusiforme, corteza perirrinal, surco intraparietal (IPS), unión parietal-occipital y parietal-temporal, y la corteza parietal inferior-superior, especialmente en el hemisferio derecho (Baumgartner et al., 2013; Parra et al., 2014; Prieto et al., 2016; Pollmann et al., 2014; Saiki, 2014; Xu & Chun, 2006; Xu, 2007). Parra et al. (2014) reportó la participación de la red temporo-parietal en relación con áreas frontales como el campo visual frontal y el giro precentral en el mantenimiento activo del *binding* forma-color. Wei et al. (2011) y Pikema et al. (2010) coinciden en reportar la activación de una red frontal-parietal que incluye el campo visual frontal, el surco intraparietal y el giro frontal superior izquierdo y el frontal izquierdo. La participación de las regiones frontales contribuye al mantenimiento de características múltiples que requieren recursos adicionales. Además, se observó un mejor rendimiento en tareas de *binding* después de la estimulación del lóbulo parietal con electrodos intracraneales (Birba et al. 2017).

Los datos con EEG y MEG durante tareas de *binding* respaldan estos hallazgos. En la condición de retención de características, se observó actividad eléctrica de fase oscilatoria en la región parietal-occipital junto con una actividad prefrontal sincrónica baja (Holz et al. 2010; Sauseng et al. 2008). Esta conectividad funcional entre las regiones parietal-occipital y frontal-parietal también es reportada en tareas de reconocimiento. Holz et al. (2010) y Philips et al. (2012) informan cómo la oscilación *alfa-gamma* y la fase *theta-gamma* alta, pueden variar en intensidad de acuerdo con las demandas cognitivas de la tarea en la búsqueda visual de características o unidades específicas (de 8-12 Hz en la ventana de tiempo 150-200 ms después de la presentación del estímulo, en reconocimiento de características y 30-38 Hz, 175-250 ms después del estímulo). La actividad *gamma* se ha relacionado con responder a las características del estímulo y su oscilación con codificación de información y mantenimiento de las características del objeto, mientras que la actividad *theta* y su oscilación con gamma con la función de control cognitivo (Busch, & Herrmann, 2003; Sauseng et al. 2005; Tuladhar et al. 2007; Grimault et al. 2009;).

Los estudios con MEG, describen actividad *alfa* en las regiones parietal-occipital (Morgan et al. 2011; Becke et al. 2015) y actividad *theta* en el giro frontal medial izquierdo y la corteza cingulada anterior, así como actividad ventral extrastriada durante la manipulación y el mantenimiento información en WM. La interpretación de esta actividad *alfa* se ha interpretado

como el mantenimiento de la carga cognitiva en WM o como la desconexión de la inhibición funcional de los recursos de atención para suprimir la información irrelevante.

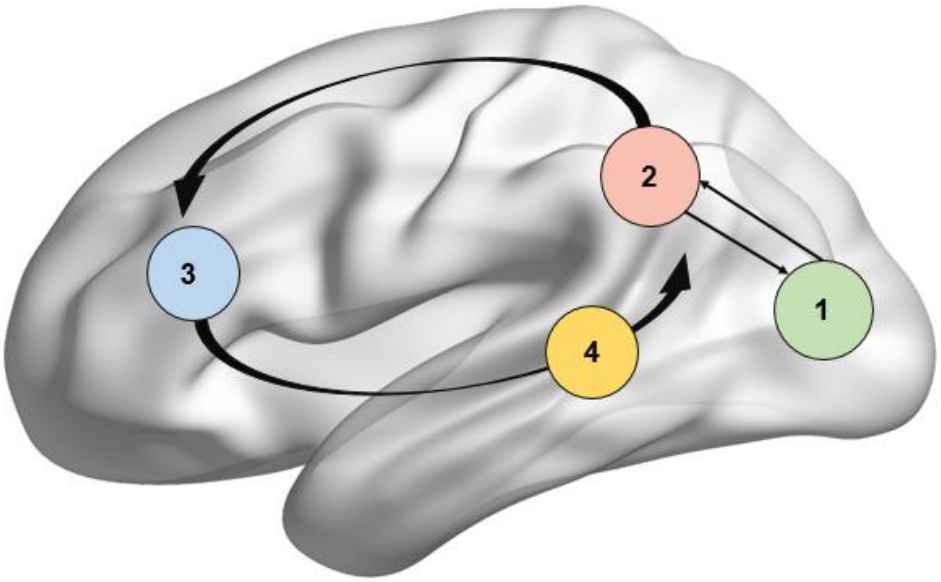


Figura 2. Representación funcional de las estructuras involucradas en el procesamiento de información en tareas de *binding*.

Los resultados enfatizan el papel de las regiones posterior occipital-parietal y frontal en el proceso del *binding* (véase Figura 2). Podríamos describir funcionalmente este proceso así: 1) las regiones occipitales desempeñan un papel en los mecanismos visuales y la codificación temprana de la información. 2) las regiones parietales (es decir, la red occipital-parietal) desempeña un papel doble en el almacenamiento inicial de la información y en la integración de representaciones de características y también proporcionar el soporte de atención requerido para mantener la conjunción “en línea” 3) las regiones frontales reflejan la selección y transferencia de información visual a la WM. 4) El acoplamiento con cortezas temporales y la red posterior sugiere su participación en la el mantenimiento y las comparaciones en WM de las conjunciones contra los distractores y su manipulación en el tiempo.

2.5 Cambio cognitivo en Envejecimiento.

Pese a que en la mayoría de casos la vejez es una etapa de bienestar y descubrimiento, es claro que el aumento de la población a nivel global también ha ocasionado que se incrementen los casos de patologías asociadas al envejecimiento como la demencia o EA. En la mayoría de los casos de demencia esta suele tener como uno de sus primeros signos, un ligero decaimiento de la capacidad intelectual, generalmente diagnosticado como DCL. Este diagnóstico, es delimitado por una reducción objetiva en uno o más dominios de la cognición (mediante alguna prueba neuropsicológica) como memoria, lenguaje, y la atención etc, junto con una evaluación general adecuada del resto de dominios y la funcionalidad general del sujeto en sus actividades cotidianas (Sperling et al. 2011).

Mostrar signos de DCL no significa necesariamente que este en proceso de un trastorno neurodegenerativo. Si bien cerca del 20% de las personas mayores de 60 años muestran signos de DCL (OMS, 2018) se estima que 1 de cada 2 de ese 20% si hará tránsito hacia un trastorno neurodegenerativo como EA. A pesar de esto, no es claro que características cognitivas o biológicas definen el tránsito hacia EA o no, aun no se han logrado determinar si signos cognitivos que permitan discernir el cambio cognitivo de naturaleza “benigna” y patológica en envejecimiento. Es por ello que, la exploración de marcadores cognitivos podría mostrar algún indicio en la caracterización en los signos de DCL.

Trabajos previos que han buscado caracterizar la cognición en envejecimiento, sugieren que adultos mayores con niveles altos de educación o historia de oficios con esfuerzo intelectual tienden a desarrollar una “reserva cognitiva” les permite seguir siendo funcionales y exhibiendo aptitud cognitiva adecuada cuando el proceso neurodegenerativo pueda llevar varios años presente en ellos (Verlinden et al. 2015, Lim et al. 2014).

Generalmente, los procesos de cambio cognitivo relacionados con la EA requieren de la afectación de la memoria y otro dominio cognitivo. Estudios recientes (Gordon et al. 2015; Kilmalova & Kuca 2014; Lim et al. 2014) señalan que cerca del 40% de los casos inician con un deterioro en la memoria, y que en muchos casos puede empezar por déficit visuo-contruccionales (31%) o de funciones ejecutivas (10%) o lenguaje (9%). En este sentido se ha señalado alguna

crítica al modelo de diagnóstico tradicional puesto que, si bien se plantea que hay déficit en estos dominios en fases muy tempranas de EA, estos no pueden ser detectados por los test tradicionales. Es decir, no aparecen en forma de afasia clásica o apraxia clásica, sino que son únicamente observables en los desempeños cognitivos asociados a las exigencias cotidianas del paciente.

El cambio cognitivo en el envejecimiento puede expresarse de manera diversa, así cuan diversas son las historias de los sujetos en esta etapa de la vida. Sin embargo, es probable que con el uso de nuevas tecnologías y herramientas teóricas puedan encontrarse regularidades en los desempeños que permitan identificar cambios sutiles en la cognición que permitieran pensar en la capacidad de caracterizar, diferenciar y servir de indicador para desarrollar herramientas para un diagnóstico más temprano.

2.6 Enfermedad de Alzheimer

Los cambios neurofisiológicos en EA corresponden a la formación de placas de fragmentos de proteínas *beta amiloidea* que se acumulan por fuera y en los extremos de las células nerviosas causando interferencia en las sinapsis y por ende en la trasmisión de las señales nerviosas (Alzheimer Disease Facts, 2016; Sonnen et al. 2008). De igual forma las proteínas *Tau* se acumulan al interior de las células formando hebras u “ovillos” al interior de las células interrumpiendo el flujo de señales eléctricas ocasionando una “asfixia” de la célula y su correspondiente muerte.

Una hipótesis que cuenta con evidencia experimental (Sonnen et al. 2008) y que explica el inicio de la acumulación de proteínas amiloideas y *Tau* corresponde al factor genético expresado en el gen APOE-4. Se atribuye a este gen el inicio de la reacción en cadena que ocasiona los cambios neurofisiológicos descritos, pero solo alrededor del 5% del total de los casos de EA son portadores del gen APOE-4; el otro 95% se denomina como enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico y sus causas desencadenantes continúan siendo desconocidas.

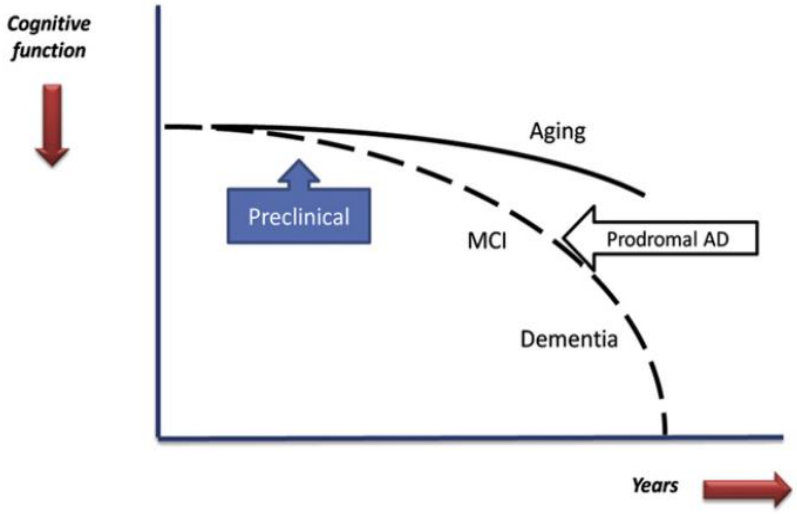


Figura 3. Descripción del declive funcional en función de la edad diferenciando los estados de EA (tomado de Fuentes 2012).

El concepto de Alzheimer preclínico (véase figura 3) es relativamente reciente en el estudio de EA (Caselli et al. 2014). Este concepto se define como continuo temporal que inicia con el deterioro cognitivo normal en el envejecimiento y que culmina en la demencia tipo Alzheimer (DTA) (Verlinden et al. 2015; Fuentes 2012). De tal forma, puede argumentarse que el Alzheimer preclínico es una condición pre-demencia para la cual aún no se han establecido criterios diagnóstico específicos más allá de que esta fase se encuentra ubicado el DCL y que podría distinguirse de éste.

En términos de los procesos neurofisiológicos asociados al EA en la fase preclínica se describe la acumulación de amiloides, la disfunción sináptica y el daño neuronal mediado por la proteína *Tau*. De igual forma la proposición del constructo de Alzheimer preclínico procura no correlacionar directamente la medición de biomarcadores con el diagnóstico de EA puesto que existe registro experimental que no todas las alteraciones en dichos marcadores culminarán en el 100% de los casos en una subsecuente demencia (Fuentes, 2012; Storandt, Grant, Miller, & Morris, 2006, 2008).

2.7 Función de *Binding* y Enfermedad de Alzheimer

La WM y las funciones viso-espaciales son procesos cognitivos severamente comprometidos en la EA (Parra et al. 2011; Kingwell 2012). La investigación en *binding* se ha llevado al campo del envejecimiento y ha llevado a la hipótesis de considerar los déficits en este dominio como un potencial marcador cognitivo para EA (Parra, Della Sala, Logie & Lopera 2011), e incluso que el déficit en *binding* puede ser un indicador preclínico de EA (Moreno et al. 2011, Parra. et al. 2010).

Diversos estudios (Brockmole et al. 2008; Parra et al. 2009; 2010; Isella et al. 2015) indican que el *binding* no parece verse reducido en el envejecimiento normal o la depresión crónica. Sugiriendo que, su deterioro se asocia con procesos neurodegenerativos, tal como Della Sala et al. (2012) en su trabajo, donde se reportó un déficit diferencial y significativo para pacientes con EA respecto a pacientes con demencia fronto-temporal, demencia por enfermedad de Parkinson, demencia vascular y demencia por cuerpo de Lewi.

La investigación específica en pacientes con EA tipo familiar con mutación E280A presenilina-1 (Parra et al. 2010; 2011) y tipo esporádico (Parra et al. 2008; 2010; 2011) muestra que en tareas visuales de *binding*, los pacientes de ambos grupos, tienen un desempeño significativamente inferior respecto a sujetos de control neurotípicos. Incluso, pacientes portadores de la mutación E280A en fase asintomática de EA mostraron desempeño disminuído en el *binding* respecto a sujetos de control neurotípicos, apoyando la hipótesis que el deterioro en el proceso del *binding* puede ser un marcador preclínico de EA.

Estudios de fMRI y volumetría (Browndyke, et al 2013; Farràs-Permanyer, Guàrdia-Olmos, & Peró-Cebollero 2015; Jin, Pelak, & Cordes, 2012; Liang, et al 2014; Ruan et al. 2016; Schroeter, Stein, Maslowski, y Neumann, 2009) reportan que, en relación con los sujetos de control neurotípicos, los pacientes con DCL muestran una baja utilización de glucosa, hipometabolismo y menos materia gris en el giro fusiforme, la corteza posterior parietal, la corteza lateral prefrontal, inferior lóbulos parietales, la corteza cingulada posterior, precuneus, hipocampo, ínsula anterior izquierda, polo temporal izquierdo / surco temporal superior anterior, giro temporal medial y amígdala derecha, áreas relacionadas con la función del *binding*.

Específicamente en tareas visuales, los pacientes con DCL muestran una baja actividad en la red frontal frontoparietal, giro precentral, corteza prefrontal, surco intraparietal derecho y áreas temporales mientras codifican y recuperan información (Chechko et al. 2014).

Recientemente, se están empezando a adoptar el uso de tareas que evalúan el *binding* en protocolos neuropsicológicos de adultos mayores (Gramunt et al. 2016; 2015) pero aún es necesario tener datos de tipo longitudinal y con poblaciones más grandes con el fin de verificar la verdadera sensibilidad y especificidad de este tipo de tareas.

2.8 Modelización y predictibilidad en Neurociencia Cognitiva

Un modelo es una representación de un objeto complejo, de un sistema o de un proceso que puede tomar una forma física o abstracta (modelos matemáticos o computacionales) (Gershenson, 2010), como aquellos empleados en arquitectura, en meteorología, ingeniería o cognición. En general, la modelización permite un mejor entendimiento de objetos, sistemas o procesos complejos en tanto que los modelos capturan ciertos aspectos importantes mientras hacen abstracción de otros (Frank & Badre, 2015). La modelización neurocognitiva puede llevarse a cabo empleando programas computacionales, cuyo comportamiento es similar en ciertos aspectos al comportamiento humano y de cuyo uso y desarrollo se espera ganar mayor comprensión de la estructura causal y del curso temporal de los procesos cognitivos. A tal efecto, se puede recurrir a arquitecturas de modelización cognitiva, tales como MAX-NET, PATPHO o COGENT (Caicedo & Lopez 2009; Buyukaksov-Kaplan et al. 2007; Kaplan et al. 2006) basadas en memorias *buffer*, ciclos, reglas de producción y flujo de información que, en general, tienen una aproximación simbólica o arquitecturas subsimbólicas (probabilísticas) como las del conexionismo.

En este punto, es preciso tener claro que la implementación de modelos computaciones o de aprendizaje automático puede tener distintos objetivos. En ocasiones pareciera que lo fundamental es dar cuenta de la función/disfunción en términos de mecanismos (estructura causal y curso temporal) a partir de datos de la Psicología experimental, la Psicología cognitiva o la Neuropsicología, para abordar problemas como los tiempos de reacción o los tipos de errores producidos (Kaplan et al 2006). En este caso se aspira a que los modelos permitan comprender la

función cerebral misma. En otras ocasiones, lo que se privilegia es el comportamiento, en cuyo caso la validez se apoya en la capacidad de los modelos para resolver las mismas tareas que resuelve un ser humano o un animal, independientemente de la manera como se logre tal fin (Martínez-Flórez 2014). Y finalmente, cuando se busca comprender o utilizar un patrón de datos que permita hacer predicciones sobre los problemas estudiados (Marshall et al. 2008).

En este trabajo, se busca profundizar en la tercera vía, al usar los datos tomados de evaluaciones neuropsicológicas de pacientes con DCL y controles para establecer una línea de base y evolución (con las evaluaciones subsiguientes) que le permitan al sistema computacional aprender los patrones entre los datos suministrados y de esta forma poder realizar una hipótesis sobre la evolución de casos subsiguientes.

2.9 Algoritmos computacionales: árboles de decisión y potenciación de gradiente

La categorización y clasificación, de acuerdo a desempeños cognitivos son procedimientos comunes en la clínica. Usualmente los diagnósticos clínicos están soportados en las medidas de desempeño de los sujetos que permiten establecer diferentes categorías. La clasificación es un proceso recurrente dentro de los análisis computacionales de diferentes tipos de datos pues permiten establecer espacios de separación para determinar como se distribuyen dichos datos y ejercer análisis y decisiones sobre los mismos.

Una técnica para clasificación y predicción sobre un conjunto de datos son los Árboles de Decisión (AD). La técnica de AD funciona como un mapa para la organización y flujo de datos que permite ejercer diferentes tipos de operaciones para alcanzar una salida, ya sea esta una predicción (usualmente) o una decisión (Kaminski et al. 2017). Un AD usualmente se inicia con un set de información sobre el cual se van ejerciendo diferentes operaciones donde obtienen diferentes ramificaciones que pueden ser interpretadas como resultados posibles o diferentes categorías subsecuentes (véase Fig. 4).

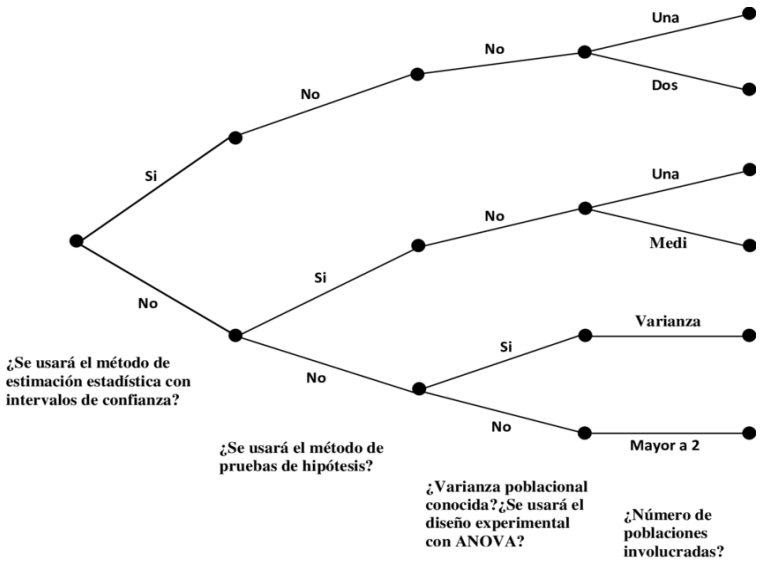


Figura 4. Ejemplo de árbol de decisión. Nótese el inicio a partir de un único conjunto de datos y la subsecuente ramificación de los datos según se ejerce operaciones clasificatorias en cada estadio de procesamiento. (tomado de Valdivieso 2011)

El árbol está compuesto por nodos y conectores, estos nodos pueden cumplir una operación con el fin de filtrar o procesar cierto tipo de información, ya sea para ser usada, categorizada o eliminada en la ramificación siguiente. Los nodos pueden clasificarse a grandes rasgos en tres categorías: (a) decisión, (b) probabilidad y (c) terminal. En los primeros, la operación refiere al cálculo de ocurrencia de una determinada acción o dato, en los segundos se ejerce una operación de selección o decisión tipo verdadero o falso y los últimos corresponden con la salida después de ejecutadas las operaciones.

Existen diferentes metodologías para la implementación de AD (para una revisión detallada de las técnicas de implementación, véase Rokach & Maimon 2008), como la selección aleatoria de patrones de procesamiento, usada frecuentemente en la teoría de juegos, o el procesamiento secuencial por reglas. En este último caso, las reglas tienen la forma de condiciones para el procesamiento tipo: si condición 1 y condición 2 y condición 3 entonces resultado. Las reglas de decisión se pueden generar construyendo reglas de asociación con la variable de destino subsecuente denotando a su vez relaciones temporales o causales.

Este tipo de algoritmo tiene ventajas que permiten automatizar el tratamiento de datos y el minado de nueva información contenida en un conjunto de datos sobre el cual sería difícil acceder a través de métodos estadísticos más "gruesos", como técnicas de correlación clásicas o de análisis de muestras independientes como la *t de student*, pues estas técnicas solo permiten hacer inferencias sobre un set de datos general. También, realizan tareas de clasificación de datos individuales dentro del conjunto y su resultado es más eficiente que si lo hiciese un investigador "a ojo", teniendo cuenta la cantidad de variables y casos que puede suponer un set de datos grande. Además, son fáciles de entender e interpretar y pueden ser implementadas incluso con pocos datos duros. Se pueden clasificar y contrastar diferentes escenarios sobre los datos (sus alternativas, probabilidades y costos). Contribuyen a determinar los peores, mejores y esperados valores para diferentes escenarios. Por ultimo, es un modelo de caja blanca donde cada secuencia del procesamiento es rastreable y modificable además de ser posible combinarlo con otras técnicas de computacionales.

Potenciación de gradiente

Los algoritmos de potenciación de gradiente son una técnica de aprendizaje automático (*machine learning*) que se fundamentan en el concepto de *potenciación*. La potenciación, es el ajuste que se hace a cada solución propuesta por el algoritmo cuyo objetivo es convertir el aprendizaje que surge a partir de una hipótesis débil en un aprendizaje "fuerte" o estable (Kuhn & Johnson 2013). En este sentido, una hipótesis débil es aquella que es solo un poco mejor que una solución al azar, de esta forma la potenciación profundiza sobre estas soluciones débiles la búsqueda o el perfeccionamiento de una solución más eficiente.

Para la búsqueda de esta solución se crean pequeños árboles de decisión durante el procesamiento. Esto quiere decir que se generan posibles soluciones y consecuencias de estas decisiones dentro el modelo. En esta línea se crea un marco estadístico para la optimización de una solución a partir de añadir hipótesis débiles de manera constante sobre una solución para "potenciarla" (Ayadevra & Kishore, 2018). En su estructura, una máquina basada en potenciación de gradiente cuenta con 1) una función que se debe optimizar (generalmente es una función de regresión) 2) hipótesis débiles, las cuales son formuladas a partir de pequeños árboles de decisión.

3) un modelo aditivo, el cual refiere bajo que parámetro se van añadir las porciones de decisión que refuerzan la solución final.

La técnica de potenciación de gradiente puede usarse tanto para crear modelos predictivos basados en análisis de regresión en problemas de clasificación, como para realizar un modelo predictivo sobre los datos al uso (Mason et al., 1999). Este tipo de sistema se construye de forma escalonada donde las reglas de procesamiento se aplican en diferentes momentos para realizar posteriormente predicciones generalizables al conjunto de datos. En otras palabras, es una técnica de procesamiento algorítmico iterativo donde el objetivo es descender un gradiente funcional. El algoritmo busca la optimización de función coste mediante la elección iterativa de la función (probando hipótesis débiles) hasta alcanzar una solución adecuada (Hatie 2009).

Este tipo de sistema puede usar un tipo de aprendizaje "supervisado". Es decir, es entrenado por un usuario en un conjunto de datos y puede "enseñársele" o no al sistema unas reglas de clasificación las cuales son aplicadas al problema, o dejar que mediante iteraciones el sistema encuentre los patrones o secuencias recurrentes en los datos. Posteriormente, si el sistema satisface los parámetros establecidos puede "generalizar" su aprendizaje y aplicar dichas reglas a nuevos casos para los cuales no fue entrenado. En otras palabras, podría realizar predicciones sobre nuevos conjuntos de datos basado en la información recopilada.

Algunas técnicas de aprendizaje automático ha sido utilizadas en la Neurociencia cognitiva con el fin de clasificar conjuntos de datos poblaciones como por ejemplo una redes neuronales artificiales (Kim et al. 2005; Kasabov et al. 2015) usadas para clasificar los registros longitudinales de electroencefalografía en conjuntos de pacientes con EA y el resultado obtenido en el entrenamiento permite diagnosticar EA a partir de las medidas EEG tomadas en nuevos pacientes.

Aunque ya existen otros sistemas basados en técnicas de aprendizaje automático (AA) para contribuir al diagnóstico de EA (Seixas et al. 2014; Savios et al. 2009), estos modelos se basan en la clasificación y ayuda de la decisión basados en el procesamiento de señales médicas como EEG o neuroimágenes. También en años recientes se han publicado algunos trabajos que apuntan a contribuir a realizar predicciones en envejecimiento basados en medidas de rendimiento cognitivo. Entre estos, Pereira et al. (2017) y So et al. (2018) implementan técnicas de aprendizaje automático basados en la selección de rasgos (*feature selection*) donde usando datos de tareas

neuropsicológicas buscan establecer la efectividad de las diferentes pruebas para el diagnóstico de desórdenes neurocognitivos en envejecimiento.

3. METODOLOGÍA

El presente estudio es cuantitativo longitudinal desde un enfoque empírico analítico. Las evaluaciónes neuropsicológicas de cada sujeto participante tuvieron un intervalo de un año. Esta evaluación comprende un protocolo clínico multidominio (Vease Apendice D). La asignación de los sujetos a los grupos fue intencional y se realizaron comparaciones estadísticas para determinar diferencias inter grupo e intragupo a través del tiempo y se implementaron técnicas computacionales para el análisis y la construcción de modelos predictivos.

3.1 Participantes

Se incluyeron 135 sujetos en un total de 232 evaluaciones en tres años (véase tabla 2). Edades entre 50 y 75 años, estrato socioeconómico entre 2 y 5, sin diferencias estadísticamente significativas en edad y años de educación. Los sujetos fueron invitados a participar voluntariamente en tres instituciones de la ciudad de Cali, Colombia: Centro de atención al adulto mayor Comfandi, Grupo de pensionados Universidad del Valle y Fundación Clínica Valle del Lili.

Entre los criterios generales de inclusión/exclusión estaban no contar con antecedentes de enfermedad psiquiátrica o neurológica, no contar con antecedentes de abuso de alcohol o sustancias psicoactivas, no evidenciar signos actuales de enfermedad psiquiátrica o depresión y/o demencia, entre otras.

Tabla 2. Características descriptivas sociodemográficas por año (no se incuyen datos del año 3 por el tamaño de la muestra)

	Control M (*DE*)	*DCL* M *(DE)*	*t-test*	*Valores p*
Datos demográficos año 1				
Edad	66.329 (6.299)	67.79 (7.472)	-.1.211	.228
Años de escolaridad	12.976 (4.383)	11.76 (4.140)	1.558	.122
Genero	55F/29M	35F/14M		

Datos demográficos año 2				
Edad	65.29 (7.137)	69.33 (6.04)	2.324	.0238
Años de escolaridad	15.52 (4.02)	10.16 (3.13)	4.144	.0166
Genero	22F/12M	17F/7M		
Datos demográficos año 3				
Edad				
Años de escolaridad				.
Genero	6F/1M	3F/1M		

Criterios Grupo DCL

Los criterios para diagnosticar DLC fueron los establecidos por Petersen (2004; 2011) y Winblad et al. (2004) que incluyen:

(1) Cambio en la cognición reconocido por el individuo afectado y/o un familiar cercano informante (según lo sugerido por Morris, 2012; Storandt, Grant, Miller, y Morris, 2006)

(2) Rendimiento levemente inferior en tamizaje clínico y en al menos un domino cognitivo objetivo (para determinar el tipo de DCL, si es amnésico, del lenguaje o inespecífico)

(3) Independencia en las actividades funcionales de la vida diaria y

(4) Ausencia de demencia.

Estos criterios son usados también en el DSM V (2015) (donde se define cómo trastorno neurocognitivo menor) y están expresados de la siguiente manera:

(1) Preocupación por la disminución cognitiva leve, expresada por el sujeto o un informante confiable, u observada por el clínico.

(2) Deterioro leve respaldado por evaluación cognitiva objetiva en uno o más dominios de la cognición.

(3) No hay impacto con la independencia en las actividades cotidianas.

Las medidas cognitivas para el diagnóstico DCL y la inclusión en el grupo del mismo nombre están determinadas por rendimiento cognitivo global levemente disminuido. Se toma como referencia la puntuación en el test mini mental (MMSE) y el ACE-R versión Colombia, el primero un resultado global ≥ 24 y ≤ 26 para una edad >75 y =24 para <75. En el caso del ACE-R un

resultado entre 85 y 89, como medida objetiva de deterioro en el dominio de memoria se toma el resultado del dominio de memoria del ACE-R entre 19 y 21 para sujetos menores de 75 años y =19 para sujetos mayores a 75.

La independencia en actividades cotidianas viene expresada por la puntuación en las escalas de autocuidado de 6/6 puntos y IADL (Lawton y Brody, 1969) con puntuación completamente normal (8 en las mujeres y en los hombres).

La ausencia de demencia se registra a partir de la obtención de una puntuación inferior a 4 puntos en la escala de Hachinski y a 1 punto en la escala de demencia CDR. La ausencia de depresión se registra a partir de un resultado inferior a 4 puntos en la escala de depresión geriátrica Yesavage.

3.2 Instrumentos

El protocolo neuropsicológico utilizado incluyó un set de pruebas para medir los dominios de memoria, lenguaje, atención, funcionamiento ejecutivo viso construccional y *binding*. Este protocolo permite hacer la caracterización clínica y cognitiva de cada sujeto participante. El protocolo se divide en 3 ejes (véase tabla 3). Un eje, clínico-funcional donde se determina la ausencia de signos de demencia o depresión, ceguera al color y funcionalidad general. Un segundo eje, comprende la evaluación cognitiva tanto con pruebas globales como el ACE-R y MMSE y pruebas de dominio especifico y un tercer eje que comprende las rutinas de *binding*.

Tabla 3. Resumen de las pruebas neuropsicológicas usadas en la evaluación cognitiva

Dimensión	Prueba	Descripción
Clínico funcional y emocional	Escala de Depresión Geriátrica de YESAVAGE	Escala depresión geriátrica Yesavage, para descartar episodio depresivo , puntaje < 5
	Everyday Cognition Scale (e-cog)	test de cognición en la vida diaria, determina procesos cognitivos en actividades de la vida diaria y su deterioro objetivo

	Clinical Demential Rating CDR	escala clinica de demencia, para descartar proceso demencial subyacente, puntuación < 1
	Escala de Hachinski	Escala de Hachinski, para descartar demencia cortical puntaje < 4
	Escala Lawton y Brody	Son preguntas relacionadas con su vida cotidiana. Evalúa la funcionalidad del paciente en la vida cotidiana.
	Escala de Autocuidado	test de cognición en la vida diaria, determina procesos cognitivos en actividades de la vida diaria y su deterioro objetivo
	Test de percepción de color D`vorine	Es una de varias pruebas que determinan si una persona tiene una deficiencia en la visión del color. Es una prueba simple y directa. La Prueba de Ishihara es más similar a la Dvorine y un poco más conocida. La diferencia clave es que la Prueba Ishihara usa menos placas de color y requiere menos errores para poder pasar. La prueba de Dvorine Blind se considera algo más fácil de pasar que la prueba de Ishihara. Lo que llamamos aquí d'vorine incluye la prueba ishihara.
Screening cognitivo global	Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado ACER-r	Colección de ítems de diferentes dominios cognitivos. Evalúa el rendimiento cognitivo, permite determinar un nivel de deterioro global
	Mini Mental- (MMSE)	Prueba mini-mental que evalúa el deterioro cognitivo entre ≥ 24 y ≤ 26
Atención	TMT-forma A (TMT-A)	Tarea en la que el sujeto debe trazar un recorrido con lápiz a través de la secuencia numérica de estímulos de 1 al 25 siguiendo el orden.
Solución de problemas-funciones ejecutivas	TMT- forma B (TMT-B)	el sujeto debe trazar un recorrido con lápiz a través de la secuencia numérica y alfabética

	Digito a símbolo (DaS)	test de conversión dígitos numéricos a símbolos. Se mide los aciertos en relación al tiempo de ejecución máximo 180 segundos
Lenguaje denominación	Test de Vocabulario de Boston – Abreviado (TD)	Son 20 imágenes de objetos en las que el sujeto debe reconocer y decir cual el nombre de los objetos.
Inteligencia verbal	VBIQ Acentuación	El sujeto debe leer correctamente en voz alta una lista de 51 palabras sin acentuación en la representación gráfica, se contabiliza el número total de aciertos.
Memoria verbal – aprendizaje verbal	Test palabras de rey (TPR) recuerdo diferido (TPRrl) Reconocimiento (TPRR)	Lista de 15 palabras que el sujeto debe aprender, se contabiliza e número de palabra recordadas hasta un máximo de 10 intentos.
	Span de dígitos (SD)	Se lee una lista de dígitos los cuales el sujeto debe repetir en orden en que fueron leídos. De acertar se lee una nueva lista con un número mayor de estímulos hasta alcanzar la lista de 9 estímulos.
Memoria verbal- memoria semántica	Test de recuerdo libre, selectivo y facilitado (FCSRT) Recuerdo libre y clave semántica. (FCRTrl-FCSRTcs)	Se presenta una lista visual de 16 palabras en muestras de 4 palabras por vez. Hay 3 rutinas, recuerdo inmediato una vez presentadas la palabras, recuerdo libre, y recuerdo facilitado por clave semántica de cada una de las palabras.
Habilidades viso-espaciales- coordinación motora	Copia figura de rey (CFR)	Se presenta una versión grafica de la figura de Rey la cual el sujeto debe copia en una hoja. Se califica de acuerdo al número correcto de ítems copiados.
Memoria viso-espacial	Recuerdo inmediato-recuerdo diferido figura de rey (RIFR-RDFR)	Se solicita una vez terminada la copia realizar de nuevo la figura sin el estímulo de referencia. Media hora después, en la rutina de recuerdo diferido se solicita realizar de nuevo la figura. Se califica de acuerdo número correcto de ítems dibujados.

Función memoria de integración	Rutina de memoria para formas y Binding 2-3 formas	Se presenta una matriz con un set de estímulos, después de un tiempo de retención se presenta una nueva matriz donde se pregunta al sujeto si es el mismo estimulo o uno diferente. Se califica cada acierto.

Test de Binding

El test de *binding*, se basa en la detección de rasgos asociados a formas y color. Los estímulos presentados corresponden a formas poligonales las cuales pueden ser emparejadas en forma, color, o color/forma. En una evaluación de este tipo (figura 5), los ítems son presentados en un primer set en una pantalla. Posterior al breve reposo, es presentado un nuevo set de estímulos los cuales pueden ser iguales o diferentes al presentado previamente. Frente a este segundo set se le pregunta al sujeto si este es igual o diferente al presentado previamente.

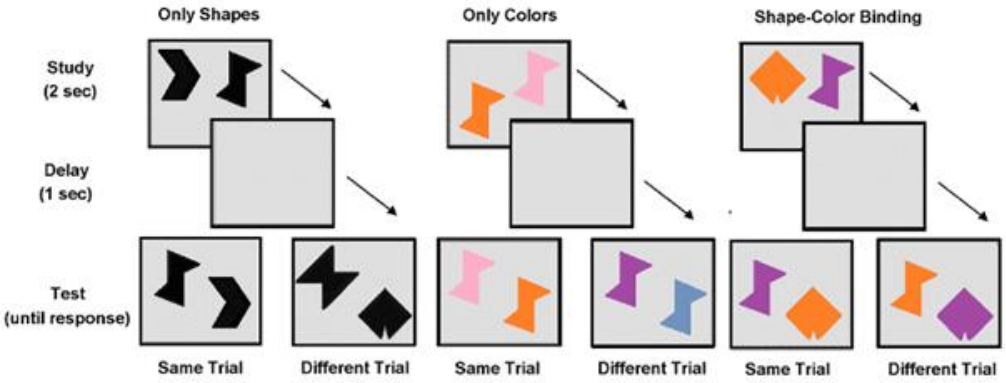


Figura 5. Set de estímulos de ejemplo de test de Binding memoria a corto plazo (Tomado de Rentz et al. 2013)

Memoria para formas (BTf): en esta condición a los participantes les fueron presentados tres formas de color negro. Se pidió a los participantes a recordar estas formas. Después de la presentación inicial reportaron si el segundo set se compone de los mismas o diferentes formas. Se hicieron 20 ensayos.

Memoria para Binding forma-color 3 ítems (BT3): En esta condición se presentó a los participantes tres formas de acuerdo a cada rutina, cada estimulo tenía forma y color diferente. Se pidió a los participantes recordar la combinación de formas y colores. Después de la presentación inicial reportaron si el segundo set se compone de los mismas o diferentes formas. Se hicieron 20 ensayos.

Memoria Binding forma-color 2 ítems (BT2): En esta condición (véase la Figura 5 para la aplicación de esta tarea) se presentó a los participantes dos formas cada una de un color diferente. Los participantes debían reportar la combinación de formas y colores. Después de la presentación inicial reportaron si el segundo set se compone de los mismas o diferentes formas. Se hicieron 20 ensayos.

3.3 Procedimiento

Cada sesión de evaluación individual tuvo una duración aproximada de 120 minutos. Las sesiones iniciaron con una entrevista clínica semiestructurada donde se indagó por la historia clínica del sujeto y se aplicaron las escalas de evaluación clínico-funcional y emocional, y lectura y aceptación del consentimiento informado (figura 5). Posteriormente, si el sujeto cumplía los criterios de inclusión, se procedía la aplicación de las rutinas de BT.

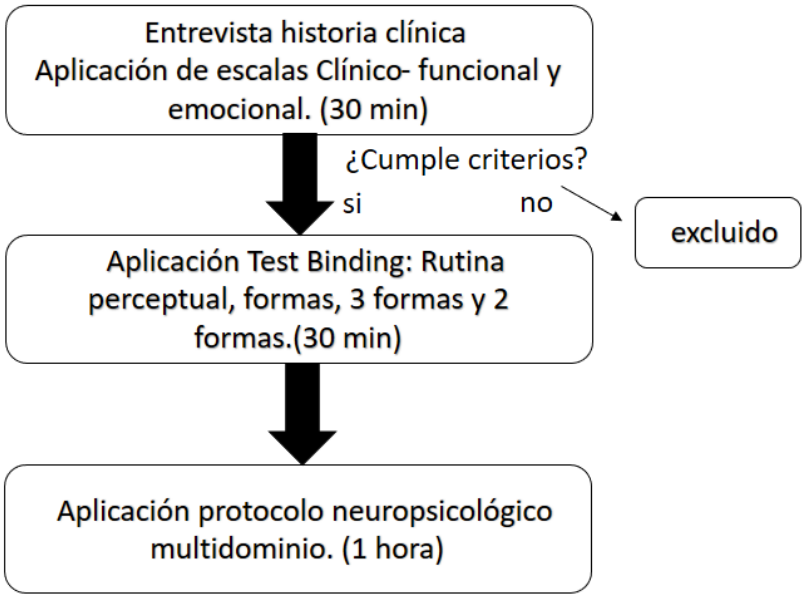


Figura 6. Estructura general de la sesión de evaluación por sujeto

La entrevista clínica como las demás pruebas fueron realizadas por parte de un psicólogo profesional o un estudiante de último año de carrera de Psicología. La prueba BT como de percepción de color fue aplicada en un computador en frente del sujeto y las respuestas eran registradas en el ordenador por el aplicador. Finalmente se aplicó el protocolo neuropsicológico y los test se llevaron a cabo de manera tradicional en lápiz y papel. La calificación de las pruebas fue realizada por cada sujeto aplicador bajo la supervisión del investigador principal y se entregó un informe clínico de desempeño a cada sujeto participante. Esta rutina se repitió cada año durante tres años por cada uno de los sujetos participantes.

3.4 Análisis Estadístico

3.4.1 Para datos socio demográficos

Para comparar los datos sociodemográficos y clínicos entre el grupo DCL y grupos control (GC) se utilizó una prueba *t de student* para muestras independientes; se estableció un nivel de significancia menor a 0.05 ($p < 0.05$) y se asumió la igualdad de varianza. Se balancearon los grupos de manera tal que no se observaran diferencias significativas en edad y años de educación. Los datos fueron procesados usando el software libre JASP versión 0.11.1[1]

3.4.2 Análisis de comparación de desempeños inter-grupo e intra-grupo

En la compracion del desempeño en dominios cognitivos entre los grupos DCL y GC se realizó una prueba *t de student* para muestras independientes, se estableció un nivel de significancia menor a 0.05 ($p < 0.05$). Se compararon los desempeños en cada dominio cognitivo entre cada grupo para el año 1 y año 2, es decir, grupo DCL vs GC año 1, y grupo DCL vs GC año 2.

Se comparó, además, los desempeños de cada grupo entre años usando una prueba *t de student* para grupos pareados, es decir, GC año 1 vs GC año 2 y DCL año 1vs DCL año 2.

---

[1] disponible en https://jasp-stats.org/download/ .

3.5 Análisis Computacional

3.5.1 Clasificación usando Árboles de Decisión

Se programó un algoritmo basado en AD para clasificar los datos obtenidos en diferentes categorías de desempeño que permitirían el análisis de la medición de *binding* en relación con otros dominios cognitivos. Su programación se realiza usando el lenguaje Python en la plataforma de software Anaconda[2].

3.5.2 Muestra

La muestra equivale al número total de sujetos con una evaluación. La muestra total fue de 156 sujetos -50 de género masculino y 104 de género femenino- (Véase Capitulo 3 apartado 3.1 para una descripción detallada de los aspectos socio demográficos de la muestra). Los criterios clínico-psicométricos utilizados para la clasificación se exponen a continuación en la descripción de la estructura del algoritmo.

3.5.3 Instrumentos

Véase apartado 3.2 para una descripción detallada del protocolo neuropsicológico.

3.5.4 Estructura del Algoritmo

La estructura del algoritmo se basa en la técnica de árboles de decisión. El algoritmo ha sido diseñado como un proceso de clasificación sucesiva de los datos basado en reglas. En este sentido, el primer momento de la secuencia de procesamiento es el total de la muestra (Véase Fig. 7). La representación de la muestra contiene todas las variables medidas, por lo tanto, la primera regla de

[2] versión 2.7. disponible en http://www.python.org; Anaconda 2016, version 2-2-4 disponible en https://anaconda.com.

clasificación introducida consiste en los criterios psicométricos de diagnóstico del DCL expresados como:

Regla #1[3]
Grupo DCL
Queja subjetiva = 1(si)
MMSE ≥ 24 y ≤ 26 para edad >75 y =24 para <75
ACE-R ≥ 85 ≤ 89
Dominio memoria ACE-R ≥ 19 ≤ 21, para edad >75, = 19 para <75
Hachinski >4 Yesavage >4
Lawton & Brody = 8 PMMSD = 6

Grupo Control (GC)
Queja subjetiva = 0 (no)
Hachinski >4 Yesavage >4
Lawton & Brody = 8 PMMSD = 6
MMSE <27 para edad >75 y <25 para <75
ACE-R <90
Dominio memoria ACE-R < 21, para edad >75, <20para <75

Los sujetos que entre las variables medidas cumplan con dichos criterios son clasificados como DCL o GC. Los criterios usados para definir DCL se corresponden con la clasificación para DCL de tipo amnésico propuesta por Petersen (2004; 2011) y el DSM V (2015) (véase cap. 3 para una descripción detallada de los criterios diagnósticos). Se utiliza sólo la variante amnésica en este análisis. Según de Parra et al. (2010; 2011 y 2015) y Della Salla (2012) esta variante es un estadío pre-clínico de EA más sensible a la medición de tareas de *binding*.

En la regla #2 se establecen criterios de clasificación dentro de cada grupo a partir del desempeño en las rutinas de *Binding*. Se toma como límite para un desempeño "adecuado" la obtención de mínimo el 60% de aciertos según lo criterios en Koopara et al. (2015) y Parra et al. (2019), todos los desempeños debajo de este porcentaje son considerados deficientes.

[3] Para una revisión detallada del código del algoritmo véase anexo

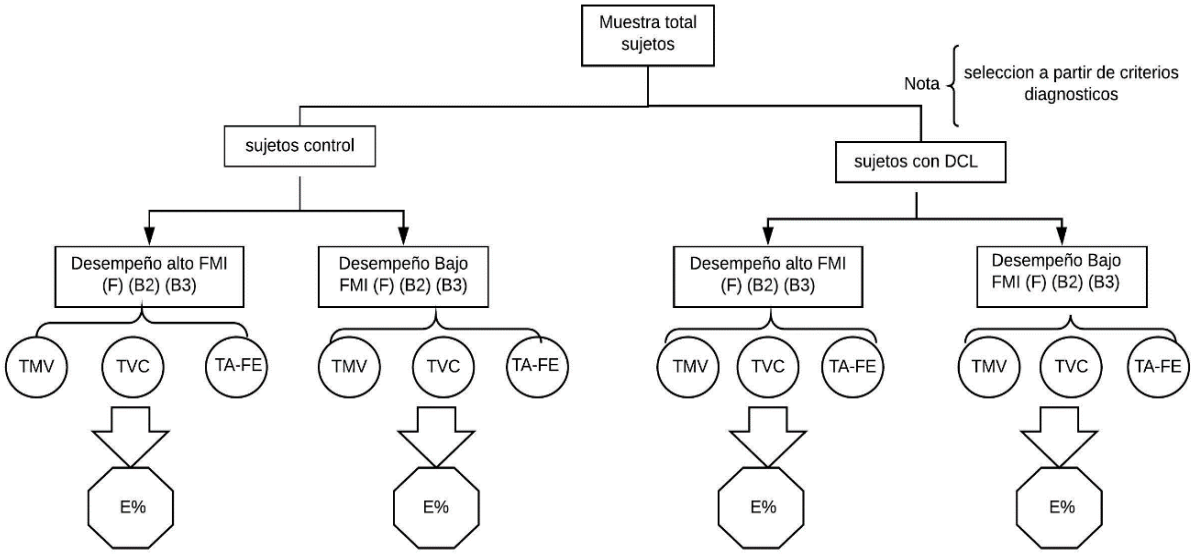


Figura 7. Resumen esquemático del algoritmo de clasificación

El resultado de esta regla permite conocer cómo se distribuye el desempeño en las tareas de *binding* en cada grupo y determinar qué porcentaje de sujetos dentro del grupo DCL efectivamente muestran un desempeño bajo al igual que en el GC. Esta regla ampliaría los subgrupos de clasificación con grupos de desempeño alto (DA) y subgrupos de desempeño bajo DB en *binding*. La regla #2 se expresaría como:

Regla #2
Grupo DCL DA (x formas(BTf), x Binding2(BT2), x Binding3 (BT3)) = +60% aciertos; Grupo DCL DB (x BTf, x BT2, x BT3) = -60% aciertos
Grupo control DA (x BTf s, x BT2, x BT3) = -60% aciertos; Grupo control DB (x BTf, x BT2, x BT3) = -60% aciertos

En la siguiente ronda de procesamiento, o regla #3, se compara cada subgrupo DA y DB con el desempeño en las variables agrupadas por dominio cognitivo (test memoria verbal= TMV, test viso-constructivos = TVC, test atención y funciones ejecutivas = TA-TFE). El objetivo es comparar como es distribuído el desempeño en cada una de estas categorías de cada uno de los subgrupos. Es decir, se busca establecer como se distribuye el DB y DA en *binding* en los grupos en los demás dominios cognitivos. La expresión de dicha regla sería:

Regla #3
Control DA, / compara: DA x (TMV, TVC, TA-TFE)
Control DB / compara: DB x (TMV, TVC, TA-TFE)
DCL DA / compara: DA x (TMV, TVC, TA-TFE)
DCL DB / compara: DB x (TMV, TVC, TA-TFE)

Posterior a esto, obtendríamos un output final con una serie de subgrupos bastante amplia, donde DA y DB en las tareas de *binding* para cada grupo contendrían tres sub grupos cada uno. Para contrarrestar esta proliferación de datos en el último nodo, se programa el algoritmo que agrupe los resultados nuevamente por categorías de la regla #2, es decir DCL y control. De esta forma, podríamos observar la distribución de desempeño de cada subgrupo (número de casos y porcentaje) y comparar cuántos, qué casos, de qué categoría, y cómo es la distribución de ese rendimiento cognitivo en relación a la medición de *binding*.

3.5.5. Predictibilidad del cambio cognitivo en una Máquina de Potenciación de Gradiente

Se realiza la programación de una máquina de potenciación de gradiente (MPG) (*Gradient Boosting Machine*) con el objetivo de elaborar un modelo predictivo de la conversión de envejecimiento saludable a DCL en envejecimiento. Dicho modelo tiene como fin evaluar si a partir de la medición de variables cognitivas es posible predecir el cambio cognitivo entre las categorías control y DCL y determinar que variables tienen una mayor eficacia para realizar dicha predicción.

3.5.6 Muestra

La muestra es el número total de sujetos con dos evaluaciones. La muestra total fue de 58 sujetos -40 de género femenino y 18 de género masculino-. La edad media de los participantes en la evaluación inicial fue de 65.91 años (DS= 6.8). La puntuación media en el MMSE al inicio del estudio fue de 27.9 (DS= 2.48). La puntuación media MMSE después de 1 año fue de 27.3 (DE= 1.9). Los criterios clínico-psicométricos utilizados para la clasificación del GC y DCL se exponen a continuación en la descripción de la estructura de la MPG.

3.5.7 Instrumentos

Véase Capitulo 3, apartado 3.2 para una descripción detallada del protocolo neuropsicológico.

Para este experimento computacional sólo se han tomado como variables las medidas neuropsicológicas de desempeño en dominios cognitivos como memoria, lenguaje etc. Las medidas de cribado y tamizaje tipo escala Ysavage, Hachinski han sido excluidas, por no ofrecer una medida para el objetivo del experimento; los sujetos que han puntuado en alguna de esas escalas figurando con depresión o puntaje para demencia han sido excluidos.

3.5.8 Estructura de la Máquina de Potenciación de Gradiente

La programación de la MPG obedece una secuencia de cómputo que inicia en el pre procesamiento de los datos, para su posterior clasificación y entrenamiento del modelo predictivo.

Pre- procesamiento[4]

Revisión y normalización

El pre-procesamiento incluye la revisión y normalización de la matriz de datos. La revisión de la matriz contrasta el número de variables entre cada evaluación y el número de sujetos con el fin que no haya incongruencias ni valores perdidos. La normalización establece un único rango entre 0 y 1 de los diferentes puntajes de cada una de las variables, aplicando la fórmula: puntaje z = (po – m) / s. Donde *po* representa el puntaje bruto en un determinado test y m y s representan la media y la desviación estándar, respectivamente, de la puntuación directa de los sujetos.

Clasificación

Una vez pre-procesados los datos se crean las reglas de clasificación para que el sistema pueda categorizar un sujeto como DCL o GC. En este caso se ha utilizado la categoría de DCL más

[4] Para una revisión detallada del código del algoritmo véase anexo.

amplia incluyendo no solo la variante amnésica del DCL sino además su variable lingüística e inespecífica, siguiendo los criterios de diagnóstico para DCL o trastorno neuro-cognitivo menor según el DSM V (2015) (Véase tabla 4).

Tabla 4. Criterios diagnósticos expresados como criterios de clasificación para deterioro cognitivo menor

	Regla de clasificación
(1)Queja subjetiva de memoria	Queja subjetiva de memoria (si)
(2) Deterioro cognitivo general disminuido	ACE-R < 90 MMSE ≤ 26 para > 70 años MMSE ≤ 24 para < 70 años
(3) Deterioro leve cognitivo para un dominio cognitivo especifico	Especifico Dominio memoria DM ACE-R ≤ 21 para > 70 años DM ACE-R ≤ 19 para < 70 años Especifico Lenguaje Fluidez verbal ≤ 10 para <12 años educación Fluidez verbal ≤ 14 para > 12 años educación

Los puntos de corte para el MMSE y el ACE-R se han tomado de la validación de estas pruebas en adultos mayores para Colombia según Ospina (2015) y los puntos corte para el dominio de lenguaje de los datos normativos de fluidez verbal para adultos mayores en Colombia reportados por Henao et al. (2010). Los sujetos que cumplen con las reglas (1), (2) y (3) ya sea en el dominio de memoria o lenguaje son clasificados como DCL tipo amnésico o lingüístico, mientras que si no cumplen ningún criterio en (3) pero cumplen (1) y (2) se consideran DCL tipo inespecífico.

Entrenamiento

Posterior a la clasificación se establecen los parámetros de entrenamiento. Para el entrenamiento de la MPG fueron programados los datos del año 1 como referencia inicial. El entrenamiento consiste en dividir aleatoriamente los datos de dicho conjunto de set de prueba (SP) (correspondiente al 20% de los datos es decir 12) y un set de entrenamiento (SE) correspondiente al 80% de sujetos (44). De tal forma, se clasifican los datos de SE en DCL y GC y se ocultan las variables que se usaron para la clasificación inicial. Es decir, los datos que se introducen para entrenar la MPG son las mediciones de las demás variables cognitivas. De esta forma, se pretende que el sistema en primera instancia diferencie las dos categorías sin necesariamente “saber” los

criterios usados para su clasificación, sino que utilice las demás variables para reconocer algún patrón que le permita diferenciar la clasificación asignada.

Es un entrenamiento supervisado, cómo el algoritmo el que debe deducir la función que le permita establecer *por qué* los datos han sido clasificados de esa manera. En este caso la MPG prueba distintas reglas o hipótesis débiles con las variables para obtener una o un set de variables que permita establecer con certeza una hipótesis fuerte y por ende realice la clasificación de los datos. Esto permite conocer si hay patrones en las demás medidas que permitan identificar la categoría DCL (Véase fig. 8).

Figura 8. Resumen del entrenamiento y estructura de MPG.

Seguidamente se aplica un método de validación para las hipótesis fuertes, que determine si la clasificación hecha con los resultados del entrenamiento es certera. El método de validación cruzada (Cross validation) toma los datos que han sido asignados al entrenamiento para ser divididos en distintos niveles o pliegues (folds) donde estratifican los intentos o iteraciones y se comparan las rutinas de entrenamiento. Es decir, se compara el subset de datos 3 con el subset 1 y se prueba el resultado en el subset 4. De esta forma, se usan y comparan todos los datos para determinar si el clasificador es lo suficientemente robusto al mantener la mayor tasa de clasificación posible. Pero en pequeños sets independientes, asegurándose de que el resultado sea el mejor posible.

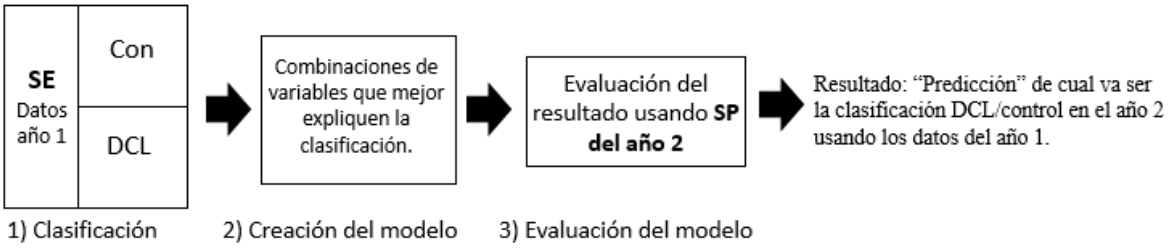


Figura 9. Representación gráfica del modelo predictivo con MPG

Una vez el sistema está entrenado en reconocer las diferencias de clasificación se repite el entrenamiento con el SE del año 1 pero proyectando el target o estableciendo el SP del año 2. Es decir, se usan los datos clasificados del año 1, extrayendo las variables de clasificación para que el sistema elabore hipótesis tomando como referencia el año 1 pero extrapolando sus hipótesis al año 2 (véase fig. 9). En otras palabras, el sistema estaría elaborando hipótesis con los datos del año 1 para predecir la clasificación en el año 2, es decir realizando una predicción sobre qué casos van a ser DCL y cuales control en el futuro.

3.5.9 Modelo predictivo para conversión a DNM

Se realiza la programación de un algoritmo con el objetivo de elaborar un modelo predictivo de la conversión de envejecimiento saludable a DCL a Desorden Neurocognitivo Mayor (DNM). El modelo tiene como fin realizar predicciones de conversión en cualquiera de estos estados a partir de medición de variables cognitivas. Esta predicción se sustenta sobre los datos longitudinales recolectados y es específica para cada caso particular.

3.5.10 Muestra

La muestra es el total de sujetos con dos evaluaciones, 58 sujetos: 40 de género femenino y 18 de género masculino. La edad media de los participantes en la evaluación inicial de 65.91 años (DS= 6.8). La puntuación media en el MMSE al inicio del estudio fue de 27.9 (DS= 2.48). Los criterios clínico-psicométricos utilizados para la clasificación de los GC y DCL se exponen a continuación en la descripción del algoritmo.

3.5.11 Instrumentos

Véase Capitulo 3, apartado 3.2 para una descripción detallada del protocolo neuropsicológico. Para este experimento computacional solo se han tomado cómo variables las medidas neuropsicológicas de desempeño en dominios cognitivos como memoria, lenguaje etc. Las medidas de cribado y tamizaje tipo escala Ysavage, Hachinski han sido excluidas, por no ofrecer una medida para el objetivo del experimento pues son usads para descartar los criterios de inclusión/exclusiòn, los sujetos que han puntuado en alguna de esas escalas, figurando con depresión o puntaje para demencia han sido excluidos.

3.5.12 Estructura del Algoritmo Predictivo

El algoritmo para realizar proyecciones predictivas se basa en la clasificación y la creación de reglas delta. Para la clasificación se usa el mismo proceso realizado en los dos experimentos computacionales previos, pero, en este caso, se establecen tres categorías: DCL, DNM y GC. Las reglas de clasificación para cada uno de estos estados se basan en los criterios clínicos para DCL propuestos por Petersen (2004; 2011) y presentes en el DSM V (2015) (Véase Tabla 5).

Tabla 5. Criterios diagnósticos expresados como criterios de clasificación para deterioro cognitivo mayor

(los valores entre paréntesis corresponden a los puntos de corte para sujetos con escolaridad inferior a 6 años)

Criterio diagnostico DCL	Regla de clasificación	Criterio diagnostico DNM	Regla de clasificación
(1) Queja subjetiva de memoria	Queja subjetiva de memoria (si) =1	Preocupación por una disminución significativa, expresada por el sujeto un informante confiable, u observada por un clínico.	Queja subjetiva de memoria (si)=1
(2) Deterioro cognitivo general disminuido	ACE-R < 90 MMSE ≤ 26 para > 70 años MMSE ≤ 24 para < 70 años	Deterioro cognitivo global progresivo que representa un cambio significativo de una condición anterior documentado por evaluación cognitiva	Deterioro constante entre mediciones hasta alcanzar ACE-R ≤ 67.6 MMSE ≤ 23.6

		objetiva. Y no explicable por delirio u otra patología.	
(3) Deterioro leve cognitivo disminuido para un dominio cognitivo especifico	***Especifico Dominio memoria*** DM ACE-R ≤ 21 para > 70 años DM ACE-R ≤ 19 para < 70 años ***Especifico Lenguaje*** Fluidez verbal ≤ 10 para <12 años educación Fluidez verbal ≤ 14 para > 12 años educación	El deterioro cognitivo o conductual implica un mínimo de dos dominós cognitivos.	**Lenguaje** F.A.S ≤ 8.7(6.6); Boston ≤ 11(10); F.S ≤ 10(8) **Memoria** ACE-R DM ≤14.5(12); Span dígitos ≤ 4(4); P. Rey.T ≤43(28); P.Rey. R≤4(2.8); P. Rey.Re. ≤ 3 **Func. Eje.** Digito-simbolo ≤9.6 (6.3); TMT-B > 466; TMT B-A > 450 (400) **Hab.Visoespaciales-Atencion** TMT A >269 (190); Fig. Rey ≤12.3 (8.2) Reloj ≤2

Los puntos de corte para el MMSE y el ACE-R se han tomado de la validación de estas pruebas en adultos mayores con DCL y DNM para Colombia según Ospina (2015) y los puntos corte para el dominio de lenguaje de los datos normativos de fluidez semántica y verbal, TMT, FR, y PR, para Adultos mayores en Colombia reportados por Henao et al. (2010) y los cortes para Boston, DaS de Arango y Rivera (2015).

Se optó por la categoría DNM, pues en el transito del DCL a una etiología específica de la demencia requiriere de la recolección de información adicional a la evaluación neuropsicológica.

Además de la clasificación se realizó el cálculo de una regla delta para cada caso de la muestra. La regla delta es un procedimiento simple en el cual se calcula la diferencia en cada variable y en cada caso entre las evaluaciones del año 1(T1) y año 2(T2), de tal forma que se proyecta un resultado hipotético como evaluación del año 3 (T3) que sería equivalente a la suma o resta de la diferencia del año 2 menos año 1. En este sentido, la estructura general del algoritmo inicia por la clasificación, y luego el p cálculo de la regla delta para proyectarla a un hipotético año 3 tomando como línea base la segunda evaluación (T2) (véase Fig. 10) donde T3 sería igual a T2 mas la diferencia entre T2 y T1.

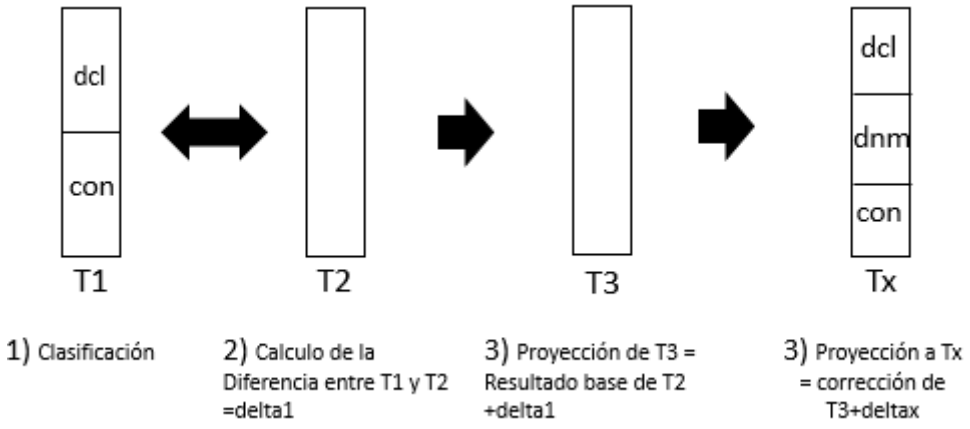


Figura 10. Representación esquemática del algoritmo predictivo de conversión a DCL y DNM en el tiempo.

Para optimizar el resultado se calcula el error de esta diferencia usando como referencia 10 evaluaciones de sujetos reales en T3. Estos datos permiten contrastar si el cálculo de la regla delta1 es aproximado al cambio real de esos sujetos entre T2 y T3, y a partir de ahí se hacen ajustes a la regla. Una vez contrastado el delta1 y el T3 de esos sujetos, si el error no supera el margen del 5%, se calcula un delta2 para realizar la proyección a un T4. A partir de aquí el delta no tendrá corrección, pero se implementa una condición que sirve de sesgo o *bias* para evitar el crecimiento o descenso lineal de los resultados; en este caso si hay un incremento positivo en una variable por dos T consecutivos, el incremento se reduce a cero y se considera la variable como “estable” y si por el contrario, el descenso es muy abrupto entre dos medidas T, solo se considera la mitad de la diferencia. De esta manera, se logra establecer un límite artificial al cambio que simule los patrones observados en los datos reales recopilados y proyecte este patrón en el tiempo para recategorizarlos.

A partir de este punto el cálculo realizado para obtener un T4 se repite para alcanzar un T6. Es decir, realizar una proyección a 5 años desde T2 y crear un modelo hipotético de que sujetos tenían riesgo de hacer conversión a DCL o DNM.

4. RESULTADOS

4.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra

La muestra está conformada por un total de 51 sujetos distribuidos en 2 grupos (Control vs DCL) (véase Tabla 6). Cada uno de los sujetos de estos grupos cuenta con dos evaluaciones realizadas con un año de diferencia. El grupo control (GC) conformado por 31 sujetos (19 género femenino, 12 género masculino) el grupo DCL por 20 sujetos (14 género femenino, 6 género masculino). Todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión.

Tabla 6. Descripción sociodemográfica y clínica de la muestra

	Control M (*DE*)	*DCL* M *(DE)*	t-test*	*Valores p*
Datos demográficos				
Edad	65.38 (6.115)	68.05 (5.042)	-1.165	.113
Años de escolaridad	13.77 (3.612)	12.60 (4.639)	1.013	.316
Genero	19F/12M	14F/6M		
Tamizaje Clínico				
Yesavage	0.806 (1.046)	1.200 (1.508)	1.003	.322
Hachinski	0.710 (0.902)	1.151 (1.663)	2.586	.114
ACE-R	95.258(5.206)	85.550(5.206)	8.739	.0005
ACE DM	24.387(1.430)	20.850(2.758)	7.996	0.007
MMSE	28.452(1.33)	26.387 (1.430)	1.022	0.317
Lawton & Brody	8(0)	8(0)	-[5]**	-
Escala Autocuidado	6(0)	6(0)	-	-

*se asume igualdad de varianzas
** no hay diferencia de varianza

Al aplicar la comparación de puntajes medios no se encontraron diferencias significativas entre el grupo DCL y GC en edad (M = 68.05; DS = 5.04 vs M = 65.38; DS = 6.1; t= -1.16, p = 0.14) y en años de educación (M= 12.60; DS= 4.63 vs M= 13.77; DS = 3.61; t= 1.01, p=0.31). Tampoco se registra diferencia significativa en la escala de depresión de Yesavage (M=1.20; DS=1.50 vs M= 0.86; DS= 1.04; t=1.00, p=0.32), escala de Hachisnki (M= 1.25; DS= 1.66 vs M= 0.71;

[5] No se reporta un valor puesto que no hay diferencia de puntaje entre los grupos

DS=0.90; t=2.58, p= 0.11) entre los grupos DCL y GC. No hay diferencia de varianza en las escalas de actividades de la vida diaria (Lawton & Brody) y escala de Autocuidado.

Se observan diferencias significativas esperables en el *screnning* clínico en favor del GC. En las medidas de ACE-R entre grupo DCL (M= 85.55; DS=5.20) y GC (M= 95.25; DS= 5.20); t=8.73, p= 0.005; y en dominio de memoria del ACE-R (M=20.85; DS=2.75 vs M=24.38; DS=1.43; t=7.99, p=0.007). En el MMSE no se observan diferencias significativas entre grupos (M=26.38; DS=1.43 vs M=28.45; DS=1.33; t=1.02, p=0.31).

4.2 Comparación del desempeño cognitivo DCL vs Control

La medición de año 1 muestra diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de dominios cognitivos en favor del GC (véase Tabla 7). En el domino de lenguaje, la diferencia es mayor en VBIQ y fluidez semántica, mientras en TDB y fluidez verbal (Letras F, A, S,) la diferencia es significativa con un margen más estrecho.

El dominio de memoria verbal/WM muestra la misma tendencia. En el recuerdo total de las listas de palabras las diferencias son estadísticamente significativas. Al igual que, en la rutina de RPR en el recuerdo por clave semántica de FCSRT la diferencia no es significativa, al igual que en la prueba de lista dígitos.

Tabla 7. Comparación del desempeño cognitivo entre grupos año 1

Dominio cognitivo	*Control* M (*DE*)	*DCL* M *(DE)*	t-test	*Valores p*
Lenguaje				
T. D. Boston	18.74 (2.59)	16.60 (3.80)	2.672	0.010
VBIQ	45.87 (3.18)	38.40(11.22)	3.510	0.001
Fluidez (FAS)	40.94 (15.14)	31.85 (13.74)	2.002	0.051
Fluidez semántica	20.65(3.66)	15.10 (3.567)	5.329	0.001
Memoria Verbal/WM				
T. palabras Rey	89 (15.727)	70.60 (21.45)	3.513	0.001
RD. palabras Rey	9.48 (3.16)	6.30 (2.93)	3.585	0.001
Recon. Palab. Rey	11.87(3.17)	9.00(4.84)	2.680	0.010
FCSRT recuerdo libre	29.74(7.16)	23.0(6.89)	3.330	0.002
FCSRT clave semántica	39.83(6.78)	36.30(7.09)	1.786	0.080
FCSRT total	68.29(13.97)	60.00(12.32)	2.165	0.035
Span Dígitos	5.87(1.50)	5.75(1.11)	0.309	0.759
Habilidades viso espaciales /memoria				

TMT A	52.82 (21.63)	79.50 (45.38)	-2.825	0.007
Fig. Rey copia	28.46(10.29)	26.87 (9.51)	0.556	0.581
Fig. Rey RI	17.32 (8.13)	11.55(7.36)	2.566	0.013
Fig. Rey RD	16.56 (8.26)	10.30(6.79)	2.828	0.007
Test Reloj	4.38 (0.88)	3.75 (1.11)	2.266	0.028
Funciones ejecutivas				
TMT B	146.8 (92.4)	243.50(179.34)	-2.532	0.015
TMT B-A	94.06(87.79)	162.15(146.33)	-2.080	0.043
Digito a símbolo	44.06(13.26)	29.65(13.99)	3.708	0.001
Memoria de integración				
Binding Formas	82.16 (10.22)	74.65(13.12)	2.290	0.026
Binding 3 ítems	66.22 (10.03)	59.60 (10.71)	2.241	0.030
Binding 2 ítems	81.74(14.52)	69.05(14.59)	3.041	0.004

Nota: grados de libertad:49

En el dominio de atención y habilidades visoespaciales no se observan diferencias significativas en CFR. Pero si en la capacidad de seguimiento atencional de estímulos (TMT-A) y copia de Reloj, tarea reconocida por su sensibilidad para identificar el deterioro cognitivo asociado a demencia (Sangsoon et al. 2018; Ricci et al. 2016). En, recuerdo de estímulos visoespaciales se observan diferencias entre todas las rutinas de RIFR y RDFR. El dominio de funcionamiento ejecutivo muestra diferencias estadísticamente significativas en TMT B., TMT B-A, DaS. Estas diferencias podrían estar sustentadas a una ralentización del procesamiento cognitivo inherente a la condición de DCL.

Por último, se observan diferencias significativas entre DCL y GC en las rutinas de *binding* de formas (M=74.65; DS= 13.12 vs M=82.16; DS=10.22; t= 2.29, p= 0.02), *binding* 3 ítems (M=59.60; DS=10.71 vs M=66.22; DS=10.03; t=2.24, p=0.03) y *binding* 2 ítems (M=69.05; DS=14.59 vs M=81.74; DS=14.52; t=3.04, p=0.004). Este resultado confirma el déficit selectivo extensible a la condición de DCL reportado en Koppara et al. (2015) y Parra et al. (2019).

Comparación medición año 2

La Tabla 8 resume los resultados de la medición del año 2. En el dominio de lenguaje se mantienen las diferencias en todas las pruebas, a excepción del TB donde se registra un incremento del rendimiento en el grupo DCL respecto al GC (M=17.15; DS= 3.27 vs M= 18.48; DS=2.59; t= 1.48, p=0.14) explicado probablemente por el factor re testeo, o la variablidad cognitiva inherente a la condición DCL.

En el dominio de memoria verbal a corto plazo se mantienen diferencias significativas entre DCL y GC en las pruebas de recuerdo directo de listas de palabras y recuerdo por clave semántica del FCSRT (M=35.50; DS=8.90 vs M= 43.32; DS=9.02; t=3.03, p=0.004). No se observan diferencias significativas entre DCL y GC en RPR y en recuerdo de dígitos.

Tabla 8. Comparación del desempeño cognitivo entre grupos año 2.

Dominio cognitivo	*Control* M (*DE*)	*DCL* M *(DE)*	t-test	*Valores p*
Lenguaje				
T. D. Boston	18.48 (2.59)	17.15 (3.27)	1.485	0.144
VBIQ	45.16 (4.616)	37.85 (9.159)	2.993	0.004
Fluidez (FAS)	40.08 (7.94)	30.04 (12.13)	3.054	0.004
Fluidez semántica	19.20 (3.753)	16.62 (4.205)	3.022	0.004
Memoria Verbal/memoria trabajo				
T. palabras Rey	86.04 (15.50)	76.08 (15.71)	3.003	0.004
RD. palabras Rey	8.84 (3.091)	6.62 (3.43)	2.672	0.010
Recon. Palab. Rey	11.92 (3.628)	11.19 (3.69)	1.265	0.212
FCSRT recuerdo libre	28.83(7.55)	23.10(7.04)	2.719	0.009
FCSRT clave semántica	43.32(9.06)	35.50(8.90)	3.030	0.004
FCSRT total	72.60(17.03)	60.92(13.11)	3.100	0.003
Span Dígitos	6.12(0.99)	5.85 (1.08)	0.944	0.350
Habilidades viso espaciales /memoria				
TMT A	56.80 (19.89)	73.500 (35.86)	-2.229	0.030
Fig. Rey copia	28.74 (9.31)	27.55 (8.06)	0.469	0.641
Fig. Rey RI	17.25 (12.13)	13.00 (10.20)	1.636	0.108
Fig. Rey RD	15.01 (8.15)	9.85(7.13)	2.317	0.025
Test Reloj	4.63 (0.61)	3.80 (1.43)	2.737	0.009
Funciones ejecutivas				
TMT B	127.3 (75.68)	236.40(127.68)	-3.835	0.000
TMT B-A	71.32(69.31)	162.90(122.30)	-3.415	0.001
Digito a símbolo	39.67(11.97)	31.15(11.23)	2.542	0.014
Memoria de integración				
Binding Formas	84.16 (9.26)	70.15 (18.43)	3.599	0.001
Binding 3 ítems	66.90 (7.60)	61.75 (9.81)	2.177	0.034
Binding 2 ítems	84.74 (13.93)	75.50(14.59)	2.268	0.028

Nota: grados de libertad: 49

En el dominio de atención y funciones viso-espaciales, las diferencias se mantienen en TMT-A, RDFR y test del Reloj. Sin embargo, desaparecen en RIFG entre el grupo DCL y GC (M= 13.00; DS=10.20 vs M=17.25; DS=12.13; t=1.63; p=0.10).

En el dominio de funciones ejecutivas las diferencias se mantienen en todas las pruebas por un margen amplio. Finalmente, en las rutinas de BT se mantienen las diferencias significativas sugiriendo que su medición es estable en el tiempo en comparación con la variabilidad observada otros dominios cognitivos.

4.3 Comparación intra-grupo

El desempeño cognitivo de los sujetos en ambos grupos y en ambas mediciones fue comparado a partir de una prueba *t* para medidas repetidas (Véase Tabla 9). En general, los resultados por dominio cognitivo entre las mediciones tienden a no mostrar diferencias significativas entre ambas mediciones.

	Medición 1		*Medición 2*					
Dominio cognitivo	*M (DE)*		*M (DE)*		*t-test*		*Valores p*	
	Control	DCL	Control	DCL	Control	DCL	Control	DCL
Lenguaje								
T. D. Boston	18.74(2.594)	16.60 (3.80)	18.48(2.459)	17.15 (3.27)	0.676	-0.910	0.505	0.374
VBIQ	45.87 (3.181)	38.40(11.227)	45.16 (4.616)	37.85 (9.159)	1.531	0.439	0.136	0.666
Fluidez (FAS)	40.94 (15.146)	31.85 (13.74)	40.08 (7.94)	30.04 (12.13)	0.864	0.918	0.395	0.371
Fluidez semántica	20.65(3.66)	15.10 (3.567)	19.20 (3.753)	16.62 (4.205)	2.272	-0.910	0.030	0.390
Memoria Verbal/WM								
T. palabras Rey	89 (15.727)	70.60 (21.45)	86.04 (15.50)	76.08 (15.71)	0.778	-0.608	0.442	0.550
RD. palabras Rey	9.48 (3.16)	6.30 (2.93)	8.84 (3.091)	6.62 (3.43)	1.216	0.210	0.233	0.836
Recon. Palab. Rey	11.87(3.17)	9.00(4.84)	11.92 (3.628)	11.19 (3.69)	-0.253	-1.760	0.802	0.095
FCSRT recuerdo libre	29.74(7.16)	23.0(6.89)	28.83(7.55)	23.10(7.04)	0.647	-0.068	0.523	0.947
FCSRT clave semántica	39.83(6.78)	36.30(7.09)	43.32(9.06)	35.50(8.90)	-1.966	0.425	0.060	0.676
Span dígitos	5.87(1.50)	5.75(1.11)	6.12(0.99)	5.85 (1.08)	-1.092	-0.317	0.284	0.755

Tabla 9. Comparación de mediciones 1 y 2 dominios lenguaje y WM.

Nota: grados de libertad grupo control: 30; grupo dcl: 19

Dominio lenguaje

Para el dominio de lenguaje en el grupo DCL se observó una tendencia a la reducción del desempeño en términos de las puntuaciones directas pero dicha reducción no se determina como

estadísticamente significativa. Para el GC no se observa una tendencia al cambio en las puntuaciones directas entre las mediciones. Se observa un único cambio significativo en fluidez semántica entre medición 1(M= 20.65; DS=3.66) y medición 2 (M=19.20; DS= 3.75).

Dominio WM y corto plazo

En el dominio memoria verbal y WM, la comparación entre mediciones muestra una tendencia a la reducción en las puntuaciones directas del desempeño en todas las pruebas para el grupo DCL, pero dicha reducción no se soporta en una significancia estadística. En el grupo control, tiende a observarse homogeneidad entre los resultados y un leve incremento en la puntuación directa de algunas pruebas como FCSRTcs o SD, pero sin ser un cambio significativo (p=0.67; p=.75)

Habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas

En los dominios de habilidades viso-espaciales y funcionamiento ejecutivo (véase Tabla 10) se observa una tendencia a la disminución en las puntuaciones directas en ambos grupos. En el GC, dicha disminución tiende a ser leve en la mayoría de los casos por lo que su distribución es más homogénea. Mientras que la reducción entre las mediciones en los grupos DCL suele ser más marcada en pruebas como TMT-A y RDFG. En cualquier caso, ninguno de los cambios es estadísticamente significativo. Se observa solo una disminución significativa en DaS en el GC entre medición 1 (M=44.06; DS=13.26) y medición 2 (M=39.67; DS=11.97) t=2.37; p=0.02.

Tabla 10. Comparación de mediciones 1 y 2 dominios atención, habilidades viso-espaciales, func. ejecutivas

	Medición 1		*Medición 2*					
Dominio cognitivo	*M (DE)*		*M (DE)*		*t-test*		*Valores p*	
	Control	DCL	Control	DCL	Control	DCL	Control	DCL
Atención								
TMT A	52.82 (21.63)	79.50 (45.38)	56.80 (19.89)	73.500 (35.86)	-0,753	0.521	0,457	0.609
Habilidades viso espaciales /memoria								
Fig. Rey Copia	28.46(10.29)	26.87 (9.51)	28.74 (9.31)	27.55 (8.06)	-0.130	-0.373	0.897	0.713
Fig. Rey R.I.	17.32 (8.13)	11.55(7.36)	17.25 (12.13)	13.00 (10.20)	0.057	-0.669	0.955	0.512
Fig. Rey R. D.	16.56 (8.26)	10.30(6.79)	15.01 (8.15)	9.85(7.13)	1.369	0.234	0.181	0.817
Test Reloj	4.38 (0.88)	3.75 (1.11)	4.63 (0.61)	3.80 (1.43)	-1.191	-0.170	0.243	0.867
Función Ejecutiva								
TMT B	146.8 (92.4)	243.50(179.34)	127.3 (75.68)	236.40(127.68)	1.390	0.255	0.175	0.802

TMT B-A	94.06(87.79)	162.15(146.33)	71.32(69.31)	162.90(122.30)	1.583	-0.031	0.124	0.976
Digito a Símbolo	44.06(13.26)	29.65(13.99)	39.67(11.97)	31.15(11.23)	2.375	-0.502	0.024	0.622

Nota: grados de libertad grupo control: 30; grupo dcl: 19

Memoria integración: Binding test

El desempeño comparado en BT tiende a mostrar variabilidad entre las mediciones (Véase tabla 11). En el GC, la diferencia entre las puntuaciones directas en las tres rutinas tiende a ser estrecha con una ligera tendencia al aumento de la puntuación en las rutinas, formas, 2 ítems y permanecer estable en 3 ítems. En el grupo DCL, se observa reducción en la puntuación directa de las rutinas de formas y un aumento significativo en rutina de 2 ítems entre medición 1 y 2 (M=69.05; DS=14.59 vs M=75.50; DS=14.63; t= -2.046, p=0.05).

Tabla 11. Comparación de mediciones 1 y 2 Binding test

	Medición 1		*Medición 2*					
Dominio cognitivo	*M (DE)*		*M (DE)*		*t-test*		*Valores p*	
	Control	DCL	Control	DCL	Control	DCL	Control	DCL
Memoria de integración								
Binding formas	82.16 (10.22)	74.65(13.12)	84.16 (9.26)	70.15 (18.43)	-0,998	1.084	0.326	0.292
Binding 3 ítems	66.22 (10.03)	59.60 (10.71)	66.90 (7.60)	61.75 (9.81)	-0.352	-0.609	0.727	0.550
Binding 2 ítems	81.74(14.52)	69.05(14.59)	84.74 (13.93)	75.50(14.63)	-1.048	-2.046	0.303	0.055

Nota: grados de libertad grupo control: 30; grupo dcl: 19

4.4 Resultados Analisis computacionales

Con el fin de ejercer análisis más rigurosos y detallados en el comportamiento de los datos obtenidos se ha planteado el uso de algoritmos computacionales y técnicas de aprendizaje automático. En el primer análisis, mediante un algoritmo de clasificación basado en árboles de decisión (AD) se busca ahondar en la efectividad es la prueba de *binding* para diferenciar la cognición saludable del DCL. Posteriormente se presenta un modelo predictivo de la conversión a DCL usando una MPG. Finalmente, se explora la implementación de un algoritmo que, basándose en los datos recopilados, permite realizar proyecciones de cambio cognitivo de hasta de 5 años.

4.5 Algoritmo de clasificación usando árboles de decisión

Los resultados de clasificación en la regla 1 muestra un total de 114 sujetos clasificados como control y 39 sujetos con DCL. Estos sujetos fueron subdivididos posteriormente de acuerdo a su desempeño en las tareas *binding* con el fin de determinar cómo se agrupan dichos resultados en cada grupo.

Al aplicar la segunda regla se obtuvo el total (N) de sujetos con las combinaciones de desempeño alto (DA) y desempeño bajo (DB) en las tres rutinas. (Véase Tabla 12).

En el GC, un N=100 sujetos (87.72%) muestran un desempeño eficiente en BT mientras que el 12.28% (14 sujetos) restante muestra un DB o atípico. Puntualmente, la distribución del numero (n) de sujetos con DB en las tres rutinas es baja n=3. Sujetos con DB en las dos rutinas principales de BT y DA en solo una n=9, y en la combinación de DA para BT3 y DB en las otras dos rutinas en DB n=1.

Al aplicar la regla 3 a este grupo se observa que los sujetos con DA en las tres rutinas BT son también los sujetos con DA en los dominios de TMV-TVC-TA y FE. En tanto, en los sujetos con combinaciones de DA y el DB en BT muestran reducción no significativa en TMV y TVC. Los sujetos que puntúan DB en las tres rutinas de BT muestran desempeños bajos en todos los dominios. Dichos desempeños se encuentran justo en límite para el diagnóstico psicométrico de DCL.

La clasificación en el grupo DCL arroja menos subgrupos, pero las tendencias son más dispares. El 56.41% de los sujetos (n=22) se encuentran en el márgen de DB para todas las rutinas de BT. Un 25.64% (n=10) es clasificado con un DA en BTf y BT2 y DB en BT3, el cual es un desempeño que sugiere un déficit asociable a DCL. Por último, el 7.69% (n=3) de los sujetos clasifica con DA en las tres rutinas, y el 10.26% (n=4) muestra variabilidad en DA y DB entre las rutinas.

Tabla 12. Matriz abreviada de clasificación a partir de los resultados en *Binding* test.[6]

Grupo/Test	BT 3F	BT 2F	BT formas	N	ACE (M)	MMSE (M)	ACEDM (M)	SD.	P. rey T.	P. Rey. RD	P. Rey R.	Fig. Rey C.	Fig. Rey RD.	T. Reloj	TMT-A	TMT-B	Digito símbolo
	DB M=31.33	**DB** M=37.33	**DB** M=36.33	**3**	90	27.6	23	5	54.33	5.33	5.66	17.33	11.33	4	84	211	26
	DB M= 51.2	**DB** M= 53.6	**DA** M=79.6	**5**	95.2	28	23.8	4.8	83.8	7	11	29.8	12.1	4.6	76.4	231.8	29.2
Grupo control	**DB** M=47	**DA** M=73.5	**DB** M=53	**2**	96	29.5	23.5	4.5	91	12	14.5	35.5	15.5	5	46.5	166.5	33
	DB M=53.41	**DA** M=79.68	**DA** M=81	**29**	92.96	28.31	23.5	5.79	82.48	10.96	11.68	28.44	13.6	4.37	55.75	131.37	39.75
	DA M=72	**DB** M=54.5	**DB** M=57.5	**2**	93.5	26.5	20.5	6.5	74.5	42.5	10	24.5	17	3.5	55.5	157	21.5
	DA M=68.8	**DB** M=49.4	**DA** M=77	**5**	90.2	27.8	23.8	5.2	92.8	10	12	26.7	10.5	3.4	70	174	24.4
	DA M=72	**DA** M=62	**DB** M=47	**1**	93	26	24	6	64	4	6	30	12	5	83	180	32
	DA M=72.02	**DA** M=86.49	**DA** M=84.07	**67**	94.19	28.23	23.92	6	87.08	9.29	11.8	30.54	16.37	4.41	54.89	134.8	46.2
	DB M=50.3	**DB** M=47.2	**DB** M=46.4	**10**	83.8	26	20.6	5.5	76.6	7.4	9.6	27.3	11.2	3.8	98.4	235.5	22.5
	DB M=51.58	**DB** M=54	**DA** M=77.58	**12**	81.83	24.19	19.16	5.58	55.33	4.75	4.75	22.79	10.79	4	72.83	209.1	33
Grupo DCL	**DB** M=52.1	**DA** M=71.8	**DA** M=73.4	**10**	85.3	25.2	20	5.7	54.6	5.3	7.1	25.9	9.05	4.3	91.2	263.2	25.7
	DA M=65.33	**DB** M=39.33	**DA** M=79.33	**3**	80	23.66	18	5.33	35.66	1.33	2.33	18	6.33	3.66	109.66	369.33	19.66
	DA M=72	**DA** M=66	**DB** M=59	**1**	76	23	19	5	65	0	5	17	13	4	75	321	13
	DA M=74	**DA** M=73	**DA** M=78.33	**3**	84	25	16.66	5.66	50.66	5.33	9.33	28.33	9.33	4	71.66	226	25.66

[6] Para una revisión de la matriz completa consúltese anexo

La comparación de la clasificación con los dominios cognitivos muestra variabilidad en relación al GC. Los sujetos con DB en las tres rutinas de BT no muestran un desempeño promedio menor en TMV, de hecho, muestran promedios de desempeño más alto en esta categoría que sujetos con DA en BT. Sin embargo, este patrón se observa invertido en las pruebas de TVC y TA-FE donde el desempeño de los sujetos con DB en las rutinas de BT es menor en dichas pruebas. Por último, a diferencia del GC, los sujetos DCL con DA sus desempeños generales no se acercan al límite para GC como si ocurría con los sujetos control con DB.

4.6 Resultados: predictibilidad del cambio cognitivo en una máquina de Potenciación de Gradiente

El modelo y los parámetros de la MPG usados son los propuestos por Hastie, Tisbshirani y Friedman (2009) descritos en la librería virtual de Scikit-learn por Pedregossa et al. (2011). La función de pérdida optimizada es de tipo “desviación” (deviance) y se basa en regresión logística para la clasificación con salidas probabilísticas. Los parámetros de entrenaiento fueron tasa de aprendizaje = 0.1, n estimadores = 100, submuestra = 1.0. El criterio de evaluación de probabilidades fue el valor predeterminado de "friedman_mse" que proporciona mejores aproximaciones. Para la validación cruzada se usa un modelo de 5 pliegues o subgrupos.

Clasificación del DCL año1

El modelo clasificatorio de la MPG muestra una precisión sin corrección de 83%. Una tasa de aciertos de verdaderos positivos VP= 0.83 y falsos negativos FN=0.82. El conjunto de variables seleccionadas por MPG en orden de importancia relativa para la clasificación muestra a las variables FS (fluidez semántica) y TMT-A como las más importantes seguidas por Ecog total y rutina de memoria de Ecog. El ajuste inicial del modelo muestra que la relación entre set de datos de entrenamiento y datos de prueba no es óptimo, de tal forma las generalizaciones realizadas a partir del set de datos de entrenamiento no serían muy acertadas (véase fig. 11).

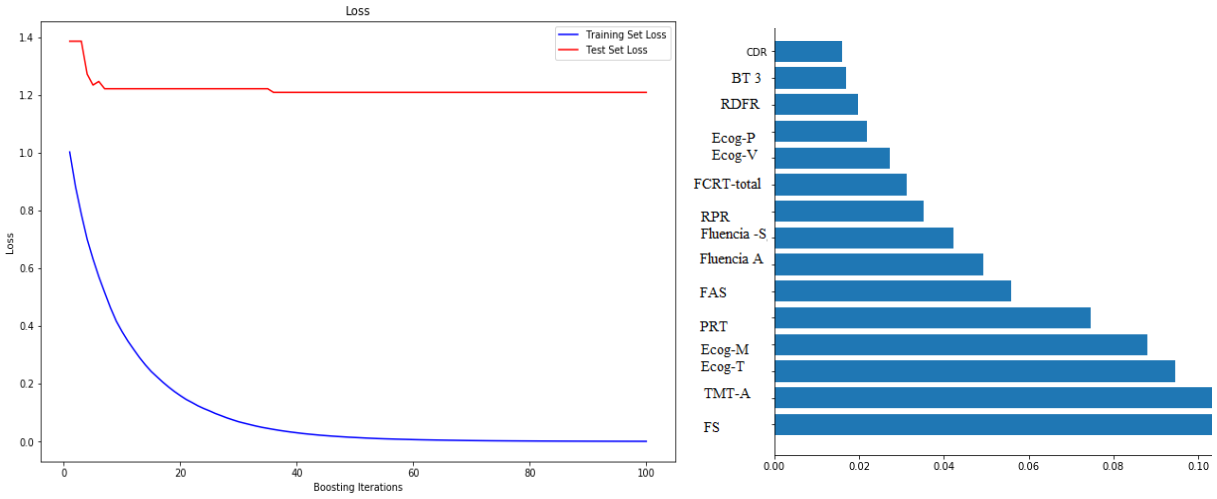


Figura 11. Ajuste inicial del modelo clasificatorio e Importancia relativa de las variables en el modelo de clasificación del DCL

Al aplicar la validación sobre el modelo clasificatorio obtenemos una curva ROC (véase Fig. 10) obteniendo precisión variable en cada uno de los pliegues de validación. La sensibilidad promedio es 0.75 (DS=0.17). Puede observarse que en cada uno de los folds de validación la precisión aumenta o disminuye según el set subgrupo que se use para validar el modelo. Esta fluctuación es producto de la variabilidad del desempeño de los sujetos que hace que el modelo construido por la MPG descienda o ascienda en su precisión. En este caso, al usar todos los datos para entrenar y validar el ajuste global es óptimo en comparación con el set de entrenamiento inicial.

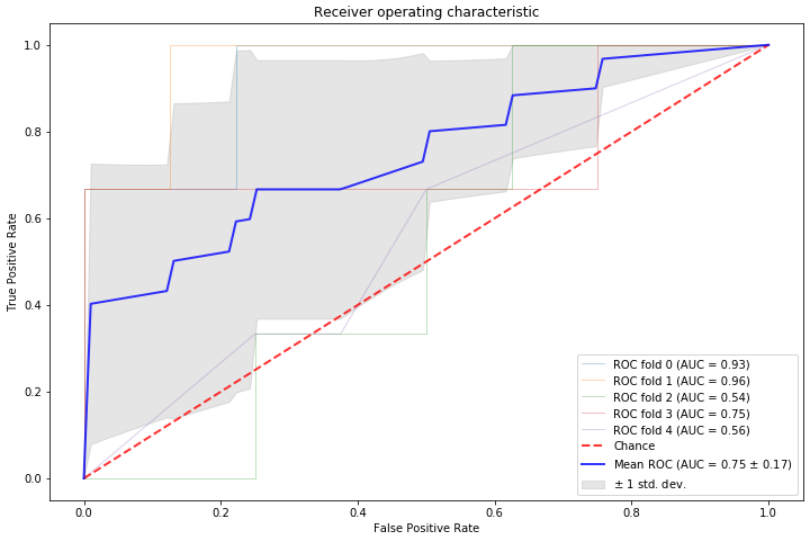


Figura 12. Curva de características operativas ROC en la clasificación año 1

Modelo predictivo de conversión a DCL año 2

El modelo predictivo resultante en la MPG muestra una precisión sin corrección de 92%. Una tasa de aciertos de verdaderos positivos VP= 0.99 y falsos negativos FN=0.99. Son valores bastante altos y se observa en la función de pérdida un ajuste inicial casi perfecto (véase Fig. 13), pero este ajuste inicial del modelo no se mantiene entre iteraciones con los datos de prueba iniciales. El conjunto de variables seleccionadas por MPG en orden de importancia relativa para la para la predicción del DCL en año 2 muestra a las variables de fluencia semántica, letra p, y VBIQ como las más importantes seguidas de RIFG, TMT-A y BT-2 ítems.

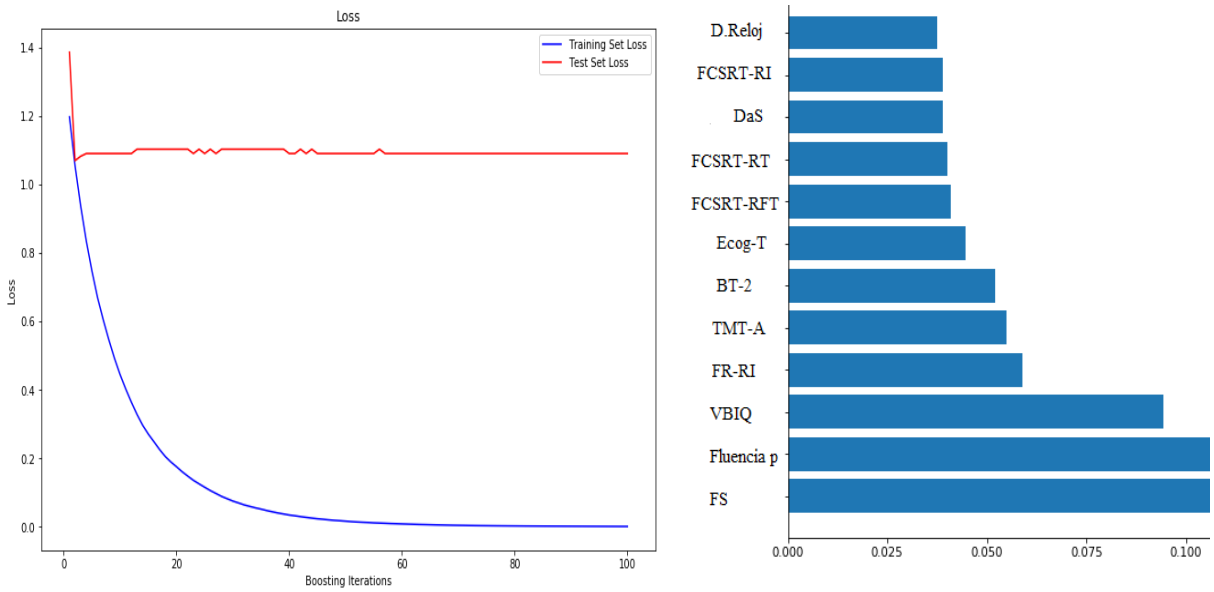


Figura 13. Ajuste inicial del modelo predictivo e Importancia relativa de las variables en el modelo predictivo de conversión a DCL

Al aplicar la validación sobre el modelo predictivo obtenemos una curva ROC (véase Fig. 14) y se obtiene una precisión variable en cada uno de los pliegues de validación. La sensibilidad promedio al validar los datos es 0.76 (DS=0.10). Puede observarse que en cada uno de los folds de validación la precisión aumenta o disminuye según el set subgrupo que se use para validar el modelo. Sin embargo, en ninguno de los pliegues de validación la precisión desciende por debajo de 0.62 mostrando que en general el modelo predictivo es bastante estable.

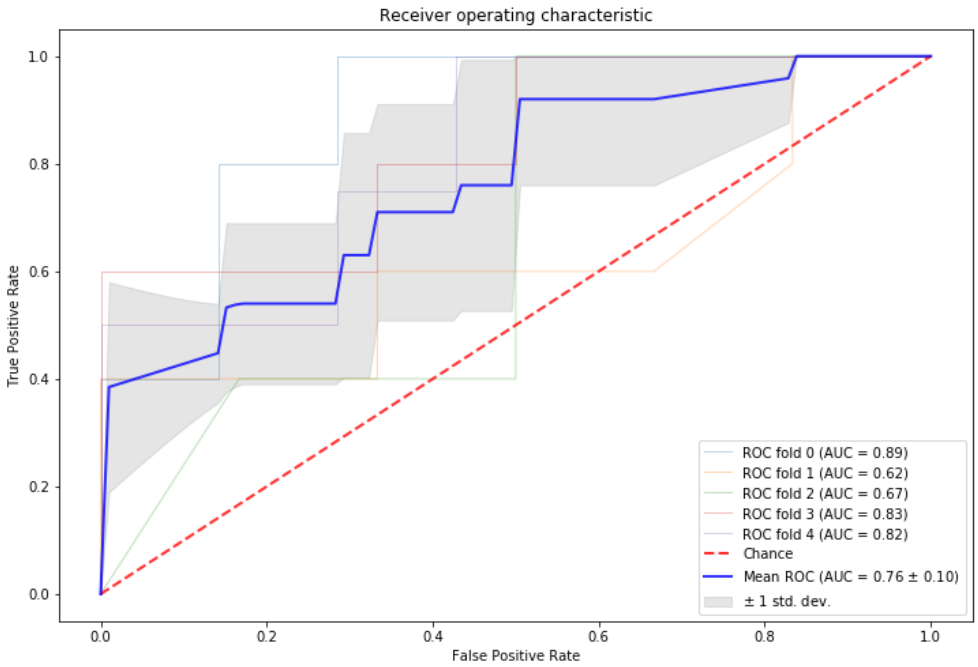


Figura 14. Curva de características operativas ROC en la predicción del DCL de año1 a año2.

4.7 Predictibilidad de la conversión en desorden Neurocognitivo Mayor

Los resultados de la simulación (Véase Figura 15) muestran el número de sujetos en el año1 clasificados como GC= 43, DCL= 15, y DNM=0. En el año 2 se observa un incremento en el número de sujetos clasificados como DCL, los cuales obedecen a los datos de las evaluaciones realizadas. Al proyectar los datos al año 3 se observa un incremento en el número de casos DCL =34, y un decremento en el número de controles en 24.

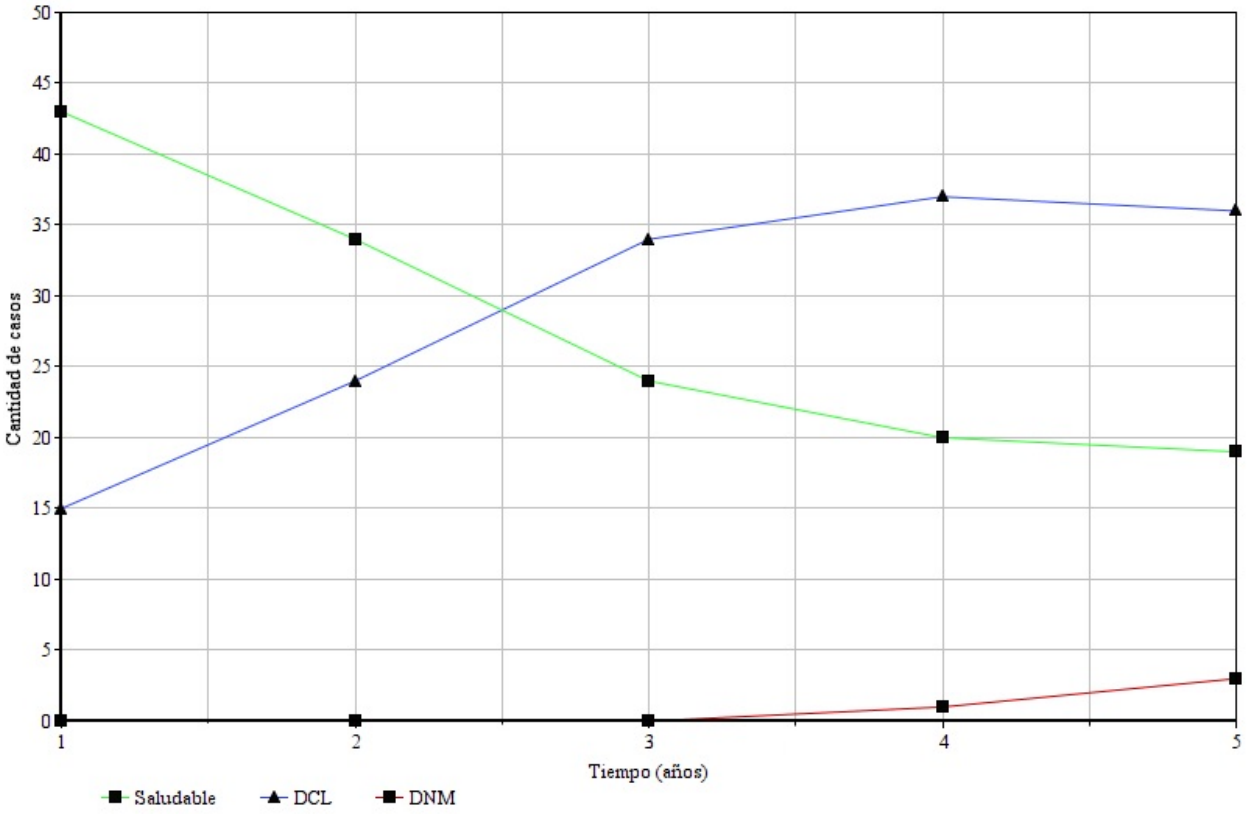


Figura 15 Numero de sujetos proyectados como DCL, DNM y saludable a 5 años

En el Año 3, aún no se observa cambios en la categoría DNM. Para el año 4, el incremento en el número de DCL es de 3 y un caso hace conversión a DNM. Finalmente, en el año 5 el total de sujetos que hacen tránsito a DCL= 36, y el total de sujetos proyectados con DNM =3.

5. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral estuvo orientada a determinar la predictibilidad de la conversión a DCL en envejecimiento desde las medidas cognitivas y en análisis computacional. Los resultados neuropsicológicos permiten establecer un panorama longitudinal de la variación cognitiva en las condiciones de DCL y envejecimiento saludable. Además, brinda evidencia que confirma la efectividad de la medición de *binding* para discriminar la condición DCL de manera longitudinal,

y el comportamiento de los diferentes dominios cognitivos en el tiempo y la congruencia entre mediciones.

Los modelos computacionales elaborados a partir de las medidas cognitivas han brindado la posibilidad de ejercer análisis alternativos, obteniéndose nueva información sobre el cambio cognitivo en envejecimiento. El algoritmo basado en árboles de decisión (ver apartado 4.6) ha permitido ahondar en la efectividad de la medición de *binding* para discriminar el envejecimiento saludable y el DCL y además explica cómo el desempeño de las mediciones altas y bajas de *binding* se corresponde con otros dominios y medidas cognitivas.

El modelo predictivo y clasificatorio basado en una MPG (ver apartado 4.7) ha permitido establecer un set de medidas cognitivas con mejor valor de importancia para predecir la conversión a DCL, además cuenta con efectividad alta en sus predicciones y es un modelo verificable empíricamente. Por último, el modelo de proyección a DCL y DNM (ver apartado 4.8) es una primera aproximación a cómo podrían elaborarse predicciones de tránsito cognitivo en envejecimiento a condiciones clínicas basándose en medidas cognitivas, obteniéndose porcentajes de conversión a DCL y DNM muy similares a los reportados en la literatura (Mitchell & Shiri, 2009; Michlaud et al 2017).

5.1 Comparación de desempeños grupos DCL y control

La comparación de desempeños neuropsicológicos realizada ha contribuido a: (1) trazar un panorama comparativo del cambio de la cognición en DCL versus cognición saludable y su variación en el tiempo, (2) corroborar estudios previos en *binding* y reconocer el *binding* con el suficiente potencial para distinguir el DCL del declive cognitivo normal en el tiempo y (3) problematizar aspectos de evaluación cognitiva discutidos recientemente en la literatura como la variabilidad cognitiva en la condición de DCL y la efectividad longitudinal de algunos test neuropsicológicos.

Las mediciones de cambio corroboran lo reportado previamente (Li et al. 2017; Malchuda et al. 2016; Marylin et al. 2007), donde el cambio cognitivo no es significativo entre evaluaciones con un año de diferencia, sino que este suele registrarse alrededor del 3cer o 4to año. Sin embargo, las

tendencias en los datos muestran que mientras el GC tiende a mostrar muy poca o leve diferencia entre mediciones, el grupo DCL tiende a variar entre mediciones mostrando ligeros aumentos de desempeño en algunas medidas y descenso en otras, sin llegar a ser cambios estadísticamente significativos.

El déficit global observado en el grupo DCL coincide con un perfil de deterioro cognitivo amnésico multi-dominio, caracterizado por un déficit objetivo en memoria verbal y espacial. Esta diferencia se observa en *binding* para todas las rutinas corroborando los resultados de Della Sala et al. (2012); Isella et al., (2015) Parra et al., (2009; 2010; 2011, 2018) Van Geldrop et al. (2015).

Comparando el desempeño general del grupo DCL vs GC se observa un déficit general en tareas de recuerdo libre para memoria verbal y memoria viso-espacial. En tareas de recuerdo libre (i e. recuerdo de listas de palabras) se observan diferencias esperables para condición de deterioro tipo amnésico de DCL (Greenway et al. 2006). Sin embargo, en la prueba de span de dígitos no se observaron diferencias significativas en ninguna de las mediciones sugiriendo que esta prueba no cuenta con la sensibilidad para discriminar el desempeño en DCL y envejecimiento saludable. Probablemente, esta falta de sensibilidad se deba a que en la prueba de span de dígitos la exigencia cognitiva es muy general o no es muy alta a nivel de memoria, haciendo que la sutil diferencia de declive cognitivo en la condición DCL no sea captada de manera significativa.

Se ha observado variabilidad significativa en las pruebas de recuerdo de listas de palabras RFPR y FCSRTcs entre las mediciones de año 1 año 2. La variabilidad en este tipo de tareas ha sido reportada (Cerami et al. 2017) argumentando que las pruebas de recuerdo de listas de palabras son sensibles a discrepancias de rendimiento en envejecimiento. También se observa variabilidad en las tareas de memoria viso-espacial y funcionamiento ejecutivo como en CFR, RIFR, DaS. Probablemente, este resultado se deba a la variabilidad cognitiva reportada en la literatura en sujetos con DCL, los cuales tienden a mostrar oscilaciones en su desempeño (Roalf et al. 2016). Aumentos o descensos entre mediciones o tareas semejantes se han reportado como indicadores pre-clínicos de deterioro patológico (Costa et al. 2019).

En la evaluación de *binding* se observan diferencias en (a) emparejamiento de formas y (b) emparejamiento forma/color de dos y tres ítems, sugiriendo que el déficit en *binding* del grupo DCL no es específico para una de las rutinas o este determinado por el aumento o exigencia de

una versión de la tarea. Por el contrario, hay deterioro en todas las rutinas de *binding* corroborando los resultados de Koppara et al. (2015) donde el déficit en *binding* en DCL en comparación con el GC aparece en todas las rutinas. El mismo patrón se observa en la segunda evaluación, el grupo DCL muestra rendimiento menor en todas las rutinas de *binding* respecto al grupo control. Por lo tanto, los resultados confirman además que, las tareas que evalúan *binding* pueden discriminar el DCL de forma efectiva en el tiempo.

La comparación intra-grupo de *binding* muestra incremento significativo en el desempeño en la rutina de dos ítems en el grupo DCL. Una explicación para el incremento está en la carga de memoria de la tarea. Según Luck & Vogel (1997; véase también Vogel Woodman & Luck 2001), el número de objetos que un sujeto puede sostener de su span visual es de 3-4. De manera que el DCL afecta la recuperación en la rutina de 3 ítems, mientras que en la rutina de 2 ítems está sujeta a variabilidad pues la condición DCL supone un déficit aún incipiente en memoria. Sin embargo, un patrón global de desempeño menor estadísticamente significativo respecto al GC se mantiene en las rutinas de 2 y 3 ítems corroborando que si hay un deterioro objetivo en la funcion de *binding*.

En resumen, los resultados de la comparación de medias del desempeño entre grupo DCL y GC muestran un déficit en memoria a corto plazo verbal y viso-espacial en los sujetos con DCL. Si bien se ha observado variabilidad en algunas pruebas, hay una tendencia al déficit en memoria, particularmente en *binding*. Se aportan datos de evaluación longitudinal de *binding* y se registra el mantenimiento de la proporción de rendimiento entre mediciones. La medición de *binding* parece superar el problema de la variabilidad observada en otras pruebas lo que brindaría posibilidades al entendimiento del *continuum* en deterioro de la memoria y la detección pre-clínica de EA.

5.2 Funcion de Binding y Variabilidad cognitiva

En esta primera aproximación algorítmica (véase apartado 4.4) se ha pretendido evaluar el potencial de diferenciación de la funcion de *binding* para distinguir el DCL en envejecimiento. Los resultados han mostrado que la clasificación a partir de los desempeños en BT es más homogénea y efectiva en el GC donde el porcentaje de sujetos con DA en BT es alto 87.72%, mientras el porcentaje de sujetos con DB o atípico es bajo y su perfil psicométrico está en el límite para DCL. Este resultado favorece interpretar que la función de *binding* cuenta con efectividad para clasificar la cognición saludable en envejecimiento.

En el caso de los sujetos con DCL un 56.41% muestra efectivamente un DB en tareas de *binding*. La distribución de los desempeños tiende a la variabilidad en las rutinas de TMV, y solo se corresponden con un perfil psicométrico bajo en TVC y TA-FE. Es probable que el resultado se explique por la variabilidad cognitiva intra-individual (VCI) en sujetos con DCL (VCI) (Roalf et al. 2016).

La VCI está definida como fluctuaciones a corto plazo en conducta y cognición que no representan cambios sistemáticos (Hultsch & MacDonald, 2004). Estudios recientes han analizado la VCI en envejecimiento y han reportado que podría ser un marcador funcional del envejecimiento patológico (Costa et al. 2019). Gleason et al. (2018) compararon la variabilidad en el tiempo de diferentes medidas neuropsicológicas en sujetos control y con DCL en medidas de líquido cefalorraquídeo y proteína Tau, y reportaron que la VCI es tan efectiva como dichos marcadores biológicos para pronóstico del tránsito a DCL y EA. Resultados similares reportados por Washoke et al. (2013) y Anderson et al., (2016) demostraron que sujetos que exhibían VCI hicieron tránsito a DCL y EA.

En este sentido, los llamados datos atípicos en los resultados de clasificación podrían sugerir que los sujetos control que mostraron variabilidad podrían hacer tránsito a DCL. Explicación que se refuerza al observar que el porcentaje de sujetos control con rendimiento atípico es del 12%, lo cual está dentro de los márgenes de probable conversión anual a DCL del 17% reportados por Chen et al. (2017). Para el caso de los sujetos DCL, la variabilidad podría estar explicada por su condición clínica, un análisis de la evolución de dichos sujetos corroboraría esta hipótesis.

En conclusión, el *binding* clasifica de manera efectiva la cognición saludable en envejecimiento, mientras que en sujetos DCL, la clasificación muestra que su rendimiento es fluctuante entre las diferentes rutinas de BT y demás medidas neuropsicológicas. Este es un resultado explicable por VCI. Ahora bien ¿podría tener el BT además de potencial clasificatorio, potencial predictivo? A continuación, se profundizará sobre esto.

5.3 Predictibilidad de la conversión a DCL en una MPG

Los resultados en el apartado 4.7 muestran que para problemas de clasificación y predicción la MPG ofrece una sensibilidad y precisión aceptable. En el caso de la clasificación, el ajuste inicial del modelo no es muy óptimo con una tasa de falsos positivos relativamente alta y poca capacidad de generalización. No obstante, al usar todos los datos para entrenar y validar el modelo, se obtiene una sensibilidad bastante aceptable, 3 de cada 4 casos son clasificados correctamente como control o DCL. En el caso del modelo predictivo, se observa un ajuste inicial óptimo entre el set de entrenamiento y set de prueba que no se mantiene entre las iteraciones. En la validación se observa que en las iteraciones subsecuentes la sensibilidad se estabiliza y alcanza un promedio de 0.75 (DS= 0.10). Comparando este resultado con estudios similares en el cual se usan técnicas de aprendizaje automático para predecir la conversión a DCL, donde se ha reportado sensibilidad de 0.86 (DS=0.02) (Stamate et al. 2018) o 0.92(DS=0.10) (Na-Kyoung Sae 2019) con muestras superiores a 2000 individuos e incluyendo variables como datos genéticos, el modelo construido en este trabajo basado únicamente en medidas cognitivas y con una muestra muy reducida, tiene resultados satisfactorios.

Las variables cognitivas más importantes usadas por la máquina para el modelo clasificatorio del DCL tienden a ser diversas. Se observa la FS en primer lugar seguido de TMT-A, Ecog y secuencias de fluidez verbal, dejando con menos importancia variables de memoria. También aparece la rutina de 3 ítems de BT entre las 10 variables más importantes para la construcción del modelo. En otras palabras, aunque su importancia relativa es baja permite segregar el conjunto de datos en sujetos con características muy particulares, sujetos con DCL (o dentro del Grupo de Control). En el caso del modelo predictivo, las variables predominantes son más homogéneas con variables lingüísticas en los primeros lugares seguido de variables relacionadas con memoria. Aparece aquí en quinto lugar la rutina de 2 ítems de BT seguido por rutinas de recuerdo de palabras y el dibujo del reloj.

Si bien en ambos casos las variables de BT aparecen como variables importantes para clasificación y predicción del DCL, estas no son igual de efectivas a las variables lingüísticas. Es probable que este resultado se deba a, còmo han argumentado Parra et al. (2011) y Koopara et al. (2015), la sensibilidad de la medición de la función de *binding* sea mayor en la variante amnésica del DCL y aquí se ha analizado tanto la variante amnésica lingüística e inespecífica, puesto que no únicamente los sujetos con DCL tipo amnésico hacen tránsito posterior a DNM (Jokel et al. 2019;

Richardson et al. 2018) y que es la variabilidad entre dominios cognitivos lo que caracteriza el tránsito a la demencia (Costa et al. 2019; Li et al. 2013).

En conclusión, los resultados permiten determinar que la conversión a DCL puede ser predicha en una MPG con relativa precisión usando únicamente variables cognitivas. En el modelo construido, la medición de *binding* cuenta con potencial clasificatorio y predictivo, pero no la ubica como una de las tres variables con más importancia. Entre las variables con mayor valor predictivo señaladas por el modelo están las variables de fluidez semántica y verbal, resultado que obliga a la exploración de esta función como marcador de la conversión patológica en envejecimiento, y a profundizar en cómo la tarea de FS articula diferentes funciones cognitivas y niveles de memoria a largo y corto plazo convirtiéndola en un indicador potente para detectar el cambio cognitivo. Un estudio reciente (Gustavson et al., 2019) reporta una conclusión similar y plantea la FS como un predictor de la disfunción mnémica.

5.4 Discusión DNM

En este sencillo experimento computacional (véase apartado 4.8) se ha simulado y proyectado el cambio cognitivo en envejecimiento a partir de medidas cognitivas individuales. Si bien el modelo propuesto es meramente especulativo, el factor de cambio a partir del cual se construye la hipótesis está basado en datos empíricos. Los cambios en el número de sujetos entre control y DCL observado entre año 1 y año 2 y está acorde con lo reportado en la literatura respecto al porcentaje de cambio en estudios longitudinales de 17% (Chen et al. 2017; Ding et al. 2016) o del 16.3% (Michaud et al. 2017). Este porcentaje de conversión a DCL también se mantiene en los años 3, 4 y 5 proyectados en la simulación.

Los resultados donde se reporta conversión de DCL a DNM en estudios longitudinales no son concordantes entre sí en la literatura. Mitchell & Shiri (2009) estiman que el 9.6% de sujetos con DCL harán tránsito a DNM, mientras Michauld et al. (2017) estiman que este porcentaje es cercano al 15.8%, y Davies et al. (2018) reporta un porcentaje de 5.8% para muestras específicas. En la simulación proyectada se estima que 3 casos de 58 (5.17%) harán tránsito a DNM la cual es una cifra bastante cercana a lo reportado en Davies et al. (2018).

En resumen, el porcentaje de casos de conversión proyectados en el modelo, está acorde a lo reportado en la literatura en relación a los datos de conversión a DCL y DNM. Sin embargo, no es posible de momento validar empíricamente la efectividad de dichas proyecciones, puesto que deberán pasar aun alrededor de 4 años para corroborar si efectivamente estos sujetos hicieron tránsito a DNM o no. No obstante, es una primera aproximación a la construcción de modelos predictivos basados en evidencia empírica y la hipótesis de marcadores cognitivos que a futuro, se podría ver validado por la posterior inclusión de más datos en el modelo y seguimiento longitudinal de los sujetos.

5.5 Cambio cognitivo y predictibilidad

En nuestra sociedad se tiende a asumir el cambio cognitivo en envejecimiento cómo un decaimiento y no se habla sobre cómo este cambio puede ser una oportunidad para producir o re-significar los conocimientos adquiridos. Rita Levi Montalcini (1999) y Elkhonon Golberg (2006), han reflexionado en sus obras sobre cómo algunos de los más grandes descubrimientos científicos, obras literarias y artísticas han sido concebidas en esta etapa considerada como de declive cognitivo.

La percepción general es concebir el cambio cognitivo en la vejez como un decaimiento lineal que en el peor de los casos concluiría en la demencia y muerte. Una percepción equivalente es lo sucede en el desarrollo intelectual donde se suele asumir un incremento lineal de las capacidades cognitivas cuando la evidencia reciente indica que el desarrollo cognitivo no es un proceso lineal, por el contrario, está caracterizado por la variabilidad, inestabilidad y multicausalidad (Witherington 2015). Asumiéndose actualmente nuevas perspectivas orientadas a comprender el cambio cognitivo como un proceso fluido donde cambios de alto nivel son rastreados a partir del acoplamiento de múltiples procesos de auto-organización (Van Geert 2009).

Los datos recopilados en este trabajo evidencian que al igual que en el desarrollo cognitivo el cambio cognitivo en envejecimiento esta mediado por procesos de variabilidad. Esta variabilidad puede observarse en las comparaciones anuales del desempeño intra-grupal pero esta mejor retratada al observar cómo se distribuyen los puntajes en la matriz de análisis resultante del árbol

de decisión (Véase apartado 5.1) donde la variabilidad intra-individual en un mismo dominio cognitivo dificulta establecer perfiles cognitivos correlacionados con desempeños altos o bajos de BT en el grupo DCL.

No obstante, al intentar establecer un modelo predictivo se ha obtenido un conjunto de variables con un valor estimable de efectividad. Específicamente, tanto en la clasificación cómo en predicción que se obtuvo la tarea de fluidez semántica como la variable con mejor valor predictivo de la conversión a DCL resultado que podría tener sentido si analizamos la exigencia cognitiva de la tarea, pues es una tarea que no solo requiere del conocimiento verbal, denominación y memoria a largo plazo, sino que, además, debe reclutar procesos como la categorización, la inhibición atencional y la WM. De tal forma que, al tener una exigencia cognitiva relativamente compleja, un ligero cambio en el desempeño podría ser indicador de disfunción cognitiva.

Estos resultados e hipótesis derivados de los análisis computacionales, tienen concordancia con algunos resultados previos en la literatura donde se ha reportado que pacientes con enfermedad de Parkinson y EA han mostrado déficits específicos y tempranos en procesamiento semántico (Marco 2015; Mueller et al. 2018; Venneri et al. 2018).

5.6 Valor de la funcion de Binding en la predictibilidad del cambio cognitivo

Existe un consenso en la literatura sobre la especificidad del déficit en función de *binding* en sujetos con EA (Della Sala et al., 2012;2018; Isella et al. 2015; Parra, et al. 2010, 2011,2014). Estos estudios han permitido argumentar además que la función de *binding* no se ve influenciada por la escolaridad ni factores culturales. Sin embargo, la evidencia de que dicho déficit sea también consistente en sujetos en estado de DCL es aún escasa (Parra et al. 2019).

Los resultados de la caracterización longitudinal entre sujetos DCL y control confirman los resultados de Koppara et al. (2015) y Parra et al. (2019), los cuales reportan que el déficit en *binding* no solo es especifico de los sujetos con EA, sino también en sujetos con DCL. Además, en este trabajo se aportan datos longitudinales, inéditos en la literatura, reportándose que la medición de *binding* es congruente en el tiempo y cuenta con valor predictivo de la conversión a DCL.

Por otra parte, los análisis computacionales, confirman que la medición de *binding* permite discriminar efectivamente entre cognición saludable y patológica, mostrando que el perfil cognitivo de los sujetos con desempeño alto en *binding* concuerda en el 87.2% de los casos con un desempeño alto en todos los demás dominios cognitivos. En contraposición, los sujetos saludables con desempeño bajo en BT suelen tener perfiles cognitivos al límite con los criterios para DCL. En el caso de sujetos con DCL, la correspondencia entre los desempeños altos y bajos en BT no fue tan efectiva (56%) y los perfiles cognitivos se caracterizaron por VCI.

Para el caso del modelamiento, la medición de *binding* mostró tener un valor predictivo. Sin embargo, en comparación con otras medidas no fue alto. En otras palabras, estos resultados reflejan que la medición de *binding* cuenta con potencial para discriminar y predecir el DCL, pero hay otras medidas clínicas que resultan más efectivas para esta tarea.

Estos resultados no deberían desalentar los esfuerzos por establecer la función de *binding* como un marcador del cambio cognitivo patológico en envejecimiento, pues no necesariamente los sujetos que hacen tránsito a DCL desarrollarán demencia. Por el contrario, un siguiente paso en la investigación podría estar en incluir sujetos con EA y determinar su valor predictivo para la conversión de DCL a EA.

5.7 Relevancia de los modelos computacionales

En el año 2002, Stephen Wolfram publicó su obra “Un Nuevo Tipo de Ciencia”. Entre las tesis defendidas en su propuesta, propuso la explotación experimental de los modelos computacionales para la comprensión del mundo natural. Wolfram, argumentó que la experimentación con datos empíricos y modelos computacionales *sencillos* podría situar la computación como una metodología organizadora y fundamental de la ciencia. Entre los principios para considerar válida una metodología computacional, Wolfram propuso que: (1) Su operación puede ser completamente explicada mediante una ilustración gráfica sencilla, (2) puede explicarse completamente mediante unas pocas frases de lenguaje humano, (3) puede implementarse en lenguaje de programación usando sólo unas cuantas líneas de código y (4) el número de sus

posibles variaciones es suficientemente pequeño para que todas puedan ser computadas (Wolfram 2002).

En este trabajo se buscó integrar la recolección y el análisis de datos empíricos con metodologías computacionales. En los modelos propuestos se ha logrado la integración de datos empíricos con metodologías computaciones de Aprendizaje Automático (AU) tanto para el análisis clasificatorio de los datos como para crear un modelo hipotético/predictivo. En todos los casos se considera que se han cumplido los 4 principios de la metodología computacional propuestos por Wolfram (2002).

En los últimos años el uso de metodologías computacionales como el AU en Neurociencia Cognitiva se ha incrementado, tanto en los estudios basados en la minería de datos como en la creación de modelos teóricos (Na-Kyoung Sae 2019; Stamate et al. 2018). Los resultados de estos estudios se esperan tengan un impacto positivo en la vida de los pacientes, en la comprensión de diferentes patologías y la creación de nuevas políticas de prevención e intervención. No obstante, se espera también puedan contribuir a resolver el problema de la integración de datos con la formulación teórica en Neurociencia Cognitiva.

La Neurociencia cognitiva es un campo que ha crecido en las últimas décadas generando un gran conjunto de datos sobre diversos aspectos de la función cerebral y la cognición. Sin embargo, es un área que adolece de integración teórica entre el gran conjunto de datos que genera. El matemático Henry Poincare apuntaba que una ciencia se construye de datos tal como una casa está hecha de ladrillos. Sin embargo, un gran conjunto de datos por sí mismo no puede ser llamado teoría de la misma manera, que un montón de ladrillos no puede ser llamado casa.

El desempeño de los modelos computacionales se ha probado puede realizar predicciones sobre procesos neurológicos y cognitivos, tanto a nivel de modelos como de describir la función. Una forma como también podrían contribuir para la generación de teorías integradoras de datos en Neurociencia Cognitiva estaría orientada a crear modelos sinérgicos entre datos de diferente nivel.

En este trabajo se han usado datos de nivel cognitivo para formulación de modelos clasificatorios y predictivos. Una siguiente aproximación podría ser hacia la inclusión de datos de medidas granulares como de nivel celular, para lograr una articulación cuantitativa con resultados

comportamentales-cognitivos, pudiéndose lograr articulaciones que desemboquen en la formulación de hipótesis plausibles entre mecanismos y funciones.

6. CONCLUSIONES

En la presente tesis doctoral se pretendió responder la pregunta sobre la predictibilidad de la conversión a DCL en el envejecimiento a partir del análisis longitudinal de la función *binding* usando técnicas de aprendizaje automático. Se considera que se ha dado respuesta a dicha pregunta a partir de (1) datos novedosos de la efectividad longitudinal de la medición de *binding*, (2) la creación de un modelo predictivo basado en datos empíricos implementado en una MPG que predice con 75% de efectividad la conversión a DCL, (3) determinar cómo el *binding* tiene valor predictivo de la conversión a DCL, (4) determinar la fluidez semántica como la variable con mayor valor predictivo de la conversión a DCL y (5) creando una primera aproximación a un modelo predictivo de conversión a DNM.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, indudablemente se cuenta la poca cantidad de datos recolectados para ser implementados en una máquina de AU. En la formulación inicial del proyecto se estimaba por lo menos el doble de los datos recolectados, sin embargo, la deserción por diferentes motivos fue bastante alta. A pesar de esto, se ha logrado implementar un modelo predictivo con una sensibilidad bastante aceptable. En segunda instancia, por la naturaleza del modelo predictivo de conversión a DNM, sus datos son aun especulativos, sin embargo, por la naturaleza del modelo que hace proyecciones a cinco años y el tiempo de desarrollo del presente trabajo, se hace por el momento imposible corroborar la efectividad de dichas predicciones.

Para el trabajo futuro queda explorar algunas hipótesis y preguntas resultantes de este estudio, como profundizar en el valor de la fluidez semántica para la clasificación y predicción del DCL, además de determinar el valor predictivo de la función de la funcion de *binding* en la conversión de DCL a EA.

El presente trabajo es una de las primeras aproximaciones a la creación de modelos predictivos en desordenes neurodegenerativos, es probable que modelos como los implementados aquí sean luego parte de los sistemas de evaluación móvil y de seguimiento de pacientes que empiezan a aparecer en la actualidad donde el usuario resuelve diferentes tareas en una interfaz como el teléfono móvil, de tal forma que en un futuro no muy lejano podrían añadirse a estos dispositivos sistemas de clasificación y predicción que retroalimenten el desempeño del sujeto. También

podrían contribuir para el análisis de datos poblacionales para realizar estimaciones de conversión en grandes poblaciones y determinar políticas de promoción y prevención.

7. REFERENCIAS

Alzheimer's disease facts and figures. (2016). *Alzheimer's & Dementia, 12*(4), 459-509. doi:10.1016/j.jalz.2016.03.001

Aissani, C., Cottereau, B., Dumas, G., Paradis, A., & Lorenceau, J. (2011). Magnetoencephalographic signatures of visual form and motion Binding. *Brain Research, 1408*, 27–40. http://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.05.051

Allen, R. J. (2015). Memory Binding. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences,* 140-146. doi:10.1016/b978-0-08-097086-8.51046-0

Allen, R. J., Vargha-Khadem, F., & Baddeley, A. D. (2014). Item-location Binding in working memory: Is it hippocampus-dependent? *Neuropsychologia, 59*, 74-84. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.013

Allen, R., Baddeley, A. D.,& Hitch, G. J. (2006). Is the Binding of visual features in working memory resource-demanding? Journal of Experimental Psychology: General, 135, 298–313.

Allen, R.J., Hitch, G.J., Mate, J., & Baddeley, A.D. (2012). Feature Binding and attention in working memory: A resolution of previous contradictory findings. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 65 (12),* 2369-2383.

Allen, R. J., Hitch, G. J., & Baddeley, A. D. (2009). Cross-modal Binding and working memory. Visual Cognition, 17, 83–102.

Alonso, I., Davachi, L., Valabrègue, R., Lambrecq, V., Dupont, S., & Samson, S. (2016). Neural correlates of Binding lyrics and melodies for the encoding of new songs. *NeuroImage, 127*, 333-345. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.12.018

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2015

Anaconda Software Distribution. Computer software. Vers. 2-2.4.0. Anaconda, Nov. 2016. Web. <https://anaconda.com>.

Arango J.; Rviera D. Neuropsicologia en Colombia: Datos normativos, estado actual y retos a futuro, ED. Universidad de Manizales; ISSN

Ayyadevara, V Kishore. “Gradient Boosting Machine.” Pro Machine Learning Algorithms, 2018, pp. 117–134., doi:10.1007/978-1-4842-3564-5_6.

Bays, P. M., Wu, E. Y., & Husain, M. (2011). Neuropsychologia Storage and Binding of object features in visual working memory. *Neuropsychologia*, *49*(6), 1622–1631. http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.023

Bays, P. M., Catalao, R. F. G., & Husain, M. (2009). The precision of visual working memory is set by allocation of a shared resource. *Journal of Vision*, 9, 7

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 47–89). New York: Academic Press

Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.

Baddeley, A., Allen, R., & Vargha-Khadem, F. (2010). Is the hippocampus necessary for visual and verbal Binding in working memory? *Neuropsychologia, 48*(4), 1089-1095. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.009

Baddeley, A. D., Allen, R. J., & Hitch, G. J. (2011). Binding in visual working memory : The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, *49*(6), 1393–1400. http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042

Borg, C., Leroy, N., Favre, E., Laurent, B., & Thomas-Antérion, C. (2011). How emotional pictures influence visuospatial Binding in short-term memory in ageing and Alzheimer's disease? *Brain and Cognition*, *76*(1), 20-25. doi:10.1016/j.bandc.2011.03.008

Brockmole, J. R., Parra, M. A., Della Sala, S., & Logie, R. (2008). Do Binding deficits account for age-related decline in visual working memory? *Psychonomic Bulletin & Review*, 15, 543–547.

Bernard, C., Helmer, C., Dilharreguy, B., Amieva, H., Auriacombe, S., Dartigues, J.-F., … Catheline, G. (2014). Time course of brain volume changes in the preclinical phase of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *10*(2), 143–151.e1. http://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.279

Cerami, C., Dubois, B., Boccardi, M., Monsch, A. U., Demonet, J. F., & Cappa, S. F. (2017). Clinical validity of delayed recall tests as a gateway biomarker for Alzheimers disease in the context of a structured 5-phase development framework. Neurobiology of Aging, 52, 153–166. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.034

Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 87–114

Caicedo, E., & López, J. A. (2009). *Una aproximación Práctica a las Redes Neuronales Artificiales.* Cali, Valle del Cauca, Colombia: Programa Editorial Universidad del Valle.

Caselli, R. J., Locke, D. E. C., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C., … Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1), 84–92. http://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.004

Costa, Ana Sofia, et al. "Going beyond the Mean: Intraindividual Variability of Cognitive Performance in Prodromal and Early Neurodegenerative Disorders." The Clinical Neuropsychologist, vol. 33, no. 2, 2019, pp. 369–389., doi:10.1080/13854046.2018.1533587

Davis, Matthew, et al. "Estimating Alzheimers Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia." Current Alzheimer Research, vol. 15, no. 8, Nov. 2018, pp. 777–788., doi:10.2174/1567205015666180119092427

Della Sala S, Parra MA, Fabi K, Luzzi S, Abrahams S: Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. Neuropsychologia 2012, 50:833–840.

Della Sala, S., Kozlova, I., Stamate, A., & Parra, M. A. (2018). A transcultural cognitive marker of Alzheimer's Disease. International journal of geriatric psychiatry, 33(6), 849-856.

Ding, Ding, et al. "Progression And Predictors Of Mild Cognitive Impairment In Chinese Elderly: A Prospective Follow-Up In The Shanghai Aging Study." Alzheimers & Dementia, vol. 12, no. 7, 2016, doi:10.1016/j.jalz.2016.06.1147.

Dinstein, I., Heeger, D. J., & Behrmann, M. (2015). Neural variability: Friend or foe? Trends in Cognitive Sciences, 19, 322–328. doi:10.1016/j.tics.2015.04.005

Dubois, B. (2010). CRITERIA FOR MILD COGNITIVE IMPAIRMENT DUE TO AD - June 11 , 2010 Mild Cognitive Impairment (MCI) due to Alzheimer " s Disease Workgroup Marilyn Albert , Johns Hopkins University (Chair) Steve DeKosky , University of Virginia School of Medicine Dennis. *Dementia*, (Mci), 1–11.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., . . . Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia, 12*(3), 292-323. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.002

Duss, S. B., Reber, T. P., Hanggi, J., Schwab, S., Wiest, R., Muri, R. M., Henke, K. (2014). Unconscious relational encoding depends on hippocampus. *Brain, 137*(12), 3355-3370. doi:10.1093/brain/awu270

Escobar M. I.; Pimienta H. J. Sistema Nervioso, 2nd ed, Programa editorial Universidad del Valle (2016)

Didic M, Barbeau EJ, Felician O, Tramoni E, Guedj E, Poncet M, Ceccaldi M(2011) Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*, 27:11–22.

Eliasmith C. (2003) Moving beyond Metaphors: Understanding the Mind for What It Is. *The Journal of Philosophy*, Vol. 100, No. 10 (Oct., 2003), pp. 493-520

Frank, M. J. (2015). Linking across levels of computation in model-based cognitive neuroscience. In B. U. Forstmann & E. Wagenmakers (Eds.), *An introduction to model-based cognitive neuroscience*. New York: Springer (in press)

Frank M. & Badre D. (2015) How cognitive theory guides neuroscience Cognition 135 14–20 http://dx.doi.org/10.1016/*j.cognition*.2014.11.009

Fischer, F. U., Wolf, D., Scheurich, A., & Fellgiebel, A. (2015). Altered whole-brain white matter networks in preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical, 8*, 660–666. http://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.007

Fuentes, P. (2012). Clinical diagnosis in preclinical stage of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research, 43*(8), 667–70. http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.014

Gershenson C. (2010) *Computing Networks: A General Framework to Contrast Neural and Swarm Cognitions* Research Article · DOI: 10.2478/s13230-010-0015-z · JBR · 1(2) · 2010 · 147-153

Gleason, Carey E., et al. "Cognitive Variability Predicts Incident Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Comparable to a Cerebrospinal Fluid Biomarker." Journal of Alzheimers Disease, vol. 61, no. 1, 2017, pp. 79–89., doi:10.3233/jad-170498.

Gramunt, N., Sánchez-Benavides, G., Buschke, H., Lipton, R. B., Masramon, X., Gispert, J. D., . . . Molinuevo, J. L. (2016). Psychometric Properties of the Memory Binding Test: Test-Retest Reliability and Convergent Validity. *Journal of Alzheimer's Disease JAD, 50*(4), 999-1010. doi:10.3233/jad-150776

Gramunt, N., Buschke, H., Sánchez-Benavides, G., Lipton, R. B., Peña-Casanova, J., Diéguez-Vide, F., . . . Molinuevo, J. L. (2015). Reference Data of the Spanish Memory Binding Test in a Midlife Population from the ALFA STUDY (Alzheimer's and Family). *Journal of Alzheimer's Disease JAD, 48*(3), 613-625. doi:10.3233/jad-150237

Geigerman, S., Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2016). To bind or not to bind, that's the wrong question: Features and objects coexist in visual short-term memory. *Acta Psychologica, 167*, 45-51. doi:10.1016/j.actpsy.2016.04.004

Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Wesnes, K. A., Snyder, P. J., & Schneider, L. S. (2015). Practice effects due to serial cognitive assessment: Implications for preclinical Alzheimer's disease randomized controlled trials. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 1*(1), 103–111. http://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.003

Goldberg, Elkhonon, The Wisdom Paradox: How Your Mind Can Grow Stronger As Your Brain Grows Older, Gotham (February 16, 2006),

Gordon, B. A., Zacks, J. M., Blazey, T., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., Fagan, A. M., … Balota, D. A. (2015). Task-evoked fMRI changes in attention networks are associated with preclinical Alzheimer's disease biomarkers. *Neurobiology of Aging*, *36*(5), 1771–1779. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.019

Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(7), 491–505. http://doi.org/10.1038/nrn3256

Gustavson, D. E., Elman, J. A., Panizzon, M. S., Franz, C. E., Zuber, J., Sanderson-Cimino, M., ... & Toomey, R. (2019). Semantic Fluency Predicts Six-Year Progression to Mild Cognitive Impairment in Middle-Aged Men. bioRxiv, 659417.

Harm, M. (2002). Building large scale distributed semantic feature sets with WordNet. Technical Report PDP-CNS-02-1, Carnegie Mellon University.

Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2008). Medial temporal lobe activity predicts successful relational memory Binding. Journal of Neuroscience, 28, 116–124

Hastie, T.; Tibshirani, R.; Friedman, J. H. (2009). "10. Boosting and Additive Trees". The Elements of Statistical Learning (2nd ed.). New York: Springer. pp. 337–384. ISBN 978-0-387-84857-0. Archived from the original on 2009-11-10

Hardman, K. O., & Cowan, N. (2015). Remembering complex objects in visual working memory: Do capacity limits restrict objects or features? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *41*(2), 325-347. doi:10.1037/xlm0000031

Henao-Arboleda, Eliana; Muñoz, Claudia; Aguirre-Acevedo, Daniel Camilo; Lara, Elizabeth; Pineda, David A.; Lopera, Francisco (2010) Datos normativos de pruebas neuropsicológicas en adultos mayores en una población Colombiana, *Revista Chilena de Neuropsicología*, vol. 5, núm. 3, 2010, pp. 214-226

Heyes, S. B., Zokaei, N., Staaij, I. V., Bays, P. M., & Husain, M. (2012). Development of visual working memory precision in childhood. *Developmental Science*, *15*(4), 528-539. doi:10.1111/j.1467-7687.2012.01148.x

Hultsch, D. F., & MacDonald, S. W. S. (2004). Intraindividual variability in performance as a theoretical window onto cognitive aging. In R. A. Dixon, L. Ba€ckman, & L.-G. Nilsson (Eds.), New frontiers in cognitive aging (pp. 65–88). Oxford: Oxford University Press

Isella, V., Molteni, F., Mapelli, C., & Ferrarese, C. (2015). Short term memory for single surface features and Bindings in ageing: A replication study. *Brain and Cognition*, *96*, 38–42. http://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.02.002

Ibanez, A., & Parra, M. a. (2014). Mapping memory binding onto the connectome's temporal dynamics: toward a combined biomarker for Alzheimer's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(April), 237. http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00237

Ibanez, A., Richly, P., Roca, M., & Manes, F. (2014). Methodological considerations regarding cognitive interventions in dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(August), 212. http://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00212

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., … Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(6), 844–852. http://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001

Jacobs P. S.(1988) PHRED: a generator for natural language interfaces; Journal Computational Linguistics, Volume 11 Issue 4, October-December 1988 Pages 219-242

Jefferies, E., Frankish, C. R., & Ralph, M. A. (2006). Lexical and semantic Binding in verbal short-term memory. *Journal of Memory and Language, 54*(1), 81-98.

Jokel, Regina, et al. “Language in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Dementia of Alzheimer’s Type: Quantitatively or Qualitatively Different?” Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra, vol. 9, no. 1, Dec. 2019, pp. 136–151., doi:10.1159/000496824.

Kamiński, B.; Jakubczyk, M.; Szufel, P. (2017). "A framework for sensitivity analysis of decision trees". Central European Journal of Operations Research. 26 (1): 135–159. doi:10.1007/s10100-017-0479-6

Klimova, B., & Kuca, K. (2015). Alzheimer’s disease: Potential preventive, non-invasive, intervention strategies in lowering the risk of cognitive decline – A review study. *Journal of Applied Biomedicine, 13*(4), 257–261. http://doi.org/10.1016/j.jab.2015.07.004

Kingwell, K. (2012). Alzheimer disease: New insights into preclinical Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology Nat Rev Neurol, 9*(1), 4-4. doi:10.1038/nrneurol.2012.243

Kim, W. H., Adluru, N., Chung, M. K., Okonkwo, O. C., Johnson, S. C., B. Bendlin, B., & Singh, V. (2015). Multi-resolution statistical analysis of brain connectivity graphs in preclinical Alzheimer’s disease. *NeuroImage, 118*, 103–117. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.050

Kohonen, T. (1988). *Self-organization and associative memory* (2nd ed.). Otaniemi, Finland: Springer-Verlag.

Kasabov, N., & Capecci, E. (2015). Spiking neural network methodology for modelling, classification and understanding of EEG spatio-temporal data measuring cognitive processes. *Information Sciences, 294*, 565-575. doi:10.1016/j.ins.2014.06.028

Kim, H. T., Kim, B. Y., Park, E. H., Kim, J. W., Hwang, E. W., Han, S. K., & Cho, S. (2005). Computerized recognition of Alzheimer disease-EEG using genetic algorithms and neural network. *Future Generation Computer Systems, 21*(7), 1124-1130. doi:10.1016/j.future.2004.03.012

Konkel A., Cohen N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: representations and methods. *Front. Neurosci*. 3, 166–174 doi: 10.3389/neuro.01.023.2009

Koppara, A., Wagner, M., Polcher, A., Frommann, I., Klockgether, T., Jessen, F., & Mario, P. A. (2015). Impaired Visual Feature Binding In Patients At Risk For Alzheimer's Disease: Evidence From Patients With Subjective Cognitive Decline (Scd) And From Patients With Mci. *Alzheimer's & Dementia, 10*(4). doi:10.1016/j.jalz.2014.05.917

Kuhn, Max, and Kjell Johnson. “A Short Tour of the Predictive Modeling Process.” Applied Predictive Modeling, 2013, pp. 19–26., doi:10.1007/978-1-4614-6849-3_2.

Li, Fangzhou, et al. “Longitudinal Changes in Performance on Cognitive Screening Tests in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease.” *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* Extra, vol. 7, no. 3, Aug. 2017, pp. 366–373., doi:10.1159/000481910.

Li, Shanshan, et al. “Variation in Variables That Predict Progression from MCI to AD Dementia over Duration of Follow-Up.” American Journal of Alzheimer’s Disease, 2013, doi:10.7726/ajad.2013.1002.

Liang, Y., Pertzov, Y., Nicholas, J. M., Henley, S. M. D., Woodward, F., Leung, K., … Husain, M. (2016). Visual short-term memory Binding deficit in familial Alzheimer’s disease. *Cortex*. http://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.01.015

Lim, Y. Y., Maruff, P., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Darby, D., Ames, D., … Rowe, C. C. (2014). Aβ and cognitive change: Examining the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 10(6), 743–751.e1. http://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.005

Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. Nature, 390, 279–281.

Luck, S. *J*., & Hollingworth, A. (Eds.). (2008). *Visual memory.* New York: Oxford University Press.

Luria, R., & Vogel, E. K. (2011). Shape and color conjunction stimuli are represented as bound objects in visual working memory. *Neuropsychologia, 49*, 1632–1639.

Machulda, Mary M., et al. "Practice Effects and Longitudinal Cognitive Change in Clinically Normal Older Adults Differ by Alzheimer Imaging Biomarker Status." The Clinical Neuropsychologist, vol. 31, no. 1, Nov. 2016, pp. 99–117., doi:10.1080/13854046.2016.1241303

Michauld. Et al. (2017) "The Risk Of Incident Mild Cognitive Impairment (Mci) And The Progression To Dementia By Mci Subtypes." The Gerontologist, vol. 56, no. Suppl_3, 2016, pp. 627–627., doi:10.1093/geront/gnw162.2538.

Martínez-Flórez, J. F. (2014). Group cognition and swarm cognition in the solution of the traveling salesman problem. *William Ockham Scientific Journal*, 12 (1), 9-18

Marilyn A. et al. "Longitudinal Change in Cognitive Performance among Individuals with Mild Cognitive Impairment." Neuropsychology, vol. 21, no. 2, 2007, pp. 158–169., doi:10.1037/0894-4105.21.2.158.

Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES, 11*(3), 126-135. 10.1016/j.tics.2006.12.003

Ma, W. J., Husain, M., & Bays, P. M. (2014). Changing concepts of working memory. *Nature Neuroscience Nat Neurosci, 17*(3), 347-356. doi:10.1038/nn.3655

Meier, T. B., Nair, V. A., Meyerand, M. E., Birn, R. M., & Prabhakaran, V. (2014). The neural correlates of age effects on verbal–spatial Binding in working memory. *Behavioural Brain Research, 266*, 146-152

Mitchell, A. J., and M. Shiri-Feshki. "Rate of Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia - Meta-Analysis of 41 Robust Inception Cohort Studies." Acta Psychiatrica Scandinavica, vol. 119, no. 4, 2009, pp. 252–265., doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.

Molinuevo, J. L., Ripolles, P., Simó, M., Lladó, A., Olives, J., Balasa, M., … Rami, L. (2014). White matter changes in preclinical Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging-diffusion tensor imaging study on cognitively normal older people with positive amyloid β protein 42 levels. Neurobiology of Aging, 35(12), 1–10. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.027

Morgan, H. M., Muthukumaraswamy, S. D., Hibbs, C. S., Shapiro, K. L., Bracewell, R. M., Singh, K. D., & Linden, D. E. (2011). Feature integration in visual working memory: Parietal gamma activity is related to cognitive coordination. *Journal of neurophysiology, 106*(6), 3185-3194. doi:10.1152/jn.00246.2011

Moreno, S., Parra, M., Macpherson, S., Lopera, F., Sala, S. D., & Logie, R. H. (2011). Working memory Binding and dual-tasking can mark onset and progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*(4). doi:10.1016/j.jalz.2011.05.730

Moses, S. N., & Ryan, J. D. (2006). A comparison and evaluation of the predictions of relational and conjunctive accounts of hippocampal function. *Hippocampus, 16*(1), 43-65. doi:10.1002/hipo.20131

Mueller, K. D., Koscik, R. L., Hermann, B. P., Johnson, S. C., & Turkstra, L. S. (2018). Declines in Connected Language Are Associated with Very Early Mild Cognitive Impairment: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. Frontiers in Aging Neuroscience, 9. doi: 10.3389/fnagi.2017.00437

Na, Kyoung-Sae. "Prediction of Future Cognitive Impairment among the Community Elderly: A Machine-Learning Based Approach." Scientific Reports, vol. 9, no. 1, Apr. 2019, doi:10.1038/s41598-019-39478-7.

Olsen, R. K., Moses, S. N., Riggs, L., & Ryan, J. D. (2012). The hippocampus supports multiple cognitive processes through relational Binding and comparison. Frontiers in Human Neuroscience, 6, 146. doi:10.3389/fnhum.2012.00146.

Olson, I. R., Page, K., Sledge-Moore, K., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. journal of Neuroscience, 26, 4596–4601

Organización Mundial de la Salud. (2018) CIE-11: clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados: undécima revisión, 1ª ed. Organización Mundial de la Salud.

Ospina Garcia Natalia (2015) Adaptación y Validación en Colombia del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R) en pacientes con Deterioro Cognoscitivo Leve y Demencia Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina Departamento de Medicina Interna Bogotá D.C Colombia

Parra, M. A., Abrahams, S., Fabi, K., Logie, R., Luzzi, S., & Sala, S. D. (2008). Short-term memory Binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, *132*(4), 1057-1066. doi:10.1093/brain/awp036

Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Sala, S. Della. (2009). Age and Binding within-dimension features in visual short-term memory, *Neuroscience Letters 449*, 1–5. http://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.069

Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Sala, S. D. (2010). Visual short-term memory Binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology J Neurol*, *257*(7), 1160-1169. doi:10.1007/s00415-010-5484-9

Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., Lopera, F., & Sala, S. D. (2010). Visual short-term memory Binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(9), 2702-2713. doi:10.1093/brain/awq148

Parra, M. A., Della, S., Abrahams, S., Logie, R. H., Guillermo, L., & Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour – colour short-term memory Binding in sporadic and familial Alzheimer ' s disease. *Neuropsychologia*, *49*(7), 1943–1952. http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.022

Parra, M., Sala, S. D., Logie, R. H., & Lopera, F. (2011). Working memory Binding: A cognitive marker for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(4). doi:10.1016/j.jalz.2011.05.856

Parra, M. A., Della, S., Logie, R. H., & Morcom, A. M. (2014). Neuropsychologia Neural correlates of shape – color Binding in visual working memory. *Neuropsychologia*, *52*, 27–36. http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.036

Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., Cubelli, R., Valdez, M. H., & Sala, S. Della. (2015). Relational and conjunctive Binding functions dissociate in short-term memory, *Neurocase* : The Neural Basis of Cognition (March), 37–41. http://doi.org/10.1080/13554794.2013.860177

Parra M. A, Fabi K., Luzzi S.(2014) Longitudinal Assessment of Short-term Memory Binding Functions in patients with Mild Cognitive Impairment , Working Protocol, Alzheimer' Society, University of Edinburgh: HCN, CCACE, ASRC, and SDCRN

Parra, M.A., Calia, C., Garc´ia, A.F., Olazar´an-Rodr´iguez,J., Hernandez-Tamames, J.A., Alvarez-Linera, J., Sala, S.D., Guinea, S.F.,Refiningmemory assessment of elderly people with cognitive impairment: insights from the short-term memory binding test, Archives of Gerontology and Geriatrics (2019), https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.03.025

Pedregosa et al., (2011) Scikit-learn: Machine Learning in Python, JMLR 12, pp. 2825-2830, 2011

Peich, M., Husain, M., & Bays, P. M. (2013). Age-Related Decline of Precision and Binding in Visual Working Memory, *28*(3). http://doi.org/10.1037/a0033236

Phillips, W. A. (1974). On the distinction between sensory storage and short-term visual memory. *Perception & Psychophysics*, *16*(2), 283-290. doi:10.3758/bf03203943

Pertzov, Y., Dong, M. Y., Peich, M.-C., & Husain, M. (2012). Forgetting what was where: the fragility of object-location Binding. *PloS One*, *7*(10), 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0048214

Pertzov, Y., Miller, T. D., Gorgoraptis, N., Caine, D., Schott, J. M., Butler, C., & Husain, M. (2013). Binding deficits in memory following medial temporal lobe damage in patients with voltage-gated potassium channel complex antibodyassociated limbic encephalitis. *Brain*, 2474–2485. doi:10.1093/brain/awt129

Pertzov, Y., Heider, M., Liang, Y., & Husain, M. (2015). Effects of healthy aging on precision and Binding of object location in visual short term memory. *Psychology and Aging*, *30*(1):26-35

Pereira, Telma, et al. “Predicting Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia Using Neuropsychological Data: a Supervised Learning Approach Using Time Windows.” BMC Medical Informatics and Decision Making, vol. 17, no. 1, 2017, doi:10.1186/s12911-017-0497-2.

Piekema, C., Kessels, R. P., Mars, R. B., Petersson, K. M., & Fernandez, G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. NeuroImage, 33, 374–382.

Piekema, C., Rijpkema, M., Fernández, G., & Kessels, R. P. (2010). Dissociating the Neural Correlates of Intra-Item and Inter-Item Working-Memory Binding. *PLoS ONE*, *5*(4). doi:10.1371/journal.pone.0010214

Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. a, Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer’s disease: a selective review. *Alzheimer’s Research & Therapy*, *5*(6), 58. http://doi.org/10.1186/alzrt222

Richardson, Connor, et al. “Risk Of Two-Year Progression From Mild Cognitive Impairment To Dementia: Results From The Cognitive Function And Ageing Study.” Alzheimers & Dementia, vol. 14, no. 7, 2018, doi:10.1016/j.jalz.2018.06.626.

Ricci, Monica, et al. “The Clock Drawing Test as a Screening Tool in Mild Cognitive Impairment and Very Mild Dementia: a New Brief Method of Scoring and Normative Data in the Elderly.” Neurological Sciences, vol. 37, no. 6, Oct. 2016, pp. 867–873., doi:10.1007/s10072-016-2480-6.

Roalf, D. R., Quarmley, M., Mechanic-Hamilton, D., Wolk, D. A., Arnold, S. E. Moberg, P. J., (2016). Within-individual variability: An index for subtle change in neurocognition in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 54(1), 325–335. doi:10.3233/JAD-160259

Saiki, J. (2002). Multiple-object permanence tracking: limitation in maintenance and transformation of perceptual objects. In J. Hyo¨na¨ , D. P. Munoz, W. Heide, & R. Radach (Eds.), The Brain’s eye: Neurobiological and clinical aspects of oculomotor research. *Progress in Brain Research* (Vol. 140, pp. 133–148). Amsterdam: Elsevier Science.

Saiki, J. (2003). Feature Binding in object-file representations of multiple moving items. *Journal of Vision*, 3, 6–21.

Saiki, J., & Miyatsuji, H. (2007). Feature Binding in visual working memory evaluated by type identification paradigm. *Cognition, 102*(1), 49-83

Saiki, J., & Miyatsuji, H. (2009). Estimated capacity of object files in visual short-term memory is not improved by retrieval cueing. *Journal of Vision, 9*(3), 16-16. doi:10.1167/9.3.16

Saiki, J. (2014). Right-hemisphere dominance in visual working memory for color-shape Binding. *Journal of Vision, 14*(10), 169-169. doi:10.1167/14.10.169

Saiki, J. (2015). Location-Unbound Color-Shape Binding Representations in Visual Working Memory. *Psychological Science, 27*(2), 178-190. doi:10.1177/0956797615616797

Sangsoon Kim, et al. "Usefulness of the Clock Drawing Test as a Cognitive Screening Instrument for Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: an Evaluation Using Three Scoring Systems." Dementia and Neurocognitive Disorders, vol. 17, no. 3, 2018, p. 100., doi:10.12779/dnd.2018.17.3.100.

Savioz, A., Leuba, G., Vallet, P. G., & Walzer, C. (2009). Contribution of neural networks to Alzheimer disease's progression. *Brain Research Bulletin, 80*(4-5), 309-314. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.06.006

Seixas, F. L., Zadrozny, B., Laks, J., Conci, A., & Saade, D. C. (2014). A Bayesian network decision model for supporting the diagnosis of dementia, Alzheimer′s disease and mild cognitive impairment. *Computers in Biology and Medicine, 51*, 140-158. doi:10.1016/j.compbiomed.2014.04.010

So, A., Hooshyar, D., Park, K., & Lim, H. (2017). Early Diagnosis of Dementia from Clinical Data by Machine Learning Techniques. Applied Sciences, 7(7), 651. doi: 10.3390/app7070651

Swan, G., & Wyble, B. (2014). The Binding pool: A model of shared neural resources for distinct items in visual working memory. *Atten Percept Psychophys Attention, Perception, & Psychophysics, 76*(7), 2136-2157. doi:10.3758/s13414-014-0633-3

Sonnen, J. a, Montine, K. S., Quinn, J. F., Kaye, J. a, Breitner, J. C. S., & Montine, T. J. (2008). Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. *Lancet Neurology, 7*(8), 704–714. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70162-5

Sperling RA1, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. (2011)Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003

Stamate, Daniel, et al. "A Machine Learning Framework for Predicting Dementia and Mild Cognitive Impairment." 2018 17th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA), 2018, doi:10.1109/icmla.2018.00107.

Staresina BP, Davachi L (2010): Object unitization and associative memory formation are supported by distinct brain regions. J Neurosci, 30:9890–9897.

Takahama, S., & Saiki, J. (2014). Functional connectivity supporting the selective maintenance of feature-location Binding in visual working memory. *Frontiers in Psychology Front. Psychol., 5*. doi:10.3389/fpsyg.2014.00507

Treisman, A., & Zhang, W. (2006). Location and Binding in visual working memory. *Memory & Cognition, 34*(8), 1704-1719. doi:10.3758/bf03195932

Van Geldorp, B., Heringa, S. M., Van Den Berg, E., Olde Rikkert, M. G., Biessels, G. J., & Kessels, R. P. (2015). Working memory binding and episodic memory formation in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(5), 538-548.

Vapnik, Vladimir N.; and Kotz, Samuel; *Estimation of Dependences Based on Empirical Data*, Springer, 2006. ISBN 0-387-30865-2, 510 pages [this is a reprint of Vapnik's early book describing philosophy behind SVM approach. The 2006 Appendix describes recent development].

*Vapnik, V. (1995). "Support-vector networks". Machine Learning. **20** (3): 273–297. doi:10.1007/BF00994018*

Venneri, A., Jahn-Carta, C., Marco, M. D., Quaranta, D., & Marra, C. (2018). Diagnostic and prognostic role of semantic processing in preclinical Alzheimers disease. Biomarkers in Medicine, 12(6), 637–651. doi: 10.2217/bmm-2017-0324

Verlinden, V. J. A., van der Geest, J. N., de Bruijn, R. F. A. G., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2015). Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 1–10. http://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.001

Vogel, E. K.,Woodman,G. F.,&Luck, S. J. (2001). Storage of features, conjunctions, and objects in visual working memory. Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 27, 92–114.

Wahoske, Michelle, et al. "Cognitive Variability as a Potential Biomarker for Incident Mild Cognitive Impairment and Alzheimers Disease: An ADNI Data Analysis." Alzheimers & Dementia, vol. 9, no. 4, 2013, doi:10.1016/j.jalz.2013.08.192

Witherington, D. C. (2015). Dynamic systems in developmental science. In W. F. Overton, P. C. M. Molenaar, & R. M.
Lerner (Eds.), Handbook of child psychology and developmental science: Theory and method (pp. 63-112). Hoboken, NJ,
US: John Wiley & Sons Inc. http://dx.doi.org/10.1002/9781118963418.childpsy103

Weisstein, Eric W. (2019) "Correlation Coefficient." From MathWorld--A Wolfram Web Resource. http://mathworld.wolfram.com/CorrelationCoefficient.html

Wheeler, M. E., & Treisman, A. M. (2002). Binding in short-term visual memory. *Journal of Experimental Psychology*: General, 131, 48–64.

Wolfram, Stephen, A New Kind of Science. Wolfram Media, Inc., May 14, 2002. ISBN 1-57955-008-8

Xu, Y., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. Nature, 440(7080), 91e95. http://doi.org/10.1038/nature04262

Zhang, W., Johnson, J. S., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2012). Features and Conjunctions in Visual Working Memory. *From Perception to Consciousness Searching with Anne Treisman*, 369-377. doi:10.1093/acprof:osobl/9780199734337.003.0032

Zimmer HD, Mecklinger A, Lindenberger U (2006) Levels of Binding: types, mechanisms, and functions of Binding in remembering. In: Zimmer HD, Mecklinger A, Lindenberger U, eds. Handbook of Binding and Memory: Perspectives from Cognitive Neuroscience, Oxford University Press, Oxford New York. pp 3–22.

APÉNDICE A: Consentimiento Informado

Introducción

Ud. ha sido invitado a participar en un estudio clínico destinado a realizar un proceso de Evaluación Neuropsicológica con test neuropsicológicos tradicionales y de nueva generación que tiene como fin contribuir al diagnostico temprano de la Enfermedad de Alzheimer, el cual será desarrollado por el Grupo de Investigación Clínica en Psicología, Neuropsicología y Neuropsiquiatría (GICPNN) del Instituto de Psicología de la Universidad del Valle Y el profesor Mario Parra de la universidad Heriot Watt Escocia. Es importante que usted entienda la información para poder decidir de una forma libre e informada si desea participar. A usted se le dará una copia de este consentimiento.

Algunos aspectos generales que usted debe saber acerca de los estudios de investigación.

Los estudios de investigación son diseñados para ganar conocimiento científico que puede ser útil a otras personas en el futuro. Usted puede no recibir ningún beneficio directo por su participación.

Su participación es voluntaria. Usted puede rehusarse a participar, o puede retirar su consentimiento en cualquier estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, sin poner en peligro su atención futura en esta institución o su relación con su médico tratante. Si usted es un paciente con una enfermedad, usted no tiene que participar en investigación con el fin de recibir tratamiento.

Los detalles acerca de este estudio en particular serán discutidos a continuación. Es importante que usted entienda esta información para poder decidir de una forma libre e informada si desea participar. A usted se le dará una copia de este consentimiento. Usted puede preguntar en el momento que considere al Dr. Gabriel Arteaga o al Dr. Juan Felipe Cardona o a alguno de los miembros del grupo de investigadores, cualquier duda o inquietud que tenga acerca de este estudio.

¿Cuál es el propósito de este estudio?

Estudios recientes indican que es posible identificar marcadores cognitivos de la enfermedad de Alzheimer aun en estado preclínico de la enfermedad, es decir antes que aparezcan síntomas observables. De tal forma se pretende hacer una evaluación longitudinal con pruebas neuropsicológicas tradicionales y una prueba Neuropsicológica experimental para estimar la sensibilidad de estas pruebas en la caracterización del funcionamiento cognitivo de pacientes adultos mayores en riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer.

En este proyecto nos proponemos estudiar la evolución de los sujetos participantes a lo largo del periodo estipulado con el fin de determinar si las mediciones realizadas tienen el potencial suficiente para haber realizado predicciones sobre dicha evolución.

¿Cuántos individuos participaran en este estudio?

Si usted decide participar, usted será uno de los aproximadamente 120 sujetos en este estudio de investigación.

¿Cuánto tiempo dura su participación?

Para su participación en este estudio se tienen programadas tres (3) evaluaciones cognitivas con pruebas neuropsicológicas tradicionales y una prueba experimental. A continuación, se detalla el propósito, tiempo y procedimiento a seguir en cada una de las sesiones de evaluación.

Evaluación inicial: Durará aproximadamente tres (2) horas en total, distribuidas en 1 hora de entrevista inicial y pruebas de filtro a cargo de un investigador, en donde se recogerá información general respecto a sus antecedentes personales y clínicos que permitirán identificar cómo se encuentra su nivel de funcionamiento mental. La (1) hora será empleada para la evaluación neuropsicológica a cargo de un psicólogo investigador especialista en el área. Para ello se administrará de manera individual un protocolo de evaluación que contempla pruebas verbales y pruebas de lápiz y papel. Esta información permitirá conocer su nivel de funcionamiento cognitivo (p.ej. atención, memoria, lenguaje).

Primera evaluación longitudinal: Transcurrido un (1) año de la evaluación inicial se procederá a realizar una nueva sesión de evaluación neuropsicológica similar a la anterior con el fin de caracterizar el funcionamiento mental del paciente y si ha habido cambios en su desempeño respecto a la evaluación anterior.

Segunda evaluación longitudinal: Transcurrido un (1) año de la primera evaluación longitudinal se procederá se procederá a realizar una nueva sesión de evaluación neuropsicológica similar a la anterior con el fin de caracterizar el funcionamiento mental del paciente y si ha habido cambios en su desempeño respecto a la evaluación anterior.

Tercera evaluación longitudinal: Transcurrido un (1) año de la segunda evaluación longitudinal se procederá se procederá a realizar una nueva sesión de evaluación neuropsicológica similar a la anterior con el fin de caracterizar el funcionamiento mental del paciente y si ha habido cambios en su desempeño respecto a la evaluación anterior.

Se solicita su autorización para utilizar los datos recolectados en investigaciones similares futuras, previa aprobación del comité de ética de la Universidad del Valle CIREH.

¿Qué sucederá si usted toma parte de este estudio?

Para la evaluación clínica se requiere de su sinceridad en las respuestas sobre antecedentes personales y demás información requerida por el estudio, seguidamente usted participará en las evaluaciones longitudinales para las cuales se encuentra contemplada la administración de las pruebas neuropsicológicas recuerde que cada evaluación contempla una sesión de aproximadamente 3 horas de evaluación. Además, para cada sesión de evaluación se procurará tener un ambiente tranquilo y relajado. Para la evaluación cognitiva inicial y final en la que se administra pruebas neuropsicológicas, usted deberá estar completamente despierto, descansado, tranquilo y en condiciones óptimas para desarrollar actividades mentales eficientes.

¿Hay alguna razón para que Usted no participe?

Para el examen clínico y neuropsicológico la única contraindicación es la incapacidad para colaborar siguiendo las instrucciones del examinador.

¿Cuáles son los posibles riesgos o incomodidades?

Las tareas neuropsicológicas tienen como objetivo medir el desempeño, la velocidad y la precisión de la actividad cognitiva. Las incomodidades que presenta el examen están en relación con el tiempo que puede demorar el procedimiento. No son técnicas invasivas ni que requieran esfuerzo físico o pongan en riesgo la salud física o emocional del sujeto.

¿Cuáles son los posibles beneficios?

Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo por la participación. Sin embargo, su colaboración en la investigación puede proporcionarnos conocimientos que ayuden a otras personas en el futuro. Si se comprueba la efectividad de la prueba en el reconocimiento de signos tempranos de la enfermedad de Alzheimer, es posible que se implementen programas de diagnóstico que podrían beneficiarlos.

¿Qué sucederá si nosotros encontramos nuevos riesgos durante el estudio?

A usted se le informará cualquier hallazgo nuevo significativo desarrollado durante el curso de la investigación que pueda afectar su voluntad de participar en este estudio.

¿Cómo será protegida su privacidad?

Ningún individuo será identificado en ningún reporte o publicación acerca de este estudio. El grupo de Investigación en Psicología Clínica de la Universidad del Valle, tomará todas las medidas para proteger la privacidad de la información personal.

¿Usted será pagado por su participación?

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

¿Le costará algo participar en este estudio?

A usted no se le cobrará por la evaluación clínica, neuropsicológico. Sólo tiene que disponer de un tiempo para asistir a al Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle.

¿Quién está financiando este estudio?

Esta investigación ha recibido financiación, desde las primeras etapas del proyecto macro, hasta la propuesta actual, por: la Universidad del Valle y la Universidad de Edimburgo. Los investigadores no tienen un interés financiero directo con el patrocinador o con el resultado del estudio. El interés es estrictamente científico.

¿Qué sucede si usted decide terminar su participación antes de que su parte en el estudio se haya completado?

Ud. podrá interrumpir en cualquier momento la realización de este estudio, sin que ello tenga impacto en su atención futura en la Institución.

¿Qué sucede si usted tiene preguntas acerca de este estudio?

Usted tiene la oportunidad de preguntar y obtener todas las respuestas a sus preguntas sobre esta investigación. Si usted tiene otras preguntas relacionada con la investigación, usted puede llamar al Dr. Juan Felipe Cardona Londoño al teléfono: 3186893125 o al Dr. Gabriel Arteaga Díaz al teléfono 3014473110.

¿Qué sucede si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como sujeto?

Por cualquier pregunta sobre sus derechos como sujeto en esta investigación o ante cualquier duda o pregunta antes o después de firmar el Consentimiento puede contactar al Comité de Ética Institucional de la Universidad del Valle (CIREH) al teléfono 5185677.

Acuerdo del Sujeto

Yo he leído la información proporcionada previamente. Voluntariamente acepto participar en este estudio.

En constancia, firmo este documento de Consentimiento informado, en presencia del doctor_____ y dos testigos, en la ciudad de _____ el día _____ del mes de _____del año _____.

Nombre, firma y documento de identidad del paciente:

Nombre_____ Firma _____

Cédula de Ciudadanía #: de:

Nombre, firma y documento de identidad del Investigador

Nombre_____ Firma_____

Cédula de Ciudadanía #: de:

Nombre, firma y documento de identidad del Testigo Número 1

Nombre_____ Firma_____

Cédula de Ciudadanía #: de:

Nombre, firma y documento de identidad del Testigo Número 2

Nombre_____ Firma_____

Cédula de Ciudadanía #: de:

APÉNDICE B: MATRIZ CLASIFICATORIA COMPLETA

				ACE		ACE – memory domain		Animal Fluency	
				mean	count	mean	count	mean	count
DCL	VSTM Binding 3 High	VSTM Binding 2 High	VSTM Forms High						
0	FALSO	FALSO	FALSO	90.00	3.00	23.00	3.00	15.00	3.00
			VERDADERO	95.20	5.00	23.80	5.00	22.80	5.00
		VERDADERO	FALSO	96.00	2.00	23.50	2.00	23.00	2.00
			VERDADERO	92.97	29.00	23.52	29.00	18.66	29.00
	VERDADERO	FALSO	FALSO	93.50	2.00	20.50	2.00	20.50	2.00
			VERDADERO	90.20	5.00	23.80	5.00	14.80	5.00
		VERDADERO	FALSO	93.00	1.00	24.00	1.00	17.00	1.00
			VERDADERO	94.19	67.00	23.93	67.00	19.99	67.00
1	FALSO	FALSO	FALSO	83.80	10.00	20.60	10.00	14.30	10.00
			VERDADERO	81.83	12.00	19.17	12.00	15.58	12.00
		VERDADERO	VERDADERO	85.30	10.00	20.00	10.00	15.90	10.00
	VERDADERO	FALSO	VERDADERO	80.00	3.00	18.00	3.00	14.33	3.00
		VERDADERO	FALSO	76.00	1.00	19.00	1.00	14.00	1.00
			VERDADERO	84.00	3.00	16.67	3.00	19.00	3.00

BOSTON Naming Test		ClockTest		Digit Span		Digit to Symbol		ECog Score-Memory		FASTotal	
mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count
17.67	3.00	4.00	3.00	5.00	3.00	26.00	3.00	8.33	3.00	32.33	3.00
18.40	5.00	4.60	5.00	4.80	5.00	29.20	5.00	9.60	5.00	37.60	5.00
18.50	2.00	5.00	2.00	4.50	2.00	33.00	2.00	8.00	2.00	40.50	2.00
18.24	29.00	4.38	29.00	5.79	29.00	39.76	29.00	9.28	29.00	37.38	29.00
18.00	2.00	3.50	2.00	6.50	2.00	21.50	2.00	9.00	2.00	38.00	2.00
14.80	5.00	3.40	5.00	5.20	5.00	24.40	5.00	11.00	5.00	32.40	5.00
20.00	1.00	5.00	1.00	6.00	1.00	32.00	1.00	8.00	1.00	41.00	1.00
17.90	67.00	4.42	67.00	6.00	67.00	46.21	67.00	9.36	67.00	39.55	67.00
13.10	10.00	3.80	10.00	5.50	10.00	22.50	10.00	10.50	10.00	21.00	10.00
15.92	12.00	4.00	12.00	5.58	12.00	33.00	12.00	10.00	12.00	29.75	12.00
17.30	10.00	4.30	10.00	5.70	10.00	25.70	10.00	10.00	10.00	31.70	10.00
14.33	3.00	3.67	3.00	5.33	3.00	19.67	3.00	14.00	3.00	36.33	3.00
13.00	1.00	4.00	1.00	5.00	1.00	13.00	1.00	12.00	1.00	7.00	1.00
15.33	3.00	4.00	3.00	5.67	3.00	25.67	3.00	45.00	3.00	46.33	3.00

FCSRT-Cued Recall score		FCSRT-Free Recall score		FCSRT-ICR		FCSRT-Total recall score		MMSE		PALABRAS REY TOTAL	
mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count
37.67	3.00	23.33	3.00	2.33	3.00	60.33	3.00	27.67	3.00	54.33	3.00
36.40	5.00	27.20	5.00	6.00	5.00	65.80	5.00	28.00	5.00	83.80	5.00
44.00	2.00	32.50	2.00	4.00	2.00	76.50	2.00	29.50	2.00	91.00	2.00
41.14	29.00	27.41	29.00	5.62	29.00	68.55	29.00	28.31	29.00	82.48	29.00
40.50	2.00	30.50	2.00	3.00	2.00	51.50	2.00	26.50	2.00	74.50	2.00
41.20	5.00	28.40	5.00	7.40	5.00	58.00	5.00	27.80	5.00	92.80	5.00
43.00	1.00	26.00	1.00	6.00	1.00	69.00	1.00	26.00	1.00	64.00	1.00
39.57	67.00	29.25	67.00	6.03	67.00	68.03	67.00	28.24	67.00	87.09	67.00
33.00	10.00	24.90	10.00	8.60	10.00	52.90	10.00	26.00	10.00	76.60	10.00
36.00	12.00	24.17	12.00	5.17	12.00	52.33	12.00	24.92	12.00	55.33	12.00
29.50	10.00	17.00	10.00	3.40	10.00	43.50	10.00	25.20	10.00	54.60	10.00
22.00	3.00	13.33	3.00	4.00	3.00	35.33	3.00	23.67	3.00	35.67	3.00
41.00	1.00	21.00	1.00	2.00	1.00	62.00	1.00	23.00	1.00	65.00	1.00
22.67	3.00	14.00	3.00	4.33	3.00	36.67	3.00	25.00	3.00	50.67	3.00

PALABRASREY-Delayed Recall		PALABRASREY-Recognition		PMSD		Perceptual binding test		Rey Figure-Copy	
mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count
5.33	3.00	5.67	3.00	6.00	3.00	86.67	3.00	17.33	3.00
7.00	5.00	11.00	5.00	6.00	5.00	88.00	5.00	29.80	5.00
12.00	2.00	14.50	2.00	6.00	2.00	100.00	2.00	35.50	2.00
10.97	29.00	11.69	29.00	6.00	29.00	91.24	29.00	28.45	29.00
42.50	2.00	10.00	2.00	6.00	2.00	85.00	2.00	24.50	2.00
10.00	5.00	12.00	5.00	6.00	5.00	100.00	5.00	26.70	5.00
4.00	1.00	6.00	1.00	6.00	1.00	80.00	1.00	30.00	1.00
9.30	67.00	11.81	67.00	6.00	67.00	91.49	67.00	30.54	67.00
7.40	10.00	9.60	10.00	6.00	10.00	88.00	10.00	27.30	10.00
4.75	12.00	4.75	12.00	6.17	12.00	86.67	12.00	22.79	12.00
5.30	10.00	7.10	10.00	6.00	10.00	90.00	10.00	25.90	10.00
1.33	3.00	2.33	3.00	6.00	3.00	83.33	3.00	18.00	3.00
0.00	1.00	5.00	1.00	6.00	1.00	70.00	1.00	17.00	1.00
5.33	3.00	9.33	3.00	6.00	3.00	100.00	3.00	28.33	3.00

Rey Figure-Delayed Recalled		Rey Figure-Immediate Recall		TMT-A		TMT-B		TMTB-A		TOPF score		VSTM Binding 3	
mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count	mean	count
11.33	3.00	12.33	3.00	84.00	3.00	211.00	3.00	127.00	3.00	44.00	3.00	31.33	3.00
12.10	5.00	13.20	5.00	76.40	5.00	231.80	5.00	155.40	5.00	42.40	5.00	51.20	5.00
15.50	2.00	20.00	2.00	46.50	2.00	166.50	2.00	120.00	2.00	40.00	2.00	47.00	2.00
13.60	29.00	14.40	29.00	55.76	29.00	131.38	29.00	75.62	29.00	43.97	29.00	53.41	29.00
17.00	2.00	6.50	2.00	55.50	2.00	157.00	2.00	101.50	2.00	35.00	2.00	72.00	2.00
10.50	5.00	12.30	5.00	70.00	5.00	174.00	5.00	104.00	5.00	33.60	5.00	68.80	5.00
12.00	1.00	16.00	1.00	83.00	1.00	180.00	1.00	97.00	1.00	47.00	1.00	72.00	1.00
16.37	67.00	17.78	67.00	54.90	67.00	134.87	67.00	79.97	67.00	44.12	67.00	72.03	67.00
11.20	10.00	13.00	10.00	98.40	10.00	235.50	10.00	137.10	10.00	33.50	10.00	50.30	10.00
10.79	12.00	11.67	12.00	72.83	12.00	209.17	12.00	139.33	12.00	39.67	12.00	51.58	12.00
9.05	10.00	10.55	10.00	91.20	10.00	263.20	10.00	172.00	10.00	39.70	10.00	52.10	10.00
6.33	3.00	6.33	3.00	109.67	3.00	369.33	3.00	259.67	3.00	42.67	3.00	65.33	3.00
13.00	1.00	14.00	1.00	75.00	1.00	321.00	1.00	246.00	1.00	12.00	1.00	72.00	1.00
9.33	3.00	14.33	3.00	71.67	3.00	226.00	3.00	154.33	3.00	28.00	3.00	74.00	3.00

VSTM Binding_2		VSTM FORMS	
mean	count	mean	count
37.33	3.00	36.33	3.00
53.60	5.00	79.60	5.00
73.50	2.00	53.00	2.00
79.69	29.00	81.00	29.00
54.50	2.00	57.50	2.00
49.40	5.00	77.00	5.00
62.00	1.00	47.00	1.00
86.49	67.00	84.07	67.00
47.20	10.00	46.40	10.00
54.00	12.00	77.58	12.00
71.80	10.00	73.40	10.00
39.33	3.00	79.33	3.00
66.00	1.00	59.00	1.00
73.00	3.00	78.33	3.00

APÉNDICE C: CÓDIGO DE ALGORITMO DE CLASIFICACIÓN, MÁQUINA POTENCIACIÓN DE GRADIENTE Y ALGORITMO PREDICTIVO

```
#!/usr/bin/env python
# coding: utf-8

import pandas as pd, numpy as np
data_path = "C:/Users/Nadajuan/Desktop/ANALISIS 3/algoritmo/DCl/gradient/"

get_ipython().run_line_magic('matplotlib', 'inline')
import matplotlib.pyplot as plt
plt.rcParams["figure.figsize"] = (12,8)

data_all = pd.read_excel(data_path+"evaluaciones_depuradas.xlsx",
index_col="Code")
data_all.head()

data_all.loc[(data_all["Sex"] == "f") | (data_all["Sex"] == "F"), "Sex_F"] =
1
data_all.loc[(data_all["Sex"] == "m") | (data_all["Sex"] == "M"), "Sex_F"] =
0
data_all = data_all.drop(["Sex"], axis=1)

data_all = data_all.fillna(value=0)
data_all = data_all.drop(["Name"], axis=1)
data_all = data_all.sort_index()

data1 = data_all[data_all["Assessment"]==1]
data2 = data_all[data_all["Assessment"]==2]
data3 = data_all[data_all["Assessment"]==3]

data1.shape, data2.shape, data3.shape

data1 = data1[data1.index.isin(data2.index)]
data2 = data2[data2.index.isin(data1.index)]

data1 = data1.sort_index()
data2 = data2.sort_index()

delta1 = data2-data1
delta1

delta2 = data3-data2
delta2 = delta2.dropna()
delta2

# DCL categorization

data1.columns

data1[((((data1['MMSE'] <= 26) & (data1['AgeYears'] <= 70)) |
```

```
        ((data1['MMSE'] <= 24) & (data1['AgeYears'] > 70))) |
             (data1['ACE'] < 90))
      &
     ((((data1['ACE â€" memory domain'] <= 21) & (data1['AgeYears'] <= 70)) |
      ((data1['ACE â€" memory domain'] <= 19) & (data1['AgeYears'] > 70))) |
      (((data1['LetterF'] <= 10) & (data1['Years of Education'] <= 12)) |
    ((data1['LetterF'] <= 14) & (data1['Years of Education'] >= 12))))
     ]

data2[(((((data2['MMSE'] <= 26) & (data2['AgeYears'] <= 70)) |
        ((data2['MMSE'] <= 24) & (data2['AgeYears'] > 70))) |
             (data2['ACE'] < 90))
      &
     ((((data2['ACE â€" memory domain'] <= 21) & (data2['AgeYears'] <= 70)) |
      ((data2['ACE â€" memory domain'] <= 19) & (data2['AgeYears'] > 70))) |
      (((data2['LetterF'] <= 10) & (data2['Years of Education'] <= 12)) |
    ((data2['LetterF'] <= 14) & (data2['Years of Education'] >= 12)))))]

def dcl_algorithmic_assesment(data):
    dcl_rule = ((((data['MMSE'] <= 26) & (data['AgeYears'] <= 70)) |
                 ((data['MMSE'] <= 24) & (data['AgeYears'] > 70))) |
                      (data['ACE'] < 90)) & ((((data['ACE â€" memory domain']
<= 21) & (data['AgeYears'] <= 70)) |
               ((data['ACE â€" memory domain'] <= 19) & (data['AgeYears'] >
70))) |
               (((data['LetterF'] <= 10) & (data['Years of Education'] <= 12))
|
             ((data['LetterF'] <= 14) & (data['Years of Education'] >= 12))))
    return dcl_rule

dcl_1 = dcl_algorithmic_assesment(data1)
dcl_2 = dcl_algorithmic_assesment(data2)

indicator_features = ['MMSE', 'ACE', 'ACE â€" memory domain',
'LetterF','Years of Education', 'dcl']
data1a = data1.drop(indicator_features, axis=1)

from sklearn.metrics import classification_report
from sklearn.model_selection import train_test_split

#Setting a global random seed for reproducible results
random_seed = 2001
np.random.seed(random_seed)

# * Primer modelo:
# modelo predictivo, entrenado para predecir dcl en el aÃ±o 2 con los datos
del aÃ±o 1
X_train, X_test, y_train, y_test, index_train, index_test = train_test_split(
    data1a.values, dcl_2, data1a.index, test_size=0.2, stratify=dcl_2)

from sklearn.ensemble import GradientBoostingClassifier
model_2 = GradientBoostingClassifier()

model_2.fit(X_train, y_train)

y_pred = model_2.predict(X_test)
```

```
y_prob = model_2.predict_proba(X_test)

print(classification_report(y_true=y_test, y_pred=y_pred))

data1_test = data1.loc[index_test]

data1_test["Predicciones"] = y_pred
data1_test["Probabilidades"] = y_prob[:,1]
data1_test["DCL diagnostico"] = dcl_2
data1_test

#Cross-Validated metrics for reporting
#We'll use 5-fold cross-validation

from sklearn.model_selection import cross_validate
scoring = ['accuracy', 'balanced_accuracy', 'precision', 'recall', 'f1']

X = data1a.values
y = dcl_2.values

scores = cross_validate(model_2, X, y, scoring=scoring, cv=5,
return_estimator=True)

print("Accuracy: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_accuracy'].mean(),
scores['test_accuracy'].std() * 2))
print("Balanced Accuracy: %0.2f (+/- %0.2f)" %
(scores['test_balanced_accuracy'].mean(),
scores['test_balanced_accuracy'].std() * 2))
print("Precision: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_precision'].mean(),
scores['test_precision'].std() * 2))
print("Recall: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_recall'].mean(),
scores['test_recall'].std() * 2))
print("F1: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_f1'].mean(),
scores['test_f1'].std() * 2))

#Variable importances

cv_feature_importances = [m.feature_importances_ for m in
scores['estimator']]
cv_feature_importances = np.array(cv_feature_importances)
feature_importances = cv_feature_importances.mean(axis=0)
feature_names = data1a.columns

model_features = pd.DataFrame()
model_features['Features'] = feature_names
model_features['Importances'] = feature_importances
sorted_importances = model_features.sort_values(by='Importances',
ascending=False)
sorted_importances

# Plot feature importance
top_importances = sorted_importances.head(12)
pos = np.arange(top_importances.shape[0]) + .5
plt.barh(pos, top_importances['Importances'], align='center')
plt.yticks(pos, top_importances['Features'])
plt.xlabel('Relative Importance')
```

```
plt.title('Variable Importance')
plt.show()

# Classification and ROC analysis

from scipy import interp
from sklearn.metrics import auc
from sklearn.metrics import plot_roc_curve
from sklearn.model_selection import StratifiedKFold

# Run classifier with cross-validation and plot ROC curves
cv = StratifiedKFold(n_splits=5)
classifier = model_2

tprs = []
aucs = []
mean_fpr = np.linspace(0, 1, 100)

fig, ax = plt.subplots()
for i, (train, test) in enumerate(cv.split(X, y)):
    classifier.fit(X[train], y[train])
    viz = plot_roc_curve(classifier, X[test], y[test],
                         name='ROC fold {}'.format(i),
                         alpha=0.3, lw=1, ax=ax)
    interp_tpr = interp(mean_fpr, viz.fpr, viz.tpr)
    interp_tpr[0] = 0.0
    tprs.append(interp_tpr)
    aucs.append(viz.roc_auc)

ax.plot([0, 1], [0, 1], linestyle='--', lw=2, color='r',
        label='Chance', alpha=.8)

mean_tpr = np.mean(tprs, axis=0)
mean_tpr[-1] = 1.0
mean_auc = auc(mean_fpr, mean_tpr)
std_auc = np.std(aucs)
ax.plot(mean_fpr, mean_tpr, color='b',
        label=r'Mean ROC (AUC = %0.2f $\pm$ %0.2f)' % (mean_auc, std_auc),
        lw=2, alpha=.8)

std_tpr = np.std(tprs, axis=0)
tprs_upper = np.minimum(mean_tpr + std_tpr, 1)
tprs_lower = np.maximum(mean_tpr - std_tpr, 0)
ax.fill_between(mean_fpr, tprs_lower, tprs_upper, color='grey', alpha=.2,
                label=r'$\pm$ 1 std. dev.')

ax.set(xlim=[-0.05, 1.05], ylim=[-0.05, 1.05],
       title="Receiver operating characteristic")
ax.legend(loc="lower right")
plt.show()

# Plot training deviance
n_estimators = scores['estimator'][0].n_estimators_

# compute test set deviance
test_score = np.zeros((n_estimators, 5), dtype=np.float64)
```

```
train_score = []

for j, m in enumerate(scores['estimator']):
    for i, y_pred in enumerate(m.staged_predict(X_test)):
        test_score[i, j] = m.loss_(y_test, y_pred)
    train_score.append(m.train_score_)

test_score = test_score.mean(axis=1)
train_score = np.array(train_score).mean(axis=0)

plt.title('Loss')
plt.plot(np.arange(n_estimators) + 1, train_score, 'b-',
         label='Training Set Loss')
plt.plot(np.arange(n_estimators) + 1, test_score, 'r-',
         label='Test Set Loss')
plt.legend(loc='upper right')
plt.xlabel('Boosting Iterations')
plt.ylabel('Loss')


# * segundo modelo: modelo de diagnostico alternativo. Entrenado para
predecir dcl en el aÃ±o 1 con los datos del aÃ±o 1 excepto las variables que
se usaron para generar el diagnostico de dcl

X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(data1a.values, dcl_1,
test_size=0.2, stratify=dcl_1)

model_1 = GradientBoostingClassifier()
model_1.fit(X_train, y_train)
y_pred = model_1.predict(X_test)

print(classification_report(y_true=y_test, y_pred=y_pred))

#Cross-Validated metrics for reporting
#We'll use 5-fold cross-validation


X = data1a.values
y = dcl_1.values

scores = cross_validate(model_1, X, y, scoring=scoring, cv=5,
return_estimator=True)

print("Accuracy: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_accuracy'].mean(),
scores['test_accuracy'].std() * 2))
print("Balanced Accuracy: %0.2f (+/- %0.2f)" %
(scores['test_balanced_accuracy'].mean(),
scores['test_balanced_accuracy'].std() * 2))
print("Precision: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_precision'].mean(),
scores['test_precision'].std() * 2))
print("Recall: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_recall'].mean(),
scores['test_recall'].std() * 2))
print("F1: %0.2f (+/- %0.2f)" % (scores['test_f1'].mean(),
scores['test_f1'].std() * 2))

#Variable importances
```

```
cv_feature_importances = [m.feature_importances_ for m in
scores['estimator']]
cv_feature_importances = np.array(cv_feature_importances)
feature_importances = cv_feature_importances.mean(axis=0)
feature_names = data1a.columns

model_features = pd.DataFrame()
model_features['Features'] = feature_names
model_features['Importances'] = feature_importances
sorted_importances = model_features.sort_values(by='Importances',
ascending=False)
sorted_importances

# Plot feature importance
top_importances = sorted_importances.head(15)
pos = np.arange(top_importances.shape[0]) + .5
plt.barh(pos, top_importances['Importances'], align='center')
plt.yticks(pos, top_importances['Features'])
plt.xlabel('Importance')
plt.title('Variable Importance')
plt.show()

# Run classifier with cross-validation and plot ROC curves
cv = StratifiedKFold(n_splits=5)
classifier = model_1

tprs = []
aucs = []
mean_fpr = np.linspace(0, 1, 100)

fig, ax = plt.subplots()
for i, (train, test) in enumerate(cv.split(X, y)):
    classifier.fit(X[train], y[train])
    viz = plot_roc_curve(classifier, X[test], y[test],
                         name='ROC fold {}'.format(i),
                         alpha=0.3, lw=1, ax=ax)
    interp_tpr = interp(mean_fpr, viz.fpr, viz.tpr)
    interp_tpr[0] = 0.0
    tprs.append(interp_tpr)
    aucs.append(viz.roc_auc)

ax.plot([0, 1], [0, 1], linestyle='--', lw=2, color='r',
        label='Chance', alpha=.8)

mean_tpr = np.mean(tprs, axis=0)
mean_tpr[-1] = 1.0
mean_auc = auc(mean_fpr, mean_tpr)
std_auc = np.std(aucs)
ax.plot(mean_fpr, mean_tpr, color='b',
        label=r'Mean ROC (AUC = %0.2f $\pm$ %0.2f)' % (mean_auc, std_auc),
        lw=2, alpha=.8)

std_tpr = np.std(tprs, axis=0)
tprs_upper = np.minimum(mean_tpr + std_tpr, 1)
tprs_lower = np.maximum(mean_tpr - std_tpr, 0)
```

```
ax.fill_between(mean_fpr, tprs_lower, tprs_upper, color='grey', alpha=.2,
                label=r'$\pm$ 1 std. dev.')

ax.set(xlim=[-0.05, 1.05], ylim=[-0.05, 1.05],
       title="Receiver operating characteristic")
ax.legend(loc="lower right")
plt.show()

# Plot training deviance
n_estimators = scores['estimator'][0].n_estimators_

# compute test set deviance
test_score = np.zeros((n_estimators, 5), dtype=np.float64)
train_score = []

for j, m in enumerate(scores['estimator']):
    for i, y_pred in enumerate(m.staged_predict(X_test)):
        test_score[i, j] = m.loss_(y_test, y_pred)
    train_score.append(m.train_score_)

test_score = test_score.mean(axis=1)
train_score = np.array(train_score).mean(axis=0)

plt.title('Loss')
plt.plot(np.arange(n_estimators) + 1, train_score, 'b-',
         label='Training Set Loss')
plt.plot(np.arange(n_estimators) + 1, test_score, 'r-',
         label='Test Set Loss')
plt.legend(loc='upper right')
plt.xlabel('Boosting Iterations')
plt.ylabel('Loss')
# Data Proyections

data3_proyected = data2 + delta1
data4_proyected = data3_proyected + delta1
data5_proyected = data4_proyected + delta1

print("Patients assessed with dcl in year 1:", dcl_1.sum())
print("Patients assessed with dcl in year 2:", dcl_2.sum())

dcl_3 = dcl_algorithmic_assesment(data3_proyected)
print("Patients assessed with dcl in proyected year 3:", dcl_3.sum())

dcl_4 = dcl_algorithmic_assesment(data4_proyected)
print("Patients assessed with dcl in proyected year 4:", dcl_4.sum())

dcl_5 = dcl_algorithmic_assesment(data5_proyected)
print("Patients assessed with dcl in proyected year 5:", dcl_5.sum())

# Data Proyections (with corrections)

time_variables = ['TMT-A', 'Ecog-visuospatial', 'TMT-B', 'TMTB-A']
time_data = delta1[time_variables]
delta = delta1.drop(time_variables, axis=1)

delta[delta > 0] = 0
```

```
time_data[time_data < 0] = 0

delta = delta.join(time_data)

data3_proyected = data2 + delta
data4_proyected = data3_proyected + delta
data5_proyected = data4_proyected + delta

dcl_3 = dcl_algorithmic_assesment(data3_proyected)
print("Patients assessed with dcl in proyected year 3:", dcl_3.sum())

dcl_4 = dcl_algorithmic_assesment(data4_proyected)
print("Patients assessed with dcl in proyected year 4:", dcl_4.sum())

dcl_5 = dcl_algorithmic_assesment(data5_proyected)
print("Patients assessed with dcl in proyected year 5:", dcl_5.sum())

# Deterioro Cognitivo Mayor

def domain_assessment(data):

    #Data Stratification according to years of education

    data_le = data[data['Years of Education'] <= 7]
    data_he = data[data['Years of Education'] > 7]

    #Language Domain

    domain_lang_le = pd.DataFrame(index=data_le.index)
    domain_lang_he = pd.DataFrame(index=data_he.index)

    domain_lang_le["Letters"] = data_le[['LetterA', 'LetterF',
'LetterS']].mean(axis=1) < 6.6
    domain_lang_he["Letters"] = data_he[['LetterA', 'LetterF',
'LetterS']].mean(axis=1) < 8.7

    domain_lang_le["Boston"] = data_le['Boston'] < 10
    domain_lang_he["Boston"] = data_he['Boston'] < 11

    domain_lang_le["Animal"] = data_le['Animal Fluency'] < 8
    domain_lang_he["Animal"] = data_he['Animal Fluency'] < 10

    domain_lang_assessment_le = domain_lang_le.sum(axis=1) >= 2
    domain_lang_assessment_he = domain_lang_he.sum(axis=1) >= 2

    #Memory Domain

    domain_mem_le = pd.DataFrame(index=data_le.index)
    domain_mem_he = pd.DataFrame(index=data_he.index)

    domain_mem_le['ACE â€" memory domain'] = data_le['ACE â€" memory domain']
<= 12
    domain_mem_he['ACE â€" memory domain'] = data_he['ACE â€" memory domain']
<= 14.5

    domain_mem_le['Digit Span'] = data_le['Digit Span'] <= 3
```

```
    domain_mem_he['Digit Span'] = data_he['Digit Span'] <= 4

    domain_mem_le['P.ReyTotal'] = data_le['P.ReyTotal'] <= 28
    domain_mem_he['P.ReyTotal'] = data_he['P.ReyTotal'] <= 43

    domain_mem_le['P.ReyRecuerdo'] = data_le['P.ReyRecuerdo'] <= 2.8
    domain_mem_he['P.ReyRecuerdo'] = data_he['P.ReyRecuerdo'] <= 4

    domain_mem_le['P.ReyREconocimiento'] = data_le['P.ReyREconocimiento'] <=
3
    domain_mem_he['P.ReyREconocimiento'] = data_he['P.ReyREconocimiento'] <=
4

    domain_mem_le['Rey Figure-Delayed Recalled'] = data_le['Rey Figure-
Delayed Recalled'] <= 3
    domain_mem_he['Rey Figure-Delayed Recalled'] = data_he['Rey Figure-
Delayed Recalled'] <= 3

    domain_mem_assessment_le = domain_mem_le.sum(axis=1) >= 4
    domain_mem_assessment_he = domain_mem_he.sum(axis=1) >= 4

    #Visuo-Spatial Domain

    domain_vs_le = pd.DataFrame(index=data_le.index)
    domain_vs_he = pd.DataFrame(index=data_he.index)
    domain_vs_le['TMT-A'] = data_le['TMT-A'] >= 190
    domain_vs_he['TMT-A'] = data_he['TMT-A'] >= 269

    domain_vs_le['Ecog-visuospatial'] = data_le['Ecog-visuospatial'] >= 28
    domain_vs_he['Ecog-visuospatial'] = data_he['Ecog-visuospatial'] >= 28

    domain_vs_le['Rey Figure-Copy'] = data_le['Rey Figure-Copy'] <= 8.2
    domain_vs_he['Rey Figure-Copy'] = data_he['Rey Figure-Copy'] <= 12.3

    domain_vs_le['ClockTest'] = data_le['ClockTest'] <= 2
    domain_vs_he['ClockTest'] = data_he['ClockTest'] <= 2

    domain_vs_assessment_le = domain_vs_le.sum(axis=1) >= 3
    domain_vs_assessment_he = domain_vs_he.sum(axis=1) >= 3

    #Executive Function Domain

    domain_fe_le = pd.DataFrame(index=data_le.index)
    domain_fe_he = pd.DataFrame(index=data_he.index)

    domain_fe_le['Digit to Symbol'] = data_le['Digit to Symbol'] <= 6.3
    domain_fe_he['Digit to Symbol'] = data_he['Digit to Symbol'] <= 9.6

    domain_fe_le['TOPF score'] = data_le['TOPF score'] <= 25
    domain_fe_he['TOPF score'] = data_he['TOPF score'] <= 30

    domain_fe_le['TMT-B'] = data_le['TMT-B'] >= 450
    domain_fe_he['TMT-B'] = data_he['TMT-B'] >= 450

    domain_fe_le['TMTB-A'] = data_le['TMTB-A'] >= 450
    domain_fe_he['TMTB-A'] = data_he['TMTB-A'] >= 400
```

```
    domain_fe_assessment_le = domain_fe_le.sum(axis=1) >= 3
    domain_fe_assessment_he = domain_fe_he.sum(axis=1) >= 3

    #Merging Domains

    domains_le = pd.DataFrame(index=data_le.index)
    domains_he = pd.DataFrame(index=data_he.index)

    domains_le["Language"] = domain_lang_assessment_le
    domains_le["Memory"] = domain_mem_assessment_le
    domains_le["VS"] = domain_vs_assessment_le
    domains_le["FE"] = domain_fe_assessment_le

    domains_he["Language"] = domain_lang_assessment_he
    domains_he["Memory"] = domain_mem_assessment_he
    domains_he["VS"] = domain_vs_assessment_he
    domains_he["FE"] = domain_fe_assessment_he

    domain_assessment = pd.concat([domains_le, domains_he])
    domain_assessment = domain_assessment.sort_index()

    return domain_assessment

def dcm_assessment(data):
    deterioro_progresivo = ((data['ACE'] <= 67.6) | (data['MMSE'] <= 23))
    deterioro_especifico = domain_assessment(data).sum(axis=1) >= 2

    return deterioro_progresivo & deterioro_especifico

dcm1 = dcm_assessment(data1)
dcm1.sum()

dcm2 = dcm_assessment(data2)
dcm2.sum()

dcm3 = dcm_assessment(data3_proyected)
dcm3.sum()

dcm4 = dcm_assessment(data4_proyected)
dcm4.sum()

dcm5 = dcm_assessment(data5_proyected)
dcm5.sum()

data6_proyected = data5_proyected + delta

dcm6 = dcm_assessment(data6_proyected)
dcm6.sum()

dcm6
```

APÉNDICE D: PRUEBAS PROTOCOLO NEUROPSICOLOGICO

Participante _____
Fecha_____ Código _____ Sexo _____ Lateralidad____
Fecha de nacimiento (Edad) _____ Años de educación _____ Puntuación AP (acentuación de palabras) _____

Proceso de selección

Enfermedad psiquiátrica activa **Si ____ No ____**
Alcohol/historia de drogas **Si ____ No ____**
Depresión (puntuación en la **GDS > 5**) **Puntuación _____**
Enfermedad cerebrovascular (Puntuación isquemia de Hachinski **> 4**) **Puntuación_____**
Condiciones médicas y/o neurológicas significativas subyacentes? **Si ____ No ____**

Describir:

Historia familiar de demencia **Si ____ No ____ Describir _____**
Ceguera del color (**más de 2 errores**) **Puntuación _____**
Test de binding perceptivo (80% respuestas correctas) **Puntuación _____**
ACE/MMSE **(< 80 / < 24 excluir**) **Puntuación_____**

Criterios DCL

1) Cambio en cognición

¿Ha tenido algún problema de pensamiento o memoria? **Si ____ No ____**
¿Ha habido algún declive de la memoria en el último año? **Si ____ No ____**
¿Cuándo notó por primera vez que su memoria no era la de antes? día / mes / año
Cognición cotidiana – Puntuación **ECog** _____

2) MMSE ≥ 24 & ≤ 26 **Si ____ No ____**
3) Deterioro objetivo de memoria
   ACE – dominio de memoria (Corte: Age 60-69 **≤ 19**, 70-75 **≤ 17**) **Si ____ No ____**
   TAVEC – (**Cut-off =**) **Si ____ No ____**

4) Actividades diarias instrumentales (IADL) **Puntuación _____**
5) Criterios EA **Si ____ No ____**

Escala Yesavage

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)
	Total_____

Escala Hachisnki: Inicio Brusco síntomas (2) Progresión escalonada (1) Curso Fluctuante (2) desorientación nocturna (1) cambios personalidad (1) Depresión (1) Quejas Somáticas (1) Labilidad emocional (1) historia de hipertensión (1) historia de accidente cerebro vascular (2) historia de arterioesclerosis (1) Síntomas neurológicos focales (2) signos neurológicos focales (2) Total_____

Escala Cage

¿Ha tenido usted alguna vez la impresión de que debería beber menos? **Si____ no_____** ¿Le ha molestado alguna vez la gente criticándole su forma de beber? **Si____ no_____** ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber? **Si____ no_____** ¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para librarse de una resaca? **Si____ no_____**

Escala Lawton y Brody

A. CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO 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 1
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

Total____/8

Escala autocuidado PMMS

Baño
1. Se preocupa por ir al baño por sí mismo, no presenta incontinencia. (1)
2. necesita que le recuerden o necesita ayuda en la limpieza de si mismo, o tiene poco frecuentes accidentes tipo incontinencia (0)
3. Ensucia o moja sus pantalones mientras duerme más de una vez a la semana. (0)
4. Ensucia o moja sus pantalones mientras está despierto más de una vez a la semana(0)
5. No hay control de vejiga despierto más de una vez a la semana. (0)

Comida
1. Como sin ayuda (1)
2. Come con ayuda algunas veces o necesita preparación o presentación especial de los alimentos y puede recoger los utensilios usados. (0)
3. Se alimenta con ayuda moderada y es desordenado (0)
4. Requiere bastante ayuda para la hora de la comida (0)
5. No se alimenta por sí mismo y depende de otros para hacerlo. (0)

Vestirse
1. Se viste y desviste por sí mismo eligiendo por sí mismo del guardarropa. (1)
2. Se viste y desviste con un mínimo de ayuda. (0)
3. Necesita asistencia moderada al vestirse y seleccionar la ropa. (0)
4. necesita mucha asistencia al vestirse y supone un esfuerzo para los demás (0)
5. Completamente incapaz de vestirse por sí mismo y se resiste a los esfuerzos de los demás por ayudarlo. (0)

Autoimagen (apariencia, pelo, manos, cara, ropa)
1. Siempre bien vestido, bien peinado, sin ayuda. (1)
2. necesita una pequeña ayuda ocasionalmente para ajustar su imagen personal. (0)
3. necesita ayuda moderada regularmente para el cuidado de su apariencia personal (0)

4. necesita bastante ayuda para mantener su autoimagen, sin embargo puede conservar buena apariencia una vez ayudado. (0)
5. Se resiste a todos los esfuerzos por ayudarle con su autoimagen

Conducta ambulatoria

1. camina y se orienta en la ciudad (1)
2. solo camina y orienta cerca su casa o una pocas cuadras
3. solo camina y orienta si (elija una): i. ( ) si va con otra persona ii. ( ) usando barandilla
   iii. ( ) lleva un bastón iv. ( ) usa caminador v. si usa silla de ruedas(check one)
   1. ___ la usa sin ayuda 2. ___ necesita ayuda para usarla (0)

4. Se sienta sin apoyo en la silla o silla de ruedas, pero no puede impulsar la auto sin ayuda.(0)
5. Postrado en cama más de la mitad del tiempo (0)

Uso del Baño

1. toma un baño por sí mismo (bañera, ducha, baño de esponja) sin ayuda. (1)
2. Toma el baño con ayuda pero es capaz de entrar y salir de la bañera. (0)
3. lava la cara y sólo las manos, pero no pueden bañarse resto del cuerpo. (0)
4. No se lava a sí mismo, pero es cooperativo con los que lo bañen. (0)
5. no se lava y se resiste a los esfuerzos para mantenerlo

EVERYDAY COGNITION SCALE (ECOG)

ESCALA DE FUNCIONES COGNITIVAS EN LA VIDA DIARIA

Farias, S.T., Mungas, D., Reed, B.R., Cah-Weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., y Decarli, D. (2008). The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. Neuropsychology 22 (4): 531-44.

Nota: Debe ser completado por un cuidador, familiar o amigo del paciente

Nombre del paciente..... Fecha de hoy.....

FUNCIONES COGNITIVAS EN LA VIDA DIARIA-Formulario del Informante/Cuidador

Instrucciones: Por favor, valore con una nota la habilidad del paciente para realizar determinadas tareas cotidianas EN LA ACTUALIDAD, en comparación con la habilidad que tenía hace 10 años para hacer las mismas tareas. Evalúe la magnitud del cambio en una escala de cinco puntos como la siguiente:

1) Ningún cambio o, lo hace mejor que hace 10 años.
2) A veces realiza la tarea peor que antes, pero no siempre
3) Constantemente hace la tarea un poco peor que hace 10 años
4) Realiza la tarea mucho peor que hace 10 años
5) No lo sé.

Dibuje un círculo alrededor del número que se corresponda con su respuesta

		ocasionalmente peor	poco peor	mucho peor	
Memoria					
1. Acordarse de unos pocos artículos de la compra sin una lista.	1	2	3	4	9
2. Acordarse de cosas que han pasado hace poco (como salidas, noticias en el telediario)	1	2	3	4	9
3. Acordarse de conversaciones unos días más tarde.	1	2	3	4	9
4. Acordarse dónde ha puesto objetos.	1	2	3	4	9
5. Repetir historias y/o preguntas.	1	2	3	4	9
6. Recordar la fecha actual o el día de la semana.	1	2	3	4	9
7. Acordarse de que ya le ha contado algo a alguien.	1	2	3	4	9
8. Recordar las citas, reuniones, compromisos..	1	2	3	4	9
Lenguaje					
1. Olvidar el nombre de objetos.	1	2	3	4	9
2. Dar instrucciones verbales a otras personas.	1	2	3	4	9
3. Encontrar las palabras correctas para emplear en una conversación.	1	2	3	4	9
4. Comunicar sus pensamientos en una conversación	1	2	3	4	9
5. Seguir una historia en un libro o en TV.	1	2	3	4	9
6. Comprender el tema principal que quieren decir otras personas.	1	2	3	4	9
7. Recordar el significado de palabras comunes.	1	2	3	4	9
8. Describir un programa que ha estado viendo por TV.	1	2	3	4	9
9. Comprender direcciones o instrucciones verbales en voz alta.	1	2	3	4	9
Habilidades Viso-espaciales y Perceptivas					
1. Guiarse por un mapa para encontrar una direccion nueva.	1	2	3	4	9
2. Leer un mapa y ayudar dando direcciones mientras conduce otra persona.	1	2	3	4	9
3. Encontrar su propio coche en el aparcamiento.	1	2	3	4	9
4. Encontrar cómo volver al punto de encuentro en el centro comercial o en otro lugar.	1	2	3	4	9
5. Orientarse en un barrio conocido.	1	2	3	4	9
6. Orientarse en una tienda conocida.	1	2	3	4	9
7. Orientarse en una casa en la que ha estado varias veces.	1	2	3	4	9

Funcionamiento Ejecutivo: Planificación					
1. Planificar la secuencia de paradas al salir de compras.	1	2	3	4	9
2. La capacidad de anticipar cambios del tiempo y hacer planes de acuerdo con ello (por ej. Llevar abrigo o paraguas)	1	2	3	4	9
3. Establecer una agenda con anterioridad a eventos previstos de antemano.	1	2	3	4	9
4. Pensar las cosas antes de actuar.	1	2	3	4	9
5. Pensar por anticipado.	1	2	3	4	9
Funcionamiento Ejecutivo: Organización					
1. Mantener la habitación y el espacio de trabajo organizados.	1	2	3	4	9
2. Hacer el balance de su cuenta bancaria sin errores.	1	2	3	4	9
3. Mantener los registros financieros contables organizados.	1	2	3	4	9
4. Priorizar tareas según su importancia.	1	2	3	4	9
5. Mantener la correspondencia y los papeles organizados.	1	2	3	4	9
6. Usar una estrategia organizada para manejar el horario de toma de la medicación con múltiples fármacos.	1	2	3	4	9
Funcionamiento Ejecutivo: Atención Dividida					
1. La capacidad de hacer dos cosas a la vez.	1	2	3	4	9
2. Reanudar una tarea después de una interrupción.	1	2	3	4	9
3. La capacidad de concentrarse en una tarea sin ser distraído por cosas externas del ambiente.	1	2	3	4	9
4. Cocinar o trabajar y hablar al mismo tiempo.	1	2	3	4	9

Escala CDR

Para ser completado por una persona que conozca bien al paciente.
Por favor marque con una cruz la columna que crea correspondiente.
Nombre del paciente
Su nombre:
Relación con el paciente:
Fecha:

	Sanos (CDR 0)	**D. Cuestionables (CDR 0.5)**	**D. leve (CDR 1)**	**D. Moderada (CDR 2)**	**D. Grave (CDR 3)**

Memoria	No existe pérdida de memoria y tampoco olvidos irregulares. ☐	Olvidos leves irregulares, recuerdo parcial de eventos, olvidos “benignos” (recuerdos con pocos detalles). ☐	Moderada pérdida de la memoria: más acentuada en cuanto a eventos recientes, el problema interfiere con las actividades diarias. ☐	Pérdida severa de la memoria, sólo retiene material aprendido profundamente, olvida los materiales nuevos con rapidez. ☐	Pérdida severa de la memoria, sólo subsisten fragmentos. ☐
Orientación	Orientación completa: personal, temporal, espacial. ☐	Orientación completa con una excepción de una leve dificultad con las relaciones de tiempo (confunde día mes y año). ☐	Dificultad moderada con las relaciones de tiempo, (día, mes y año) la orientación espacial es adecuada, pero puede desorientarse en lugares nuevos. ☐	Habitualmente desorientación temporal, a menudo de lugar. ☐	Orientación sólo con respecto a personas. ☐
Juicio y resolución de problemas	Resuelve los problemas cotidianos; criterio adecuado con respecto al desempeño de siempre. ☐	Leve incapacidad para resolver problemas similitudes y diferencias (pensamiento abstracto/complejo). ☐	Moderada dificultad para manejar problemas; similitudes y diferencias; por lo general mantiene criterio social. ☐	Severa incapacidad para manejar problemas; similitudes y diferencias; dificultades en ajustar el juicio/criterio hacia situaciones sociales. ☐	Incapacidad para discernir o resolver problemas. ☐
	Sanos (CDR 0)	**D. Cuestionables (CDR 0.5)**	**D. leve (CDR 1)**	**D. Moderada (CDR 2)**	**D. Grave (CDR 3)**
Vida social	Función indepen-diente para trabajar, realizar tareas voluntarias y actuar en grupos sociales. ☐	Leve incapacidad para realizar estas actividades. ☐	Incapacidad para funcionar en estas actividades de manera independiente, aunque todavía puede realizar algunas. Puede parecer normal en contacto casual. ☐	Ninguna pretensión de funcionamiento independiente fuera del hogar. ☐	No puede funcionar independientemente fuera del entorno familiar. ☐

Hogar y hobbies	Mantiene adecuada-mente su vida en el hogar, sus hobbies y sus intereses intelectuales ☐	Su vida en el hogar, sus hobbies y sus intereses intelectuales se ven levemente afectados. ☐	Se advierte una incapacidad leve pero concreta de la función en el hogar, abandono de las tareas más difíciles, abandono de los hobbies y los intereses más complicados. ☐	Sólo conserva las tareas simples; intereses muy restringidos que se mantienen en forma eficiente. ☐	No desempeña ninguna función significativa en el hogar. ☐
Cuidado personal	Completa-mente capaz para realizar su cuidado personal. ☐	Medianamente capaz para realizar su cuidado personal. ☐	Necesita recordatorios. ☐	Requiere ayuda para vestirse, higienizarse y cuidar sus efectos personales. ☐	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal, incontinencias frecuentes. ☐

Examen Cognitivo ADDENBROOKE -Col– Revisado.

Addenbrooke´s Coginitve Examination Revisado – ACE R

Nombre:	Fecha de la prueba: (día/mes/año)	Institución:
Edad:	C.C:	Examinador:
Ocupación actual:	Ocupación previa:	Acompañante:
Estado civil:	Lateralidad:	Relación:
Procedencia:	Nivel educativo en años:	Teléfono:

ATENCIÓN Y ORIENTACIÓN

ORIENTACIÓN (Puntaje 0-10)

➢ Pregunte al sujeto por Tiempo/espacio

DIA	FECHA	MES	AÑO	HORA
LUGAR /SITIO	PISO/BARRIO	CIUDAD	DEPARTAMENTO	PAIS

* Otorgue un punto por cada respuesta correcta.

REGISTRO (Puntaje 0-3)

➢ Diga al sujeto: "Voy a darle tres palabras y me gustaría que repita después de mí"

Balón Manzana Llave *Otorgue un punto por cada respuesta correcta.

ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN (Puntaje 0-5)

➢ Pida al sujeto que reste 100 menos 7, después de que el sujeto responda, pídale restar al valor anterior otro 7 para un total de 5 restas. Si el sujeto comete un error, seguir adelante y comprobar la respuesta posterior.

(100 - 7) 93, 86, 79, 72, 65

➢ Diga los meses del año en orden inverso, comenzando por el último mes del año.

Dic - Nov - Oct - Sep - Ago *Otorgue un punto por cada respuesta correcta.

MEMORIA

MEMORIA – Recobro (Puntaje 0-3)

➢ Decir al sujeto: **"Podría decirme las 3 palabras que le pedí que repita y recuerde."**

Balón Manzana Llave *Otorgue un punto por cada respuesta correcta.

MEMORIA – Anterógrada (Puntaje 0-7)

➢ **Decir al sujeto: "Voy a decirle el nombre de una persona con su dirección y pedirle que la repita después de mí. Vamos a hacerlo 3 veces, para que pueda aprenderlo. Luego se la volveré a preguntar".**

Pedro Rodríguez	Intento 1	Intento 2	Intento 3
Calle 50			
Laureles			
Medellín			
Antioquia			

*Otorgue un punto por cada ítem de la dirección correcto. Puntuar el tercer intento

MEMORIA - Retrógrada **(Puntaje 0-4)**

- Preguntar al sujeto lo siguiente:
  1. Nombre del presidente actual de Colombia /*Juan Manuel Santos*.
  2. Nombre del presidente del periodo anterior en Colombia /*Álvaro Uribe*
  3. Nombre del Libertador de América /*Simón Bolívar* *Otorgue un punto por cada respuesta correcta.
  4. Nombre del Volcán-nevado que produjo la tragedia de armero/ *Nevado Ruiz*

FLUIDEZ VERBAL

FLUIDEZ VERBAL – Letras P **(Puntaje 0-7)**

- Instrucción: "Voy a decirle una letra del abecedario y quiero que usted me diga la mayor cantidad de palabras que pueda con esa letra, pero que no sean nombres propios de personas o lugares. ¿Está listo? Tiene un minuto y la letras es P.

Letra P	>17	14-17	11-13	8-10	6-7	4-5	3-4	<3
Puntaje	7	6	5	4	3	2	1	0

*Registrar el número total de respuestas. Dar 1 punto por cada respuesta correcta y excluir toda repetición y errores como perseveraciones e intrusiones. Utilice las tabla anterior para calcular el puntaje.

FLUIDEZ VERBAL – Animales **(Puntaje 0-7)**

- Instrucción: "nombre todos los animales que pueda, no importa con cual letra empiece.

Animales	>21	17-21	14-16	11-13	8-10	7-6	3-4	<3
Puntaje	7	6	5	4	3	2	1	0

*Registrar el número total de respuestas. Dar 1 punto por cada respuesta correcta y excluir toda repetición y errores como perseveraciones e intrusiones. Utilice las tabla anterior para calcular el puntaje.

LENGUAJE

LENGUAJE – Comprensión **(Puntaje 0-1)**

- Muestre la siguiente instrucción
  *Otorgue un punto si la respuesta es correcta.

Cierre los ojos

- Seguimiento de tres comandos **(Puntaje 0-3)**

  Tome el papel en su mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el piso

  *Otorgue un punto por cada instrucción acertada.

LENGUAJE - Escritura **(Puntaje 0-1)**

- **Escriba una oración o frase en el espacio (señalar espacio en blanco)**

*Otorgue un punto si la oración contiene un sujeto y un verbo.

LENGUAJE – Repetición palabras **(Puntaje 0-2)**

- Instrucción: Repita las siguientes palabras:

Hipopótamo, Excentricidad, Inteligible, Estadístico

*Puntúe 2 si están todas correctas; 1 si 3 fueron correctas y 0 si solo repitió 2 correctas o menos.

LENGUAJE – Repetición frase **(Puntaje 0-2)**

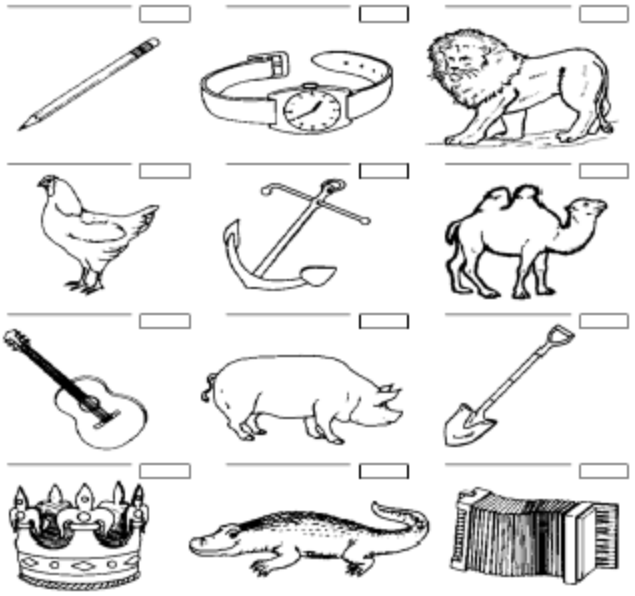
- Instrucción que repita las siguientes frases:

'Si no bajo, entonces usted suba'

'El hombre camina por la calle'

*otorgue un punto por cada respuesta correcta.

LENGUAJE – Nominación **(Puntaje 0-2)** *lápiz y reloj **(Puntaje 0-10)**



LENGUAJE – Comprensión **(Puntaje 0-4)**

- Usando las imágenes pregunte al sujeto:
  1. Señale cuál se asocia con la monarquía.
  2. ¿Cual es un animal felino?
  3. ¿Cual es un ave de corral?
  4. Señale cuál se relaciona con la náutica (navegación).

*Otorgue un punto por cada respuesta correcta.

LENGUAJE – Lectura **(Puntaje 0-1)**

- Pedir al sujeto que lea las siguientes palabras.

Hectárea
Agüita
Acceso
Éxito
Aquello

*Otorgue un punto si todas las respuestas son correctas.

VISO ESPACIAL

HABILIDADES VISOESPACIALES **(Puntaje 0-1)**

- Pida al sujeto que dibuje el siguiente diagrama:

*Otorgue 1 punto si los pentágonos tienen 5 lados y están entrelazados

- Pida al sujeto que dibuje el siguiente cubo: **(Puntaje 0-2)**

*Otorgue 2 puntos si el cubo tiene 12 líneas, aunque la proporción no sea perfecta, otorgue 1 punto si tiene menos de 12 líneas pero se mantiene la proporción.

- Pida al sujeto que dibuje un reloj con los números, las agujas o manecillas y que indique las 10:05 hs.

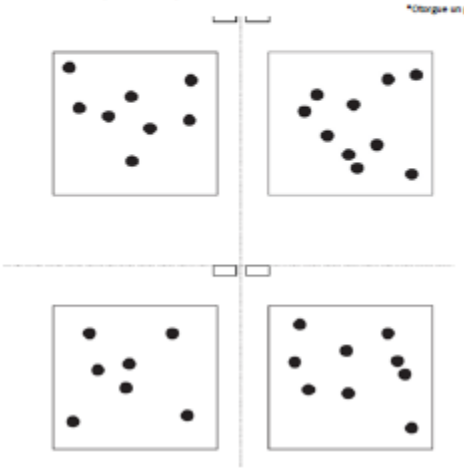
(Puntaje 0-5)

*Otorgue 1 punto por el círculo correcto, por la numeración correcta (0-2) y por la posición correcta de las agujas (0-2).

HABILIDADES PERCEPTUALES **(Puntaje 0-4)**

- Instrucción: Quiero que cuente los puntos sin señalarlos.

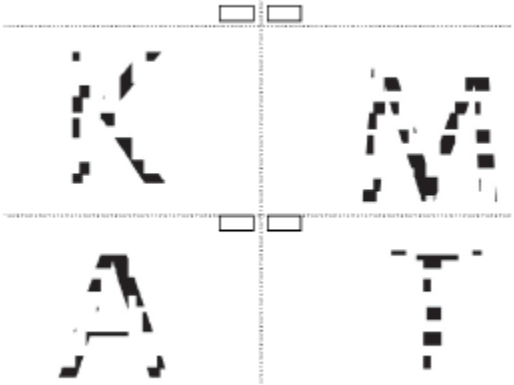
*Otorgue un punto por cada respuesta correcta.



- Instrucción: Quiero que identifique las letras y me diga cuales son.

(Puntaje 0-4)

*Otorgue un punto por cada respuesta correcta.



MEMORIA

MEMORIA RECOBRO

(Puntaje 0-7)

- Instrucción: Repita el nombre y la dirección que le dije al comienzo.

Pedro Rodríguez	
Calle 50	
Lacrimes	
Medellín	
Antioquia	

RECONOCIMIENTO

(Puntaje 0-5)

- Esta prueba solo debe realizarse si el sujeto no recordó todos los ítems en la prueba anterior. Si todos los ítems fueron recordados correctamente, no realice la prueba y puntúe 5. Si solo una parte fue recordada comience marcando los datos recordados. Luego pruebe los ítems no recordados diciendo: "Bueno, le voy a dar algunas pistas: el hombre se llamaba X, Y o Z y así sucesivamente. Cada ítem reconocido cuenta un punto que se suma a los puntos recordados originalmente

Pedro Rodríguez	Pablo Rodríguez	Pedro Rodríguez	Pedro Martínez
Calle 50	Calle 40	Calle 50	Carrera 50
Lacrimes	Rosales	Poblado	Lacrimes
Medellín	Barranquilla	Medellín	Marinilla
Antioquia	Antioquia	Atlántico	Arauca

PUNTAJE

PUNTUACION MMSE	/30
PUNTUACION ACE R	/100

ATENCION/ORIENTACION	/18
MEMORIA	/26
FLUIENCIA	/14
LENGUAJE	/26
VISOESPACIAL	/16

Dígitos-Símbolos – Codificación

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊐	∟	⊔	○	∧	×	=

Ítem de muestra

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

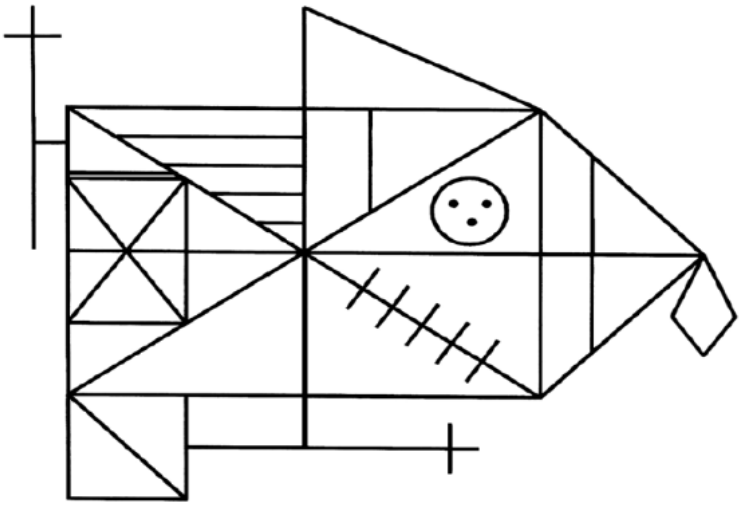
5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Figura de rey osterrich



Test de Ecuerdo libre y Facilitado (FCSRT)

Nombre _____ Edad _____ Código _____ Fecha _____ No. Evaluación _____

					ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3		RECUERDO DIFERIDO	
	CATEGORIA	ITEM	I	RI	RL	RF	RL	RF	RL	RF	RL	RF
1	AVE	CUERVO										
2	MAT. DE LECTURA	ENCICLOPEDIA										
3	VERDURA	APIO										
4	CALZADO	ALPARGATAS										
5	REPTIL	CAIMAN										
6	MAT. DE CONSTRUCCION	MARMOL										
7	PIEDRA PRECIOSA	TURQUESA										
8	EDIFICIO	PISO										
9	MUEBLE	ESCRITORIO										
10	VEHICULO	AUTOCAR										
11	HERRAMIENTA	HOZ										
12	INST. MUSICAL	ARMONICA										
13	UTEN. COCINA	COLADOR										
14	DEPORTE	GIMNASIA										
15	PLANTA	ORQUIDEA										
16	TIPO DE BARCO	PESQUERO										
	TOTAL IDENTIFICACION											
	RECUERDO LIBRE TOTAL (0-48)											
	RECUERDO FACILITADO TOTAL (0-48)											

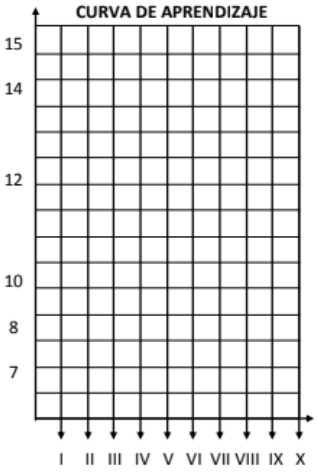
Test de palabras de Rey

Aplicación:

Quince palabras comunes que son leídas diez veces al examinado, siguiéndose una evocación cada lectura. Al final de la prueba se lee una historia que contiene todas las palabras presentadas en la lista. Estas deben ser reconocidas por el sujeto. Se estudia el número de palabras repetidas en cada evocación y se traza una curva de aprendizaje.

Se valora también el número de lecturas necesarias para aprender la lista completa y del número de palabras evocadas correctamente.

Memorización de serie de quince palabras en diez repeticiones										
Palabras / Ensayos	I	II	III	IV	V	VI	VII	VII	IX	X
a. MESA										
b. LECCIÓN										
c. VIDA										
d. CLASE										
e. LLAMAS										
f. PASTOR										
g. GORRIÓN										
h. TORRE										
i. PUENTE										
j. BARCO										
k. GAFAS										
l. PIPA										
m. GORRA										
n. PATIO										
o. PECES										
TOTAL										



Test de Visión de Colores- Dvorine

Nombre _____ **Sexo** _____ **Edad** _____ **Fecha** _____

Colores básicos

Fuertes							
	Rojo	Morado	Naranja	Gris	Café	Azul	Verde
Claros							

Test Isocromático de Ishihara

	Número	Respuesta
1	48	Prueba
2	67	
3	38	
4	92	
5	70	
6	95	
7	26	
8	2	
9	74	
10	62	
11	4	
12	28	
13	46	
14	7	
15	39	

Resultados

Span de dígitos

WMS-R

Span de Dígitos Directos (Presentar las dos series)

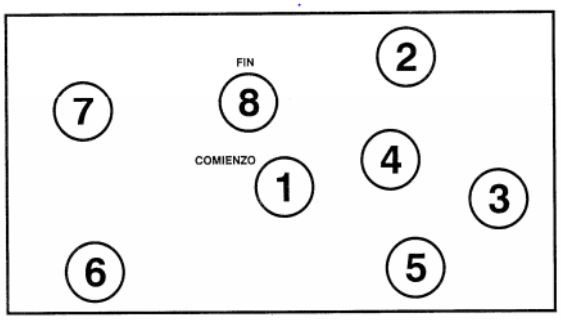
Item	Serie 1	Serie 2
1	6 2 9	3 7 5
2	5 4 1 7	8 3 9 6
3	3 6 9 2 5	6 9 4 7 1
4	9 1 8 4 2 7	6 3 5 4 8 2
5	1 2 8 5 3 4 6	2 8 1 4 9 7 5
6	3 8 2 9 5 1 7 4	5 9 1 8 2 6 4 7

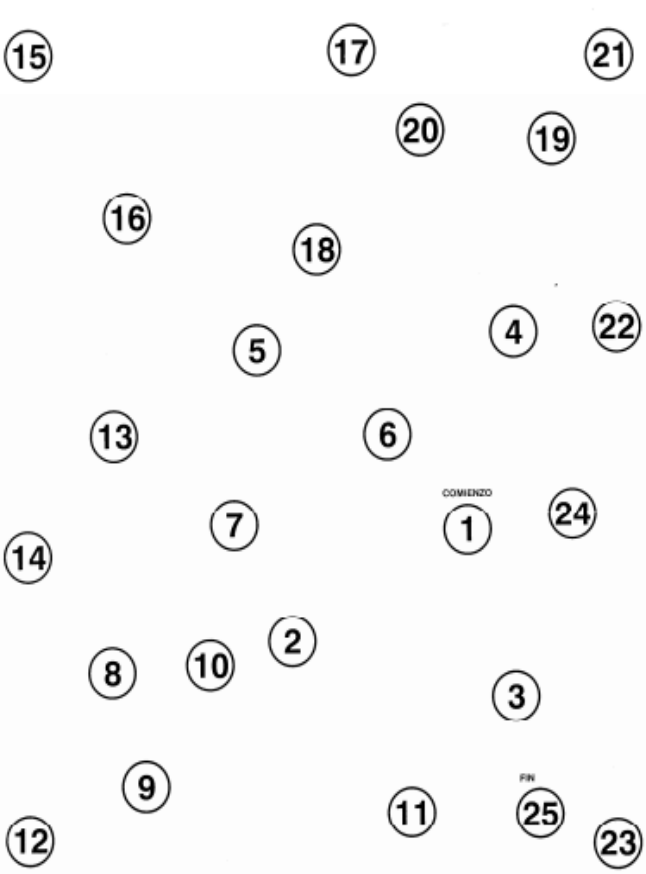
Span de Dígitos Inversos (Presentar las dos series)

Item	Serie 1	Serie 2
1	5 1	38
2	4 9 3	5 2 6
3	3 8 1 4	1 7 9 5
4	6 2 9 7 2	4 8 5 2 7
5	7 1 5 2 8 6	8 3 1 9 6 4
6	4 7 3 9 1 2 8	8 1 2 9 3 6 5

TRAIL MAKING
Part A

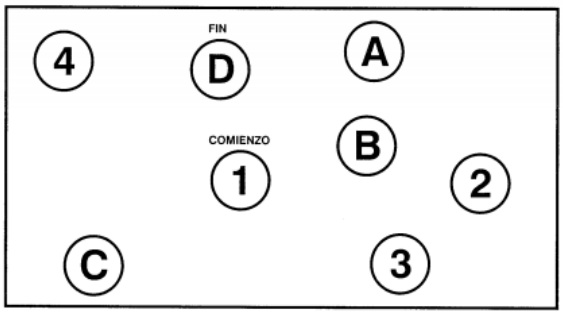
SAMPLE

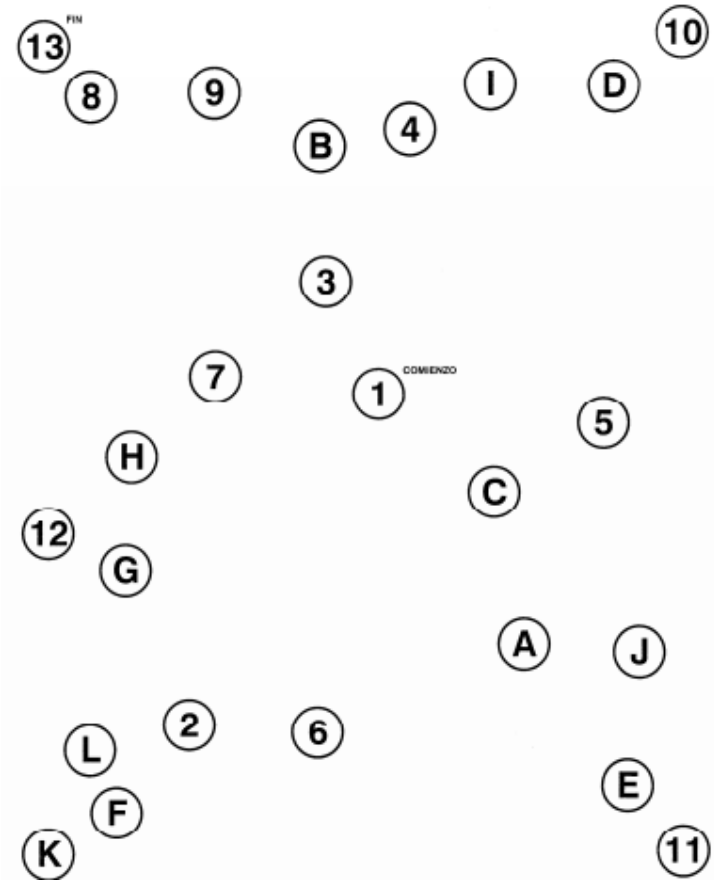




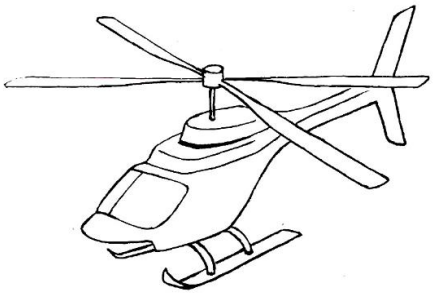
TRAIL MAKING
Part B

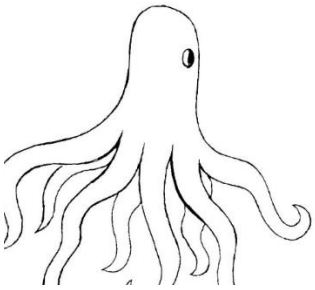
SAMPLE

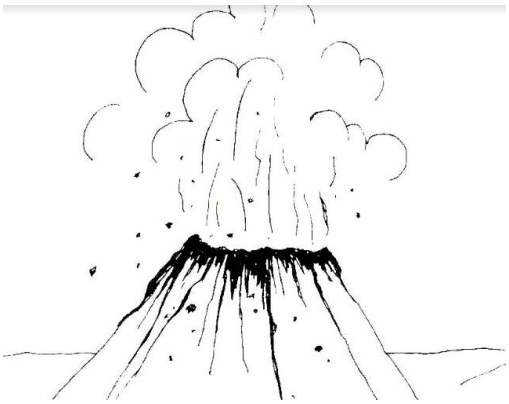


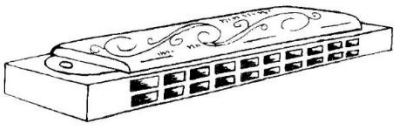


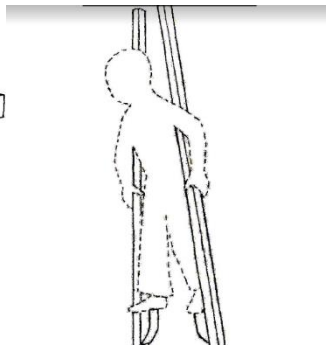
Test de vocabulario Boston Abreviado

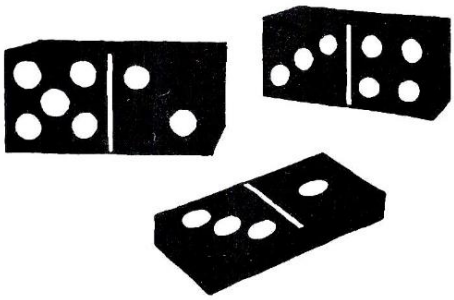


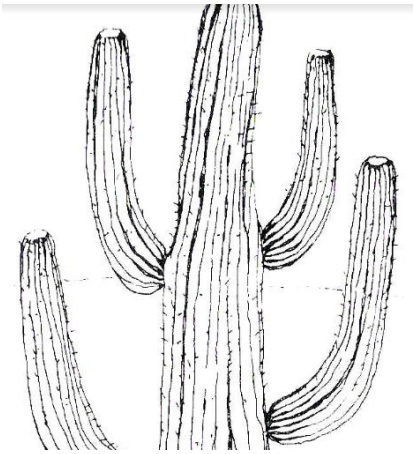


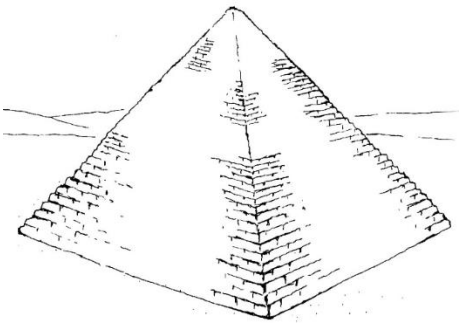


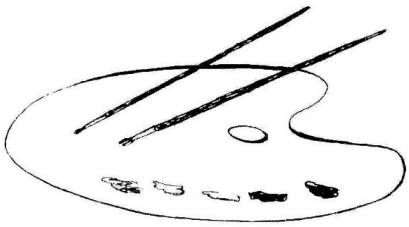


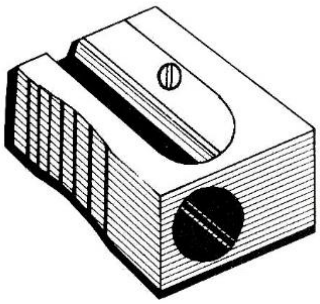


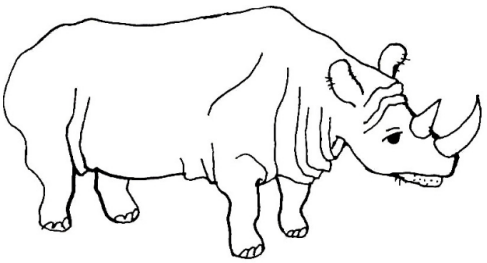












Prueba de Fluidez verbal y semántica

Un Minuto (60ss) para cada tarea

Palabras con la letra /P/

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____
16. _____
17. _____
18. _____
19. _____

Animales

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____
16. _____
17. _____
18. _____
19. _____