

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y NEUROCIENCIA**



**“ESTUDIO Y CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA MARCHA  
DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DETERIORO COGNITIVO  
LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER LEVE”**

*JUAN ANDRÉS MARTÍN GONZALO*

*Madrid 2020*

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID - FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y NEUROCIENCIA**

Trabajo de Investigación que presenta

**D. JUAN ANDRÉS MARTÍN GONZALO**

*para optar al grado de Doctor en Neurociencia por la Universidad  
Autónoma de Madrid*



Dirigido por los Profesores

**DRA. ESTRELLA RAUSELL TAMAYO**

*Catedrática del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia  
de la Universidad Autónoma de Madrid.*

y

**DR. DAVID GÓMEZ ANDRÉS**

*Médico especialista en Neuropediatría, Hospital Vall D´Hebron,  
Barcelona.*

*Madrid 2020*

**A Irene,  
por tu amor y apoyo incondicional.**

## AGRADECIMIENTOS

El camino emprendido en una tesis doctoral debe venir acompañado de personas y profesionales excepcionales para poder llegar a buen puerto. Las vicisitudes propias del desarrollo de una tesis pueden llevar al desaliento en los momentos de soledad, o ser un acicate si uno se encuentra rodeado de los mejores. Es a ellos a quien quiero dirigir estos agradecimientos:

Primero, a la Dra. Rausell, que tan magníficamente ha tutelado este trabajo y cuya inteligencia y fuerza de espíritu me han guiado de manera sobresaliente en todo mi proceso de aprendizaje, ya que fue mi maestra desde los inicios de mi carrera universitaria y nunca ha dejado de serlo. Gracias Estrella, te considero todo un referente profesional y personal.

Al Dr. David Gómez, co-director de esta Tesis y compañero en el laboratorio durante más de diez años y co-director de esta tesis, y a la Dra. Irene Pulido, también doctorada por este mismo programa de la UAM. Gracias por vuestras enseñanzas, vuestro inestimable esfuerzo, ayuda y conocimiento en las herramientas de análisis complejo de datos que han sido la fuente metodológica fundamental del presente trabajo. Quería agradecer a toda la plantilla de la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE, tanto de profesores como personal de administración y servicios, su apoyo y confianza en todos estos años, desde que fuese estudiante, hasta ser su compañero de trabajo en la actualidad. En especial, me gustaría dar las gracias a los dos directores de la EUF de la ONCE con los que he convivido como estudiante y profesional, D. Francisco Javier Sainz de Murieta y la Dra. D<sup>a</sup> Ana Varas de la Fuente, por su respaldo y por los recursos que han puesto a mi disposición para la consecución de este proyecto. Gracias Javier y Ana por vuestra confianza. Me gustaría agradecer también a la ONCE el apoyo económico que, a través de sus servicios sociales para afiliados donde se incluye la Escuela Universitaria de Fisioterapia, pone en nuestras manos, generando una oportunidad laboral y profesional

única y de valor incalculable para "nosotros". Gracias a los profesores del departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la UAM, de los que he aprendido a cultivar mi amor por la neuroanatomía y la neurociencia, especialmente al director del programa Dr. Carlos Avendaño y a los responsables de la comisión académica de doctorado por aceptar el plan de investigación de esta tesis y valorar positivamente año a año las diferentes contribuciones y aportaciones al plan de seguimiento de mi tutela. También me gustaría agradecer al Dr. Leocadio Rodríguez Mañan y al Dr. Ignacio Illán Gala, por su experta revisión del borrador de esta tesis y sus acertados comentarios, que han ayudado a mejorar y enriquecer la forma y el fondo del presente documento. Quería agradecer al Colegio Profesional de Fisioterapeutas de la Comunidad de Madrid por haberme concedido el premio de investigación en 2013 (en la IX edición de su certamen de premios al mejor proyecto de investigación), con cuya dotación económica se ha podido financiar parcialmente el trabajo aquí presentado. A los profesionales del Hospital Universitario Infanta Sofía, el Dr. Javier López, compañero y amigo desde la constitución del grupo de investigación en análisis de movimiento, y a los integrantes del departamento de Neurología de este Hospital y a su consulta de Demencias en particular, Gracias a la Doctora María Dolores Torrecillas, Itziar, Jorge y en especial a Carmen y Guadalupe, por ayudarme a entender y gestionar este complicado trabajo, y por soportar mis llamadas a deshoras y mi insistencia para recabar los datos. Gracias también al Director del Servicio de Neurología, Dr. Ambrosio Miralles por aceptar y apoyar este proyecto en la unidad que dirige. Me gustaría agradecer también a todas las personas que me acogieron amable e incondicionalmente durante las diferentes estancias que realicé en laboratorios de análisis de movimiento, nacionales e internacionales. Queridos Dr. Ángel Gil y Enrique Pérez, responsables de la unidad de biomecánica del hospital de Paraplégicos de Toledo, por vuestras magníficas enseñanzas y vuestra frescura al inculcarlas. Amigo

Bertram Muller, gracias por tu paciencia y ayuda en la configuración del laboratorio de análisis de movimiento de "nuestra casa", y por asistirnos en tantos problemas técnicos de software y hardware sin pedir nunca nada a cambio. Quería también dar un agradecimiento especial a Michael Walsh, Rory O'Sullivan y Damien Kiernan, quienes, bajo la tutela del ya desaparecido Profesor O'Brien, forman un equipo maravilloso en el Central Remedial Clinic de Dublín (Irlanda), en el que pude colaborar y participar a lo largo de una estancia que recordaré siempre como absolutamente provechosa y enriquecedora. Gracias a los alumnos de grado y master que se enrolaron en el proyecto y con los que compartí tiempo y esfuerzos codo a codo. Espero que hayan podido aprender grandes cosas en esta andanza, y les deseo lo mejor en su futuro, porque se lo merecen. Gracias por elegirnos y colaborar con nosotros. En especial a Ting Wang y Yu Wang, que me han ayudado a pelear y sacar adelante los miles de datos obtenidos en los registros de marcha. Gracias de corazón.

Pero, ante todo, este trabajo no hubiese sido posible sin la participación inestimable de los pacientes de la consulta de demencia y sus familias, ni de todos los voluntarios que se han comprometido con este proyecto y han apoyado el trabajo y desarrollo científico y la investigación con su inestimable participación.

En último lugar, quiero agradecer a mi familia y amigos su constante preocupación por el estado de este trabajo, dejándome claro que siempre estuvieron ahí para lo que fuese. El agradecimiento más íntimo quiero dárselo a la persona con la que he compartido mi vida, y que desde hace años lucha cálidamente a mi lado para superar todos los obstáculos. Irene, gracias por todo el esfuerzo y apoyo que me has concedido y por nuestros hijos, Celia y Héctor, nacidos como recompensa de nuestro amor y que han crecido gracias al cariño, pero que también han debido ser pacientes mientras papá pasaba horas muertas delante de un ordenador.

Gracias a todos.

## RESUMEN

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una entidad nosológica compleja que cursa con fallos de memoria o de otros dominios cognitivos sin que exista una alteración destacable de las rutinas diarias. Diferentes estudios epidemiológicos han reportado mayores índices de conversión a demencia en pacientes con DCL, lo que ha situado a este síndrome como un importante foco de investigación para el diagnóstico temprano de la demencia y la Enfermedad de Alzheimer (EA). La alteración de la marcha se ha propuesto como un marcador que podría distinguir a pacientes con DCL dentro del proceso de conversión hacia la demencia y la EA. Sin embargo, las características de los trastornos en la habilidad de marcha y su asociación con el declive cognitivo no han sido suficientemente descritas. El Análisis Instrumental de Marcha (AIM) comprende un conjunto de herramientas precisas para la medición del patrón de movimiento que permite objetivar la fisiopatología de su alteración, por lo que puede ser de utilidad para analizar los trastornos motores en el deterioro cognitivo.

El objetivo de esta tesis es describir en profundidad las alteraciones de la marcha de un grupo de 28 sujetos con DCL y un grupo de 29 pacientes con EA en grado leve (EAL), en comparación con la marcha de un grupo control (GC) de 74 sujetos voluntarios sin afectación cognitiva de características sociodemográficas similares. Para ello, hemos extraído mediante AIM un total de 19 variables espaciotemporales (ET) y 24 parámetros cinemáticos (procedentes de cinco articulaciones: -pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié; - y tres planos de movimiento: -abducción-aducción, flexión-extensión y rotación) obtenidos de cinco ciclos de marcha para cada una de las extremidades a velocidad confortable y con atención plena de la tarea. Hemos tratado los datos de las variables en primer lugar con métodos de comparación entre grupos con estadística univariante. Para

determinar el efecto de la edad y de cambios en la velocidad de marcha en las posibles diferencias entre los grupos GC, DCL y EAL hemos empleado modelos lineales mixtos diferentes ajustados por estadística bayesiana. También hemos medido la permutación de entropía (PE) y la cantidad de irreversibilidad (IRR) como indicadores de precisión y complejidad de todas las series temporales cinemáticas articulares del ciclo de marcha y hemos medido la correlación entre la PE y la IRR mediante dos coeficientes distintos para analizar la varianza intra-sujeto e inter-sujeto en los tres grupos y así definir la complementariedad de las dos medidas. Además, se analizó la bondad de nuestro modelo de evaluación y clasificación de los pacientes mediante clasificadores Random Forest en base a las medidas de PE e IRR de las series temporales cinemáticas teniendo en cuenta la influencia de las diferencias en velocidad de marcha. Por último, se realizó una clasificación de los sujetos en base a sus parámetros ET y cinemáticos articulares, se utilizaron modelos de Random Forest de efectos mixtos para conocer las configuraciones de variables cinemáticas articulares seleccionadas por cada grupo de sujetos para el control de la velocidad de marcha y la cadencia, y se determinó mediante Random Forest la posibilidad de predecir las puntuaciones de las pruebas de evaluación neuropsicológica mediante los patrones de marcha. Nuestros resultados del análisis comparativo con estadística convencional indican que la marcha de los dos grupos de pacientes con declive cognitivo se distinguen significativamente de la normalidad por alteraciones en variables espaciotemporales como el enlentecimiento de la marcha, la disminución de la cadencia y el aumento del tiempo en apoyo, aunque estas diferencias ET no distinguen entre pacientes de los grupos DCL y EAL. Los patrones o configuraciones cinemáticos articulares sí pueden distinguir entre los dos grupos de pacientes, como alteraciones específicas de grupo relacionadas con el movimiento de la rodilla y la posición horizontal del



pie en la marcha en la condición DCL, y perturbaciones del movimiento pélvico y de cadera en la condición EAL.

Nuestros resultados del análisis con modelos lineales mixtos han demostrado que la edad no es el factor determinante al explicar las diferencias entre grupos observadas para las variables ET y que solo tiene un efecto de baja significación en las diferencias entre grupos observadas en algunas variables cinemáticas de articulaciones distales. La edad tampoco explica las diferencias observadas entre los tres grupos en cuanto a las medidas de PE e IRR de las series temporales cinemáticas.

Hemos demostrado también que el cambio en la velocidad de marcha impone efectos importantes en el patrón cinemático de los sujetos del GC que difieren significativamente del efecto producido en los grupos DCL y EAL, distintivos para cada grupo de pacientes. Así, las configuraciones sagitales de la rodilla y horizontales del pie en los pacientes DCL y las del movimiento de la pelvis y de la cadera en el grupo EAL distinguen estos grupos, siendo estos efectos más evidentes a velocidades de marcha más bajas. Los pacientes con DCL incrementan la complejidad de los movimientos de articulaciones distales de la extremidad inferior, como la flexión y rotación de tobillo, mientras que los pacientes con EAL reducen la complejidad de articulaciones proximales, en términos del incremento de la PE de la flexión de cadera y de la disminución de la IRR de la flexión y rotación de la cadera.

Nuestro análisis del grado de correlación entre los cambios de PE e IRR observados en el mismo ciclo de marcha demuestra una correlación intra-sujeto relativamente alta y una baja correlación inter-sujeto en los tres grupos. Además, la correlación entre PE e IRR difiere entre los grupos. Todo esto determina que ambas medidas de complejidad aportan información de aspectos diferentes en la evaluación de series temporales biológicas relacionadas con la marcha.

La clasificación de los pacientes en un modelo predictivo basado en nuestros métodos de análisis ha demostrado mediante Random Forest que las medidas de cambio de PE e IRR en las configuraciones cinemáticas impuestas por la velocidad de marcha permiten clasificar con bastante éxito a los pacientes con declive cognitivo llegando hasta un 84,7% en la distinción de DCL frente a GC, un 85,3% en la distinción EAL frente a GC, y un 81,1% en la distinción entre DCL y EAL.

La clasificación mediante Forest Random basados en los parámetros ET y cinemáticos de marcha demuestran una muy buena capacidad clasificatoria entre pacientes con declive cognitivo frente al GC (AUC=0,865), tanto frente a DCL (AUC=0,883), como a EAL (AUC=0,817), sin embargo, el modelo no fue tan eficaz para la clasificación DCL frente a EAL (AUC= 0,749). Por otra parte, los modelos de Random Forest de efectos mixtos han demostrado que los pacientes con EAL dependen de patrones cinemáticos concretos para determinar su velocidad de marcha al caminar, mientras que los pacientes con DCL presentaron patrones menos identificables y más erráticos. Por último, el modelo de Random Forest basado en el patrón de marcha cinemático de los sujetos con DCL y EAL no demostró ninguna correlación significativa con ninguna de las pruebas neuropsicológicas empleadas para la evaluación cognitiva funcional de los pacientes con declive cognitivo.

Nuestros resultados demuestran que las configuraciones cinemáticas de marcha experimentan cambios en fases tempranas de deterioro cognitivo, y que las adaptaciones de marcha a la enfermedad cerebral difieren entre pacientes con distintos grados de alteración cognitiva. Estas asociaciones son complejas y no pueden ser explicadas por evaluaciones neuropsicológicas rutinarias. La naturaleza de las adaptaciones se relaciona con la severidad del declive cognitivo, siendo más acusadas en los pacientes de EAL, en los que el número de parámetros articulares

alterados es mayor y tienen predominio proximal, frente al DCL que se caracteriza por cambios de movimientos articulares distales de la extremidad. La selección de los parámetros cinemáticos articulares para el control propositivo de la velocidad de marcha presenta patrones más rígidos e identificables en la EAL. Este trabajo también contribuye a la definición del uso y la utilidad clasificatoria de las medidas de complejidad como la PE y la IRR para evaluar el proceso de adaptación o alteración ocurrido en la marcha de personas con deterioro cognitivo.

## **ABSTRACT**

Mild Cognitive Impairment (MCI) is a complex syndrome that leads to memory or other cognitive domain failures without any noticeable alteration of daily life routines. Different epidemiological studies have previously reported higher rates of conversion to dementia in MCI patients, which has generated an important research focus on the syndrome physiopathological aspects of this syndrome in order to help providing with early diagnosis of dementia and Alzheimer's Disease (AD). Gait disturbances have been proposed as markers that may distinguish MCI patients towards the process of conversion to dementia and AD. However, the characteristics of those disturbances in gait capabilities and their association with cognitive decline have not been fully described yet. Instrumented Gait Analysis (IGA) comprises a set of highly precise tools for movement assessment that may allow physiopathological quantification of the alteration of movement, being then potentially useful in the definition and evaluation of gait in patients with cognitive impairment. The aim of this thesis is to comprehensively describe the gait alterations of a group of 28 subjects with MCI and a group of 29 patients with mild degree of AD (mAD), and to compare it to the gait of control group (CG) of 74 volunteer subjects, with similar social demographical condition, without cognitive impairment. In order to do that, we have acquired by means of a total of 19 spatiotemporal (ST) variables and 24 joint kinematic parameters from five walking cycles per subject in five joints (pelvis, hip, knee, ankle and forefoot) and in three movement planes (abduction-adduction, flexion-extension and rotation) in each lower limb (right and left) by IGA at a comfortable single-task self-paced selected gait. As a first approach, we have compared the data across groups by means of conventional linear statistics. The following approach consisted on assessing the effect of age and walking of each subject speed on the observed differences in ST and

kinematic parameters between the three groups, by means of two different linear mixed models adjusted by Bayesian statistics. We have also measured the Permutation Entropy (PE) and the amount of Irreversibility (IRR) of the five joint and three planes of movement in joint kinematic time series, as indicators of precision and complexity of the joint kinematics during gait. In addition, we have measured the correlation between PE and IRR using two different coefficients to analyze the intra- and inter-subject variance in the three groups and to define the degree of complementarity information provided by those two indicators. The goodness of our model of patient classification was evaluated by means of Random Forests based on the differences found in PE and IRR in every joint kinematic time series and adding the effect of walking speed on those differences. We have also used Random Forest to classify the patients on the basis of their gait patterns, and we have determined which parameter configuration is preferred by each group of individuals to maintain gait velocity and cadence. Finally, we have determined to which degree we can predict the patients' psychological test marks by means of the values of their kinematic parameters.

Our conventional statistics analysis show that the two groups of patients can be significantly distinguished from normalcy by means of alterations in ST variables such as slower pace, decreased cadence, and increased time support, although these differences can not distinguish between MCI and mAD patients. In parallel, our results show the existence of some joint kinematic configurations that can differentiate between the two patient groups, such as specific alterations related to the knee movement and the horizontal position of the foot in MCI patients and disturbances of pelvic and hip movements in mAD patients.

Our results obtained from the analysis with linear mixed models show that age is not a determining factor in the explanation of those differences in ET variables observed across groups, and that it had just a slight, low

significant effect on the differences found in distal kinematic variables. Age does not explain either the differences in PE and IRR measures of joint kinematic time series observed across groups.

We have also shown that the variant walking speed imposes important effects on the kinematic patterns of CG subjects that differ significantly from the effect induced in MCI and mAD groups. Thus, sagittal knee configurations and feet horizontal configurations in MCI patients, and changes of pelvic and hip configurations in mAD patients distinguish specifically the two groups, especially in those patients that walk slower. MCI patients increase the complexity of distal lower limb joint movements, such as ankle flexion and rotation, while mAD patients specifically reduce the complexity of proximal joints, by increasing the PE of hip flexion and decreasing the IRR of hip flexion and rotation.

Our analysis of the degree of correlation in the PE and IRR measures in the same gait cycle shows higher intra-subject variance correlation but lower inter-subject variance correlation, thus defining that both complexity measures provide with different information about the gait system.

The classification of patients based on a Random Forest predictive model that included measures of PE and IRR in speed-dependent joint kinematic configurations allows pretty successful classification of subjects up to 84.7% in the distinction of MCI versus CG, 85.3% in the distinction of mAD versus CG, and 81.1% in the distinction between MCI versus mAD.

The Random Forest classification based on ST parameters and gait kinematics show a good capacity amongst patients with cognitive decline when compared the whole group vs CG (AUC=0.865), MCI vs CG (AUC=0.883), and mAD (AUC=0.817), however, the model was not effective for MCI vs mAD task classification (AUC=0.749). On the other hand, mixed-effect Random Forest mixed models have shown that patients with mAD rely on specific kinematic patterns to determine their preferred walking speed, while

patients with MCI had less identifiable and more erratic patterns. Finally, the Random Forest model based on ST and Joint kinematic parameters of subjects with MCI and mAD did not demonstrate any significant correlation with any of the neuropsychological tests used for functional cognitive assessment of patients with cognitive decline.

Our results demonstrate that kinematic gait configurations experience changes in early stages of cognitive impairment, and that gait adaptations to brain disease differ amongst patients with varying degrees of cognitive impairment. However, these associations are very complex and cannot be explained by routine neuropsychological evaluations. The nature of those adaptations is related to the severity of cognitive decline, being more pronounced in mAD patients, in which the number of altered articular parameters is greater and have proximal predominance, as opposed to those occurring in MCI patients which are characterized by changes in distal movements of the limb. This work also contributes to the definition of the use of complexity measures such as PE and IRR to evaluate the process of adaptation or alteration occurred in the walking of people with cognitive impairment.

## ÍNDICE

Agradecimientos.	9
Resumen.	13
Abstract.	19
Índice de figuras.	33
Índice de tablas.	37
<b>PREVIO.</b>	<b>43</b>
<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>49</b>
<b>1. HISTORIA, EVOLUCIÓN Y PROPUESTAS ALTERNATIVAS DENTRO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE Y EL ESPECTRO DE LA DEMENCIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>51</b>
1.1. El Deterioro Cognitivo Leve según los criterios de Petersen.	51
1.2. Actualización del grupo internacional de expertos en deterioro cognitivo leve de Estocolmo del año 2004.	53
1.3. Criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association).	55
1.4. El Deterioro Cognitivo Leve dentro del espectro clínico de la Enfermedad de Alzheimer:	58
1.4.1. Criterios del Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA):	58
1.4.2. Criterios del grupo de Dubois.	61
1.4.3. Estados presintomáticos de la Enfermedad de Alzheimer.	64
<b>2. EPIDEMIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE</b>	<b>65</b>
2.1. Prevalencia e incidencia de DCL.	66
2.2. Tasa de conversión de Deterioro Cognitivo Leve a demencia y Enfermedad de Alzheimer.	68



<b>2.3.</b>	Factores protectores y de riesgo asociados al desarrollo de Deterioro Cognitivo Leve:	70
<b>2.3.1.</b>	Edad, nivel educativo, riesgo genético y comorbilidad.	70
<b>2.3.2.</b>	Estilo de vida y actividad física.	73
<b>3.</b>	<b>USO DE MARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE HACIA LA DEMENCIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>75</b>
<b>3.1.</b>	Biomarcadores provenientes del análisis del líquido cefalorraquídeo.	77
<b>3.2.</b>	Biomarcadores de imagen, neuroestructurales y neurofuncionales.	79
<b>3.3.</b>	Biomarcadores en plasma.	86
<b>4.</b>	<b>LA MARCHA COMO MARCADOR DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE, LA DEMENCIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>88</b>
<b>4.1.</b>	Asociación de la marcha con resultados adversos de salud en envejecimiento.	88
<b>4.2.</b>	Asociación de los problemas cognitivos y de la marcha en adultos mayores.	90
<b>4.3.</b>	La marcha como marcador del déficit cognitivo y predictor de demencia.	95
<b>4.4.</b>	El síndrome de riesgo cognitivo-motor.	99
<b>5.</b>	<b>EL ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA MARCHA</b>	<b>102</b>
<b>6.</b>	<b>ESTUDIOS DE ANÁLISIS DE LA MARCHA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE</b>	<b>105</b>
	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b>	<b>111</b>
	<b>PACIENTES Y MÉTODOS.</b>	<b>117</b>
	Diseño del estudio, cálculo del tamaño de la muestra y tipo de muestreo, consideraciones éticas y permisos de actuación.	119
<b>1.</b>	<b>SUJETOS DE ESTUDIO</b>	<b>121</b>
<b>1.1.</b>	Reclutamiento del Grupo de Control.	122

1.2. Reclutamiento de las cohortes de pacientes.	123
1.2.1. Cohorte de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve.	123
1.2.2. Cohorte de pacientes con Enfermedad de Alzheimer Leve.	124
<b>2. METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA MARCHA</b>	<b>128</b>
2.1. Configuración del laboratorio de análisis del movimiento.	128
2.2. Descripción del equipamiento utilizado para el Análisis Instrumental del Movimiento.	130
2.2.1. Unidades sensor CX.	130
2.2.2. Marcadores y sistemas controladores.	132
2.2.3. Modelo de colocación de los marcadores.	133
2.2.4. Programa informático para la adquisición y grabado de las pruebas de marcha	133
2.3. Protocolo de realización de las pruebas de análisis de marcha.	137
2.3.1. Adquisición y grabado de la marcha de los sujetos.	137
2.3.2. Extracción de los datos del Análisis Instrumental de la Marcha.	138
<b>3. VARIABLES DE ESTUDIO</b>	<b>141</b>
3.1. Variables clínicas de los grupos de pacientes.	141
3.2. Perfil cognitivo de los grupos de Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer Leve.	142
3.3. Corrección de las variables neuropsicológicas en base a la edad y al nivel educativo de los participantes.	148
3.4. Variables procedentes del análisis de marcha.	149
3.4.1. El ciclo de la marcha y criterios de selección de las variables de marcha estudiadas.	149
3.4.2. Variables espaciotemporales.	156
3.4.3. Variables cinemáticas articulares.	158
3.4.4. Medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares de marcha.	159
	<b>163</b>

<b>4. ANÁLISIS DE LOS DATOS</b>	<b>163</b>
Análisis comparativo de variables clínicas.	163
<b>4.1.</b> Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 1: describir y comparar los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de la marcha del Grupo de Control (GC) y de los grupos de pacientes diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer Leve (EAL), mediante estadística univariante.	164
<b>4.2.</b> Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 2: estudiar el efecto de la edad en las diferencias observadas en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de los grupos de pacientes con respecto al GC, mediante modelos lineales mixtos.	165
<b>4.3.</b> Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 3: estudiar el efecto que el aumento de la velocidad de marcha produce en los parámetros cinemáticos articulares de los sujetos del GC y analizar las diferencias entre este efecto y el producido en pacientes con DCL y EAL, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.	168
<b>4.4.</b> Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 4: evaluar cambios en la complejidad de los movimientos de marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL con respecto a los sujetos del GC mediante el análisis de la permutación de la entropía (PE) y la cantidad de irreversibilidad (IRR) de las series temporales cinemáticas articulares:	171
<b>4.4.1.</b> Describir y comparar los valores de la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos de sujetos, GC, DCL y EAL mediante estadística univariante.	171
<b>4.4.2.</b> Estudiar y comparar los efectos de la edad y del cambio en la velocidad de marcha en los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas articulares mediante modelos lineales mixtos.	174

4.4.3.	Analizar el grado de correlación entre los cambios de PE e IRR en las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos, para comprobar la independencia de las dos medidas.	176
4.4.4.	Estudiar si las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares pueden discriminar por sí solas a los sujetos de cada grupo GC, DCL y EAL, mediante algoritmos de Random Forest.	178
4.5.	Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 5: evaluar si los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL pueden ser distinguidos por sus respectivas adaptaciones cinemáticas y espaciotemporales del ciclo de la marcha:	183
4.5.1.	Investigar si los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser clasificados en base a la importancia de sus parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares distintivos, mediante algoritmos de Random Forest.	183
4.5.2.	Investigar los parámetros cinemáticos que se seleccionan para el control de la velocidad y la cadencia en los grupos GC, DCL y EAL mediante algoritmos de Random Forest de efectos mixtos	185
4.5.3.	Investigar si la clasificación de los sujetos DCL y EAL según sus configuraciones cinemáticas articulares puede predecir su clasificación neuropsicológica, mediante algoritmos de Random Forest.	187
<b>RESULTADOS.</b>		<b>191</b>
	Análisis descriptivo de la muestra.	193
<b>1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1:</b>	describir y comparar los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de la marcha del Grupo de Control (GC) y de los grupos de pacientes diagnosticados de Deterioro	<b>200</b>

Cognitivo Leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer Leve (EAL), mediante estadística univariante.

**2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2:** estudiar el efecto de la edad en **212**

las diferencias observadas en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de los grupos de pacientes con respecto al GC, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.

**3. RESULTADOS DEL OBJETIVO 3:** estudiar el efecto que el aumento de la **220**

velocidad de marcha produce en los parámetros cinemáticos articulares de los sujetos del GC y analizar las diferencias entre este efecto y el producido en pacientes con DCL y EAL, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.

**4. RESULTADOS DEL OBJETIVO 4:** evaluar cambios en la complejidad de los **229**

movimientos de marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL con respecto a los sujetos del GC mediante el análisis de la permutación de la entropía (PE) y la cantidad de irreversibilidad (IRR) de las series temporales cinemáticas articulares:

**4.1.** describir y comparar los valores de la PE y la IRR de las series **229**

temporales cinemáticas articulares de los tres grupos de sujetos, GC, DCL y EAL mediante estadística univariante.

**4.2.** estudiar y comparar los efectos de la edad y del cambio en **236**

la velocidad de marcha en los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas articulares mediante modelos lineales mixtos.

**4.3.** analizar el grado de correlación entre los cambios de PE e IRR en **247**

las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos para comprobar la independencia de las dos medidas.

**4.4.** Estudiar si las medidas de complejidad de las series temporales **252**

cinemáticas articulares pueden discriminar por sí solas a los sujetos de cada grupo GC, DCL y EAL, mediante algoritmos de Random Forest.

**5. RESULTADOS DEL OBJETIVO 5:** evaluar si los sujetos de los grupos GC, **256**

DCL y EAL pueden ser distinguidos por sus respectivas adaptaciones cinemáticas y espaciotemporales del ciclo de la marcha.

<b>5.1.</b> Investigar si los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser clasificados en base a la importancia de sus parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares distintivos, mediante algoritmos de Random Forest.	256
<b>5.2.</b> Investigar los parámetros cinemáticos que se seleccionan para el control de la velocidad y la cadencia en los grupos GC, DCL y EAL mediante algoritmos de Random Forest de efectos mixtos	272
<b>5.3.</b> Investigar si la clasificación de los sujetos DCL y EAL según sus configuraciones cinemáticas articulares puede predecir su clasificación neuropsicológica, mediante algoritmos de Random Forest.	282
<b>6. TABLA RESUMEN DE TODOS LOS RESULTADOS</b>	<b>287</b>
<b>DISCUSIÓN.</b>	<b>291</b>
<b>1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>293</b>
<b>1.1.</b> Limitaciones del diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve.	293
<b>1.2.</b> Limitaciones de la muestra de estudio.	294
<b>1.3.</b> Limitaciones del Análisis Instrumental de la Marcha.	296
<b>1.4.</b> Limitaciones de la selección de variables	297
<b>1.5.</b> Limitaciones de las variables del Análisis Instrumental de la Marcha.	298
<b>1.6.</b> Limitaciones del análisis de los datos.	300
<b>2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	<b>303</b>
<b>2.1.</b> La configuración de marcha de los pacientes de los grupos DCL y EAL se diferencia de la del grupo control GC en variables espaciotemporales y variables cinemáticas articulares cuando se estudia con estadística univariante.	303
<b>2.2.</b> La edad no determina cambios en las configuraciones cinemáticas del grupo control GC, y no se suma al efecto del declive cognitivo en los pacientes de los grupos DCL y EAL.	309

<b>2.3.</b> La velocidad escogida al caminar impone un efecto significativo en el patrón de marcha del grupo GC y refleja adaptaciones diferentes en los grupos de DCL y EAL.	316
<b>2.4.</b> La complejidad de las series temporales cinemáticas articulares de marcha, medidas en términos de sus propiedades de permutación de entropía (PE) e Irreversibilidad (IRR), tienen una fuerte relación con la velocidad escogida por el sujeto al caminar, experimenta cambios en fases tempranas de deterioro cognitivo, y permite clasificar a los grupos de pacientes de DCL y EAL..	320
<b>2.5.</b> Los sujetos con declive cognitivo pueden ser distinguidos de los sujetos control en base a los conjuntos o configuraciones de parámetros espaciotemporales y cinemáticos que utilizan preferiblemente para mantener sus ciclos de marcha objetivados por Random Forest.	330
<b>2.6.</b> Los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser distinguidos mediante las configuraciones de variables espaciotemporales y cinemáticas que preferentemente utilizan para mantener la velocidad de marcha y la cadencia.	332
<b>2.7.</b> Los valores de los parámetros cinemáticos y espaciotemporales distintivos de cada grupo de pacientes no pueden predecir los valores de las puntuaciones en los test neuropsicológicos	334
<b>2.8.</b> Propuesta de modelo de la alteración de la marcha en el DCL y la EAL.	336
<b>CONCLUSIONES.</b>	<b>341</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>349</b>
<b>MATERIAL SUPLEMENTARIO.</b>	<b>391</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama clasificatorio del Deterioro Cognitivo Leve propuesto por el grupo de expertos en DCL de Estocolmo de 2004.	54
<b>Figura 2.</b> Modelo hipotético sobre la acumulación de diferentes biomarcadores a lo largo de la progresión desde el estado presintomático hasta la Enfermedad de Alzheimer.	76
<b>Figura 3:</b> Diagrama de decisión diagnóstica del Deterioro Cognitivo Leve en el espectro de la Enfermedad de Alzheimer dada la presencia de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y neuroimagen estructural según el constructo revisado de Petersen, la American Psychiatric Association y el grupo de Dubois et al.	85
<b>Figura 4.</b> Diagrama de flujo del reclutamiento de casos para los grupos DCL, EAL y GC.	127
<b>Figura 5.</b> Configuración del laboratorio de análisis de marcha.	129
<b>Figura 6.</b> Unidades Sensor CX del sistema CODAmotion.	131
<b>Figura 7.</b> Marcadores y unidades controladoras del sistema CODAmotion.	133
<b>Figura 8.</b> Modelo virtual de las extremidades inferiores.	134
<b>Figura 9.</b> Ejemplo del entorno de trabajo del software de CODAmotion durante una sesión de procesamiento de una prueba de marcha.	136
<b>Figura 10.</b> Representación gráfica de los datos de marcha extraídos tras su procesamiento en el software de CODAmotion y su posterior extracción al paquete estadístico R.	140
<b>Figura 11.</b> Variables espaciotemporales de la marcha.	157
<b>Figura 12-a.</b> Interpretación de un gráfico de cajas (izquierda) y de un gráfico de violín (derecha).	165
<b>Figura 12-b.</b> Interpretación de un Forest Plot.	168
<b>Figura 13.</b> Construcción de un árbol de decisión CART e histograma de la importancia de la permutación de la variable en la tarea de clasificación del Random Forest.	180



<b>Figura 14-a.</b> Esquema del funcionamiento de los Random Forests e interpretación de la curva ROC.	182
<b>Figura 14-b.</b> Interpretación de una curva de regresión de la importancia de una variable concreta en la tarea de clasificación del Random Forest.	185
<b>Figura 14-c.</b> Interpretación de los gráficos parciales de los valores cinemáticos articulares más relevantes para la predicción de los parámetros espaciotemporales mediante Random Forest de efectos mixtos.	187
<b>Figura 15.</b> Gráficos de violín de los parámetros espaciotemporales del grupo control, DCL y EAL.	206
<b>Figura 16.</b> Gráficos de violín de las variables cinemáticas articulares de la pelvis y de la cadera en los grupos GC, DCL y EAL.	207
<b>Figura 17.</b> Gráficos de violín de las variables cinemáticas articulares de la rodilla en los grupos GC, DCL y EAL.	208
<b>Figura 18.</b> Gráficos de violín de las variables cinemáticas articulares del tobillo y del pie en los grupos GC, DCL y EAL.	209
<b>Figura 19.</b> Diagrama de dispersión de las variables espaciotemporales en función de la edad de los sujetos.	213
<b>Figura 20.</b> Forest Plots del efecto de la edad y del declive cognitivo en las variables espaciotemporales de marcha de los sujetos del grupo GC, DCL y EAL.	215
<b>Figura 21.</b> Forest Plots del efecto de la edad y del declive cognitivo en las variables cinemáticas articulares de marcha de los sujetos del grupo GC, DCL y EAL.	218
<b>Figura 22.</b> Forest Plots del efecto de la edad, la velocidad normalizada de marcha, el declive cognitivo, y la interacción entre la velocidad de marcha y el declive cognitivo en las variables cinemáticas articulares de marcha de los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL.	224
<b>Figura 23.</b> Gráficos de violín de la PE de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control y el grupo de pacientes DCL/EAL.	231

<b>Figura 24.</b> Gráficos de violín de la IRR de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control y el grupo de pacientes DCL/EAL.	232
<b>Figura 25.</b> Gráficos de violín de la PE de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control, el grupo DCL y el grupo EAL.	233
<b>Figura 26.</b> Gráficos de violín de la IRR de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control y el grupo de pacientes de DCL y de EAL.	234
<b>Figura 27-a.</b> Diagrama de dispersión de la PE de cada ciclo de marcha en función de la velocidad normalizada de marcha del GC.	238
<b>Figura 27-b.</b> Diagrama de dispersión de la IRR de cada ciclo de marcha en función de la velocidad normalizada de marcha del GC.	239
<b>Figura 28.</b> Forest Plots del efecto de la edad, la velocidad normalizada de marcha, el declive cognitivo y la interacción entre la velocidad de marcha y el declive cognitivo, en la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares de marcha de los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL.	242
<b>Figura 29.</b> Diagrama de dispersión de la IRR en función de la PE de las series temporales para cada articulación y para el mismo ciclo de marcha de los grupos GC, DCL y EAL.	249
<b>Figura 30.</b> Forest Plots de la correlación entre la PE y la IRR de todas las series temporales cinemáticas articulares para cada articulación.	250
<b>Figura 31.</b> Resultados de las tareas de clasificación con Random Forest mediante la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares.	253
<b>Figura 32-a.</b> Configuración de Variables importantes para la discriminación mediante Random Forest de GC versus DCL+EAL.	258
<b>Figura 32-b.</b> Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción GC versus DCL+EAL.	263
<b>Figura 32-c.</b> Curvas de regresión de las variables menos importantes en la distinción GC versus DCL+EAL.	264

<b>Figura 33-a.</b> Configuración de Variables importantes para la iscriminación mediante Random Forest de GC versus DCL.	259
<b>Figura 33-b.</b> Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción GC versus DCL.	265
<b>Figura 33-c.</b> Curvas de regresión de las variables menos importantes en la distinción GC versus DCL.	266
<b>Figura 34-a.</b> Configuración de Variables importantes para la iscriminación mediante Random Forest de GC versus EAL.	260
<b>Figura 34-b.</b> Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción GC versus EAL.	268
<b>Figura 34-c.</b> Curvas de regresión de las variables menos importantes en la distinción GC versus EAL.	269
<b>Figura 35-a</b> Configuración de Variables importantes para la discriminación mediante Random Forest de DCL versus EAL.	261
<b>Figura 35-b.</b> Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción DCL versus EAL.	270
<b>Figura 36.</b> Heatmap de la importancia de los parámetros cinemáticos articulares para la predicción de la velocidad de marcha en los grupos GC, DCL y EAL.	275
<b>Figura 37.</b> Heatmap de la importancia de los parámetros cinemáticos articulares para la predicción de la cadencia de marcha en los grupos GC, DCL y EAL.	276
<b>Figura 38-a.</b> Gráficos parciales de los valores cinemáticos articulares más relevantes para la predicción de la velocidad normalizada de marcha en el GC, DCL y EAL.	278
<b>Figura 38 b.</b> Gráficos parciales de los valores cinemáticos articulares más relevantes para la predicción de la cadencia de marcha en el GC, DCL y EAL.	279
<b>Figura 39.</b> Modelo de la alteración de la marcha en el DCL y la EAL.	339

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Diferencias en los criterios de caracterización del DCL según la propuesta inicial de Petersen, la revisión del Grupo de Expertos en DCL de Estocolmo de 2004, y la propuesta por la American Psychiatric Association APA, DSM-5.	57
<b>Tabla 2.</b> Criterios de Dubois para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer probable.	62
<b>Tabla 3.</b> Diferencias básicas entre los criterios de Dubois et al, y el Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) sobre la caracterización del espectro cognitivo y patofisiológico de la demencia causada por la Enfermedad de Alzheimer.	63
<b>Tabla 4.</b> Colocación de los marcadores para la definición de las articulaciones de las extremidades inferiores.	134
<b>Tabla 5.</b> Conjunto de medidas antropométricas utilizadas para la definición de los centros articulares.	135
<b>Tabla 6.</b> Subdivisión funcional del ciclo de la marcha humana.	154
<b>Tabla 7.</b> Variables espaciotemporales extraídas de la marcha de los sujetos y sus unidades de medida.	156
<b>Tabla 8.</b> Conjunto de variables cinemáticas articulares extraídas de los ciclos de marcha de los sujetos	158
<b>Tabla 9.</b> Características de los grupos control, DCL y EAL.	193
<b>Tabla 10-a.</b> Descripción de la muestra DCL y EAL.	195
<b>Tabla 10-b.</b> Descripción de la muestra DCL y EAL (II).	196
<b>Tabla 11.</b> Resultados de las variables espaciotemporales del grupo GC.	201
<b>Tabla 12.</b> Resultados de las variables espaciotemporales del grupo DCL.	201
<b>Tabla 13.</b> Resultados de las variables espaciotemporales del grupo EAL.	202
<b>Tabla 14.</b> Resultados de las variables cinemáticas articulares del grupo GC.	203
<b>Tabla 15.</b> Resultados de las variables cinemáticas articulares del grupo de DCL.	204

<b>Tabla 16.</b> Resultados de las variables cinemáticas articulares del grupo EAL	205
<b>Tabla 17.</b> Clasificación de los sujetos en base a la PE, la IRR y la velocidad normalizada de marcha mediante Random Forest.	252
<b>Tabla 18.</b> Valores del cálculo del área bajo la curva ROC de los Random Forests que mejor clasificaron los grupos de participantes en base a sus variables cinemáticas y espaciotemporales de marcha.	257
<b>Tabla 19.</b> Resultados de la correlación entre las variables europsicológicas y los valores cinemáticos articulares y espaciotemporales en los grupos DCL y EAL mediante Random Forest.	285
<b>Tabla 20-a.</b> Resumen de los parámetros cinemáticos articulares alterados en los grupos con declive cognitivo sin influencia de la velocidad de marcha.	288
<b>Tabla 20-b.</b> Resumen de los cambios en los parámetros cinemáticos articulares de los grupos GC, DCL y EAL ante la influencia del aumento de la velocidad.	289

**MATERIAL SUPLEMENTARIO**

<b>MS-Tabla 1.</b> Resumen de las principales publicaciones transversales y longitudinales sobre evaluación de la marcha en pacientes con DCL y EAL.	393
<b>MS-Tabla 2.</b> Descripción de la muestra de los sujetos control.	412
<b>MS-Tabla 3-a.</b> Descripción de la muestra de pacientes con DCL (I).	416
<b>MS-Tabla 3-b.</b> Descripción de la muestra del grupo DCL (II).	417
<b>MS-Tabla 3-c.</b> Descripción de las alteraciones neuroestructurales y neurofuncionales del grupo DCL.	418
<b>MS-Tabla 4-a.</b> Descripción de la muestra de pacientes con EAL (I).	419
<b>MS-Tabla 4-b.</b> Descripción de la muestra de pacientes con EAL (II).	420
<b>MS-Tabla 4-c.</b> Descripción de las alteraciones neuroestructurales y neurofuncionales del grupo EAL.	421
<b>MS-Tabla 5-a.</b> Puntuaciones directas obtenidas de la exploración neuropsicológica del grupo DCL.	422
<b>MS-Tabla 5-b.</b> Registro de las variables de la entrevista neuropsicológica corregidas en base a edad y nivel educativo del grupo DCL.	423
<b>MS-Tabla 6-a.</b> Puntuaciones directas obtenidas de la exploración neuropsicológica del grupo EAL.	424
<b>MS-Tabla 6-b.</b> Registro de las variables de la entrevista neuropsicológica corregidas en base a edad y nivel educativo del grupo EAL.	425
<b>MS- Figura 1-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 28) entre el GC y todo el conjunto de pacientes con declive cognitivo (DCL+EAL) basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	426
<b>MS- Figura 2-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 28) entre el GC y el grupo de pacientes con DCL basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	428

<b>MS- Figura 3-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 28) entre el GC y el grupo de pacientes con EAL basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	430
<b>MS- Figura 4-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 28) entre los grupos de pacientes con DCL y EAL basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	432
<b>MS- Figura 5-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 14) entre el GC y todo el conjunto de pacientes con declive cognitivo (DCL+ EAL) basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	434
<b>MS- Figura 6-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 14) entre el GC y el grupo de pacientes con DCL basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	436
<b>MS- Figura 7-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 14) entre el GC y el grupo de pacientes con EAL basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	438
<b>MS- Figura 8-a y b.</b> Discriminación mediante Random Forest (mtry 14) entre los grupos de pacientes con DCL y EAL basada en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha.	440

## PREVIO

El interés y la motivación para la presente tesis nacieron después de un proceso de aprendizaje y mejora profesional que ha reunido diferentes factores fundamentales encajados temporalmente de manera inmejorable. Durante la formación de grado siempre me mostré muy interesado por la patología de carácter neurológico y la neurociencia, y tras mi formación básica como fisioterapeuta, tuve la oportunidad de disfrutar de una beca de especialización para entrar a formar parte del grupo de investigación MOVUAM. Este grupo de investigación se hallaba recientemente establecido, y reunía a una serie de científicos y clínicos en un proyecto de investigación financiado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETES PI05/90123) dirigido científicamente por la Dra. Estrella Rausell, la que también fuese mi profesora durante los estudios de grado y que me ha guiado paso a paso en este reto tan motivador como es la realización de una tesis doctoral. Este proyecto FIS tuvo como objetivo valorar la efectividad de diferentes tratamientos en la parálisis cerebral infantil, utilizando herramientas instrumentales de análisis de movimiento para objetivar los cambios en la marcha de estos pacientes y correlacionarlos con otras variables clínicas y funcionales. Durante este tiempo realicé diferentes formaciones en Neurociencia y metodología científica, y disfruté además de varias estancias nacionales e internacionales en laboratorios de análisis de movimiento de alto nivel. También pude profundizar en la comprensión del movimiento humano y en las complejas herramientas de análisis y grabación de datos que empleábamos, siempre de la mano de este experimentado equipo multidisciplinar. A este proyecto le siguieron otros de gran interés en diferentes patologías, como la paraparesia espástica hereditaria y la esclerosis múltiple primaria progresiva, entre otras.



El proyecto de investigación que ha permitido el desarrollo de esta tesis surgió en el año 2013 con motivo de la experiencia acumulada por el grupo MOVUAM en análisis del movimiento humano y con la intención de conocer cómo podría afectarse la marcha en pacientes con un deterioro cognitivo. El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una entidad clínica que cursa con fallos de memoria o de otros dominios cognitivos sin que exista una alteración destacable de las rutinas diarias. La investigación activa de más de dos décadas señala al DCL como un síndrome complejo que presenta dificultades para su delimitación como un constructo transitivo fehaciente entre el envejecimiento fisiológico y las fases tempranas de la demencia. Pese a ello, diferentes estudios han reportado mayores índices de conversión a demencia en pacientes con DCL respecto de sujetos de características similares sin dicho diagnóstico.

Ante la ausencia de un tratamiento eficaz de la demencia y del gran impacto económico que esta supone en la sociedad, las iniciativas desarrolladas en torno al concepto del DCL se muestran esenciales para caracterizar todas las posibles alteraciones que se encuentran en las fases iniciales del cambio cognitivo e identificar a los sujetos en riesgo de evolucionar hacia un cuadro definitivo de demencia, a fin de desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas precoces.

Para conseguir este objetivo, se han hecho estudios proponiendo diferentes marcadores con la intención de identificar las fases tempranas de la demencia o detectar individuos en riesgo de padecerla. Las metodologías más extendidas se basan en la obtención de pruebas a través del análisis de marcadores biológicos extraídos del líquido cefalorraquídeo, marcadores moleculares o mediante diferentes pruebas de neuroimagen. Pese a que estas tecnologías han permitido caracterizar parcialmente la fisiopatología asociada a la demencia, y más concretamente a la Enfermedad de

Alzheimer (EA), plantean algunos problemas. El alto coste del equipamiento empleado, o el riesgo derivado de la acción invasiva de extracción de alguno de estos biomarcadores hacen difícil la generalización de su uso e impide su implementación en el ámbito clínico.

La alteración de la marcha, cuestión en la que acumulamos nuestra experiencia como grupo de investigación, se ha propuesto también como un marcador que podría distinguir a pacientes con DCL dentro del proceso de conversión hacia la demencia y la EA. Los trastornos en la habilidad de la marcha se asocian con una variedad de resultados adversos de salud en envejecimiento y parecen relacionarse con el deterioro de la actividad física y del declive cognitivo, pudiendo ser considerados como un factor de riesgo de padecer DCL y demencia, y podrían representar la adaptación a la lesión neurológica. Sin embargo, la mayoría de los trabajos publicados se han basado inicialmente en la observación directa de la marcha para la definición de sus alteraciones. El análisis computarizado de la marcha ha irrumpido desde hace más de dos décadas como una herramienta de interés para la definición de los cambios en diferentes propiedades cinemáticas, cinéticas y temporales de la forma de caminar de personas con diferentes grados de alteración cognitiva, pudiendo mejorar la detección sutil de estos trastornos en sus fases iniciales. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados hasta ahora se basan en el análisis y comparación de variables cinemáticas aisladas que no representan la marcha como el fenómeno complejo que realmente es. Por otro lado, las recientemente implementadas técnicas de minería de datos permiten el manejo de grandes cantidades de variables y el análisis de sus interrelaciones, y facilitan la obtención de patrones más "holísticos" que pueden ser clasificados y correlacionados con las pruebas clínicas con una capacidad de definición por encima de la aportada por la estadística convencional.

Todo este contexto justificó el inicio y desarrollo de este proyecto de investigación en 2013. El camino ha sido largo, pues el reclutamiento de pacientes controlados no ha sido fácil. Se intentó primero en el proyecto Vallecas de la Fundación CIEN, y tras casi dos largos años de consultas y presentaciones la dirección del estudio decidió no incluir nuestras pruebas en su cohorte, principalmente por no sobrecargar a sus pacientes con demasiados tests. Aun así, reconocieron la calidad de nuestra propuesta. Finalmente conseguimos cerrar un convenio con la consulta de Demencia del Hospital Universitario Infanta Sofía, con una propuesta que obtuvo el IX premio al mejor proyecto de investigación ofrecido por el Ilustre Colegio de Fisioterapeutas de la Comunidad de Madrid (ICPFM-IX-2013), con cuya dotación económica ha podido asegurarse el desplazamiento de los pacientes al laboratorio de Análisis de Movimiento de manera cómoda, dando una cobertura parcial a este trabajo. La sinergia establecida entre el Hospital Infanta Sofía, centro clínico que ha reclutado y diagnosticado a todos los pacientes que voluntariamente han participado en este trabajo, y la Universidad Autónoma de Madrid y la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE, que han ofrecido el marco académico, técnico y los recursos humanos para mi formación, junto a la tutela de la Dra. Rausell y el muy apreciado apoyo de mi codirector, el Dr. David Gómez Andrés, así como los Dres. Dña. Irene Pulido Valdeolivas y D. Massimiliano Zanin han sido imprescindibles para el buen desarrollo de este proyecto y trabajo de tesis.



## INTRODUCCIÓN

## **1. HISTORIA, EVOLUCIÓN Y PROPUESTAS ALTERNATIVAS DENTRO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE, EL ESPECTRO DE LA DEMENCIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

### **1.1. El Deterioro Cognitivo Leve según los criterios de Petersen.**

A lo largo de la historia reciente se han dado múltiples denominaciones para hacer referencia a los primeros signos de deterioro cognitivo en el adulto mayor y en el anciano, especialmente en lo referente a los fallos de la memoria u olvidos ocasionales. En 1962, Kral se refirió a la dificultad de recordar detalles de un hecho, la fecha o el lugar concreto denominándolo como el "olvido benigno del envejecimiento" (KRAL, 1962). Otras terminologías similares incluyeron el "deterioro de la memoria asociada a la edad", estado caracterizado por el deterioro subjetivo de memoria con un rendimiento de una desviación típica por debajo de adultos jóvenes, pero con un estado cognitivo general normal (Crook et al., 1986). En 1989, Blackford y la Rue diferenciaron dos categorías dentro del deterioro de memoria asociado a la edad: el "deterioro de memoria consistente con la edad", y el "olvido asociado con la senectud". En la segunda categoría, el 50% de los test administrados debían haber obtenido entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de un grupo normativo de edad similar, mientras que en la primera el detrimento no alcanzaría este límite, lo que indicaría que su alteración cognitiva podría deberse al proceso de envejecimiento normal (Blackford & La Rue, 1989). En 1994, Levy et al (Levy, 1994), revisaron el constructo de "deterioro cognitivo asociado a la edad" y propusieron ampliar el examen de la alteración cognitiva a otras funciones no únicamente relacionadas con la pérdida de memoria, tales como cambios en las capacidades de aprendizaje, atención, lenguaje o habilidades visuo-constructivas, que debían ser confirmadas por un informador fiable. En 1997, Graham y sus colaboradores del Canadian Study of Health and

Aging desarrollaron el término "deterioro cognitivo no-demencia" para describir a sujetos que presentaban alteraciones de una o dos desviaciones típicas respecto de sus pares en el test modificado del Mini Mental State Examination (MMSE: test que explora la orientación espacial y temporal, la memoria, el lenguaje, las habilidades visuo-espaciales y la atención, entre otras), pero que no cumplían el punto mínimo de corte para el diagnóstico de demencia. En este trabajo, los investigadores concluyeron que el grupo de sujetos aquejados de "deterioro cognitivo no-demencia", se asociaba con un importante riesgo de discapacidad funcional e institucionalización, es decir, de ser internados en centros como clínicas especializadas o residencias. Además, este grupo diagnóstico presentó una prevalencia total superior al conjunto de personas diagnosticadas de demencia en el total de las regiones estudiadas (Graham et al., 1997).

El término Deterioro Cognitivo Leve (DCL), fue introducido en la literatura por Reisberg en 1988. Se definía como el estadio 3 dentro de una escala global de deterioro cognitivo (Global Deterioration Scale) (Reisberg & Ferris, 1988), y se caracterizaba por el incremento de olvidos, una ligera dificultad de concentración, detrimento de las actividades laborales y dificultades en la memoria semántica (búsqueda de palabras adecuadas durante una conversación), siempre notificadas por una persona cercana. Este estado podía preceder hasta en siete años al desarrollo definitivo de demencia.

Sin embargo, sería el grupo liderado por Petersen el que, en 1999, realizase la caracterización del DCL que perdura en la actualidad (Petersen et al., 1999). En su estudio de envejecimiento realizado en la Clínica Mayo de los EE. UU se monitorizó a personas mayores que demostraron problemas leves de memoria, pero que no cumplían criterios para el diagnóstico de

demencia. En un inicio, los criterios de la Clínica Mayo se centraron de forma específica en la alteración mnésica, debido a su relación con las posibles fases iniciales de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Además, no debían existir daños en otras funciones cognitivas, y las actividades de la vida diaria (AVDs) debían permanecer intactas.

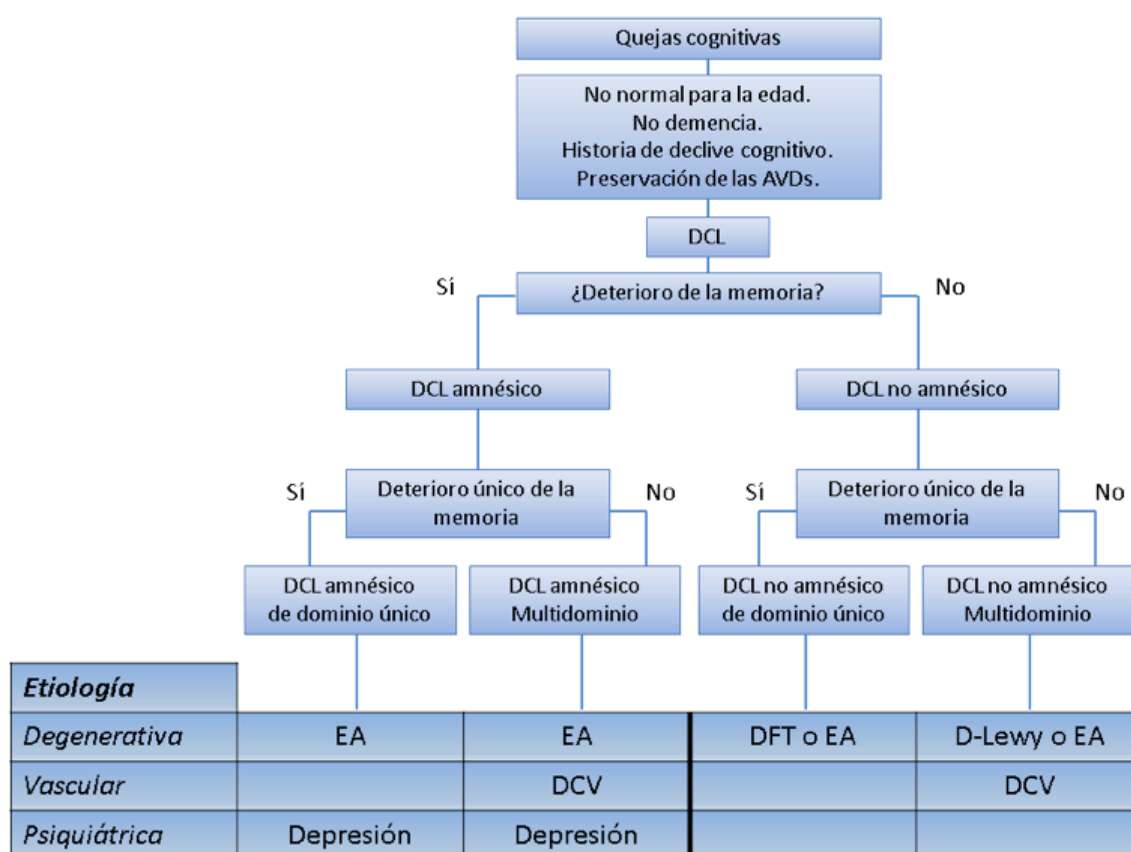
A partir de este nuevo concepto, el DCL pretende diferenciarse del estado de envejecimiento fisiológico y relacionarse con la EA, lo que ha merecido casi dos décadas de atención en el ámbito clínico y de la investigación (Petersen, 2000; Petersen et al., 2014). De esta forma, el DCL es definido como un estado, o espectro de estados, entre la cognición normal y la demencia, caracterizado por cambios no explicables por la edad, el nivel educativo o la presencia de comorbilidades, que sostiene la hipótesis del continuo cognitivo, o continuum, representando al DCL como un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la EA (Petersen, 2003).

## **1.2. Actualización del grupo internacional de expertos en Deterioro Cognitivo Leve de Estocolmo del año 2004**

Con los años surgió un debate en torno al constructo de DCL, que, pese a ser acogido con un gran interés internacional, fue controvertido en relación a algunos de sus supuestos. En 2004, un grupo internacional de expertos en DCL llevó a cabo en Estocolmo un simposio clave sobre este tema con dos objetivos fundamentales: a) ampliar la clasificación más allá de los trastornos mnésicos; b) asumir que el DCL puede ser la resultante de diferentes etiologías, no exclusivamente de la EA. La Figura 1 representa el resultado de este simposio (Winblad et al., 2004).

Después del esfuerzo de este panel de expertos, el DCL quedó re-definido como un síndrome complejo con diferentes subcategorías de alteración

cognitiva, si bien el déficit de la memoria seguiría siendo muy importante en el diagrama clasificatorio de decisión diagnóstica. Por otro lado, pese a que la presentación de DCL amnésico se propuso inicialmente como la fase temprana identificativa de la EA, se han incluido posteriormente otros fenotipos por su potencial para desarrollar este tipo de demencia, como la afasia logopélica o la atrofia cortical posterior (Portet et al., 2006; Albert et al., 2011). Los criterios absolutos de correspondencia exclusiva de deterioro en la memoria y la conservación total de las AVDs se habían demostrado excesivamente restrictivos en los criterios iniciales de la Clínica Mayo, y necesitaron ser ampliados con posterioridad para reflejar la casuística del ámbito clínico (Manly et al., 2005; Palmer, Backman, Winblad, & Fratiglioni, 2008)



**Figura 1.** Diagrama clasificatorio del Deterioro Cognitivo Leve propuesto por el grupo de expertos en DCL de Estocolmo de 2004. Adaptado de (Winblad et al., 2004; Petersen, 2016). Abrev: DV: Demencia Cerebrovascular; DFT: Demencia Frontotemporal; DCL: Deterioro Cognitivo Leve; EA: Enfermedad de Alzheimer.



Los criterios de DCL han sufrido desde entonces revisiones posteriores, siendo la más reciente la realizada por el propio Petersen en 2016 (Petersen, 2016), donde se apoya la idea de que, pese a la incertidumbre existente, el DCL es una entidad clínica importante de identificar para que los clínicos puedan conocer sus características y aconsejar a los pacientes consecuentemente. Por otro lado, esta reciente revisión asume que el DCL sigue siendo un área de investigación muy activa, destacando distintos ensayos clínicos que pretenden desarrollar tratamientos eficaces en estos grupos de pacientes.

### **1.3. Criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association).**

La búsqueda activa de las posibles fases iniciales de la demencia, en especial de la EA, ha propiciado la aparición de una terminología y clasificación en constante evolución. En muchos casos, estas definiciones se refieren a constructos similares, solapándose entre sí, con puntos en común o divergentes dentro del rango de DCL propuesto por Petersen.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA, de sus siglas en Ingles: American Psychiatry Association) desarrolló en 2013 la 5ª edición de su Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013), que incluye una fase previa a la demencia que denomina Trastorno Neurocognitivo Menor (TNm). Similar a los criterios expuestos anteriormente, un TNm se fundamenta en que las dificultades cognitivas no deben de influir en la capacidad de la persona para efectuar sus actividades cotidianas. En caso de que estas se hallaran afectadas, se denominaría como un Trastorno Neurocognitivo Mayor (TNM), termino relativo a la demencia que desapareció propiamente de esta última edición del manual.

La clasificación del DSM-5 añade algunas características que permiten subclasificar las presentaciones clínicas atendiendo a la etiopatogenia, englobando el deterioro producido por cualquier causa y rango de edad, tales como un traumatismo craneoencefálico o el deterioro producido debido a cuadros epilépticos o consumo de sustancias como el alcohol. Los criterios para determinar el deterioro aún siguen siendo la observación clínica comportamental y cognitiva, aunque los biomarcadores pueden incorporarse al proceso de decisión clínica, asumiendo que actualmente se utilizan principalmente en el ámbito de la investigación. De esta forma, el DSM-5 contempla el TNm debido a la patología de la EA. Los cambios fundamentales en los criterios de caracterización del DCL entre los constructos iniciales hasta el propuesto por la APA pueden verse en la Tabla 1.

	(Petersen et al., 1999)	Grupo de Expertos en DCL. Estocolmo 2004.	American Psychiatric Association DSM-5 (2013)
<b>Cambios principales en los criterios</b>	Criterios Iniciales	Diferenciación de subtipos de DCL: 1) afectación mnésica o no mnésica; 2) afectación de dominio cognitivo único o de varios dominios cognitivos	Inclusión del término «trastorno neurocognitivo menor y mayor». Abarca diversas etiologías, sin edad mínima de presentación.
<b>Quejas cognitivas subjetivas</b>	Pérdida de memoria reciente	Quejas subjetivas de memoria reportadas por un informador fiable	Preocupación respecto a un cambio cognitivo del paciente, su familia, o la observación clínica.
<b>Funciones alteradas/ punto de corte</b>	Disminución objetiva de la memoria de 1,5 DE, ajustada a la edad y nivel educativo. Función cognitiva general conservada.	Alteraciones objetivas en pruebas cognitivas y/o evidencias de deterioro en el tiempo, medido por pruebas neuropsicológicas. DE >1,5 respecto de la media normal.	Alteraciones en uno o 2 dominios cognitivos en un rango entre 1 y 2 DE de la media
<b>Actividades de la vida diaria</b>	Preservadas	Preservadas o mínimamente afectadas	Preservación de las AVDs básicas e Instrumentales (observar posibles actitudes compensatorias para las AVD instrumentales)
<b>Criterios de demencia</b>	Ausencia de criterios diagnósticos para la demencia		

**Tabla 1.** Diferencias en los criterios de caracterización del DCL según la propuesta inicial de Petersen (Petersen et al., 1999), la revisión del Grupo de Expertos en DCL de Estocolmo de 2004 (Winblad et al., 2004), y la propuesta por la American Psychiatric Association APA, DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

## **1.4. El Deterioro Cognitivo Leve dentro del espectro clínico de la Enfermedad de Alzheimer**

### **1.4.1. Criterios del Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA)**

En 2011, el National Institute on Aging (NIA) y la Alzheimer's Association de EE.UU establecieron unos grupos de trabajo para desarrollar criterios exhaustivos de clasificación y diagnóstico dentro del espectro o "zona gris" relacionado con la EA, que incluyeron la definición tanto de las fases presintomáticas como de las de deterioro leve (Albert et al., 2011; Jack et al., 2011; McKhann, G. M. et al., 2011; Sperling et al., 2011). En realidad, la iniciativa del grupo de McKhann planteó una revisión de los criterios de la NINCDS-ADRDA de 1984 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association – hoy Alzheimer's Association). Los criterios NINCDS-ADRDA iniciales restringían el diagnóstico de la EA a individuos que presentaban la patología clínica de la enfermedad, considerando inseparable la perturbación cognitiva de los cambios anatomopatológicos cerebrales, y sin contemplar el concepto de DCL, que sería descrito posteriormente (McKhann, G. et al., 1984).

En la actualización de 2011 de la NIA-AA, se plantea la diferenciación de dos estadios en la EA: un primer estadio preclínico asintomático, donde las alteraciones patológicas se acumulan sin producir signos ni síntomas apreciables; y un segundo estadio sintomático, que abarcaría desde la aparición de las primeras quejas cognitivas hasta las fases más avanzadas de la demencia (McKhann, G. M. et al., 2011). La NIA-AA adoptó además los criterios relativos al DCL solapándolos a los descritos por Petersen (Petersen, 2003).

Las características clínicas centrales propuestas para el diagnóstico de DCL incluirían: la evidencia de cambios cognitivos en comparación con un nivel anterior de funcionamiento, siempre evidenciados a través de test formales; alteraciones en una o más de las funciones cognitivas, permitiendo el reconocimiento de las presentaciones atípicas de la EA; y alteraciones sutiles en las AVDs y actividades laborales, que no requieren de asistencia por terceros en ningún caso. También se añadió el empleo de biomarcadores con la intención de discriminar la etiología y la patofisiología subyacente en los casos de DCL producidos por EA (Albert et al., 2011).

La NIA-AA de 2011 (Sperling et al., 2011) recogió también la posibilidad de diferenciar una "EA preclínica", para su empleo exclusivo en investigación, en individuos asintomáticos con biomarcadores positivos que podrían o no desarrollar demencia con el tiempo. Su hipótesis fundamental planteaba la existencia de tres estadios evolutivos preclínicos dentro de la EA. El estadio 1 estaría conformado por aquellos individuos asintomáticos con evidencia de biomarcadores de amiloidosis cerebral, el estadio 2 añade la presencia de biomarcadores de disfunción sináptica o neurodegeneración, y en el paso previo a la EA o estadio 3, se combinaría la evidencia de neurodegeneración, disfunción sináptica y amiloidosis con la presencia de un declive cognitivo sutil.

Recientemente, la NIA-AA ha realizado una revisión de sus criterios de 2011 pero únicamente en lo referente al ámbito de la investigación (Jack et al., 2018). El propósito de este estudio ha sido delinear un marco de trabajo que pueda ser aceptado por los distintos grupos de investigación en sus respectivos objetivos y ámbitos de trabajo. Según los autores, la mayor motivación para realizar esta actualización ha sido la evolución creciente sobre la investigación en biomarcadores asociados al progreso cognitivo

durante el envejecimiento, con la intención de la detección precoz de la EA. Una de las diferencias más interesantes es que se formaliza el concepto de la EA como un continuum, y no como tres entidades relacionadas como ocurría en su definición de 2011.

Adicionalmente, planteó una subclasificación basada en la presencia combinada de estos marcadores: a) individuos cognitivamente sanos y sin presencia de biomarcadores positivos; b) aquellos que se hallarían en el continuum de la EA con presencia de marcadores amiloides, de proteína tau y neurodegeneración; 3) aquellos con biomarcadores amiloides normales, pero con marcadores positivos de tau, de neurodegeneración, o ambos.

Por lo tanto, un individuo con un biomarcador positivo para A $\beta$ , pero no para tau, se clasificaría como un "cambio patológico de EA", pero solo aquellos con todos los biomarcadores serían considerados dentro del continuum de la EA. Así, el grupo de biomarcadores asociados a la neurodegeneración proporciona información del estadio patológico de factores asociados con el desarrollo de la EA o el empeoramiento de los síntomas. Este sistema no implica un orden específico de la aparición de la fisiopatología ni de la causalidad entre los diferentes fenómenos, sino que pretende ser un sistema de agrupamiento, clasificando a los participantes en base a sus perfiles de biomarcadores.

Una diferencia interesante entre los criterios de 2011 (Albert et al., 2011) y los actuales (Jack et al., 2018), es que la guía inicial consideraba incluir únicamente a aquellos individuos sin deterioro cognitivo si presentaban biomarcadores anormales de amiloide (EA preclínica). En contraste, en esta segunda actualización pueden incluirse a individuos sin presencia de

biomarcadores, es decir, que se podrían realizar estudios en sujetos sanos con la intención de detectar potenciales marcadores de alteración durante el proceso de seguimiento/envejecimiento, y captar dichos cambios antes de que se produzca el deterioro cognitivo. Este supuesto solo es aplicable en el marco de la investigación

En este marco de trabajo para la investigación de la NIA-AA (Jack et al., 2018), el diagnóstico de DCL puede basarse únicamente en el juicio clínico o en el resultado de los test cognitivos. Además, se abre la puerta y se anima a la exploración de cualquier clase de biomarcador más allá de los tradicionalmente destacados para la EA en cualquiera de sus fases de desarrollo, especialmente en las fases preclínicas.

#### **1.4.2. Criterios del grupo de Dubois**

El grupo liderado por Dubois (Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2010), ha establecido paralelamente criterios donde también considera los estados sintomáticos leves para el diagnóstico de la EA, denominando a esta fase como EA prodrómica. Esta nueva clasificación difiere de la definida para DCL por Petersen (Petersen et al., 1999) ya que, según estos criterios, el empleo del término DCL debe reservarse a los pacientes en los que el deterioro incipiente no puede atribuirse a una EA (por la ausencia de biomarcadores o de déficit específico de memoria episódica). Pueden consultarse los criterios de Dubois para la EA probable en la Tabla 2.

## Criterios diagnósticos para la EA probable: criterio A más al menos uno de B, C, D o E.

### Criterio principal

A. Presencia de un trastorno de memoria episódica inicial y significativo que incluya las siguientes características:

1. Pérdida de memoria progresiva y gradual durante al menos seis meses comunicada por el paciente o un informador fiable.
2. Objetivar mediante pruebas neuropsicológicas la pérdida de memoria episódica, no mejorada por claves.
3. El defecto de memoria episódica puede ser aislado o asociarse a otras alteraciones cognitivas.

### Características adicionales

B. Presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial, pérdida de volumen del hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal evidenciada por resonancia magnética utilizando medidas visuales directas o volumetría.

C. Alteraciones de biomarcadores en LCR: disminución exclusiva o combinada de A $\beta$ 42 con aumento de la concentración de tau total o tau fosforilada + otros posibles marcadores futuros.

D. Alteraciones características en neuroimagen funcional con PET-TAC: hipometabolismo de glucosa bilateral en regiones temporales y parietales.

Otras alteraciones con radioligandos (B de Pittsburgh (PIB) o el FDDNP).

E. Evidencia de una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado.

**Tabla 2.** Criterios de Dubois para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer probable. (Dubois et al., 2007).

Independientemente de la terminología, lo más relevante en la EA prodrómica sigue siendo la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica, aislada o asociada con otras alteraciones cognitivas, que debe ser objetivada mediante los resultados de test neuropsicológicos. Sin embargo, la aparición de los primeros síntomas cognitivos debe coexistir con la positividad de los resultados obtenidos de biomarcadores propios de la EA. Las principales diferencias entre los criterios NIA-AA y de los criterios



del grupo de Dubois sobre la caracterización del espectro cognitivo y patofisiológico de la EA pueden consultarse en la Tabla 3.

	Dubois et al.	NIA AA
Alteración de la memoria	Si	No de forma exclusiva
La EA precede a la demencia	Si	Si
Puede existir EA asintomática	Si	Si
El DCL es un paso previo a la EA	No	Si
Presentaciones atípicas de EA	Si	No
Exige el uso de biomarcadores	Si	No
Se diferencian biomarcadores de amiloidosis y neurodegeneración	No	Si
Se diferencian biomarcadores patofisiológicos y topográficos (anatómicos)	Si	No
Aparición ordenada de biomarcadores	Si	No

**Tabla 3.** Diferencias básicas entre los criterios de Dubois (Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014) y el Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) sobre la caracterización del espectro cognitivo y patofisiológico de la demencia causada por la Enfermedad de Alzheimer (McKhann, G. M. et al., 2011).

Cuando la alteración cognitiva progresa, se avanzaría en la fase de demencia causada por la EA. Si las manifestaciones clínicas son las clásicas estaríamos ante una EA típica; o ante una EA atípica si en la clínica se aprecia afasia progresiva no fluente, afasia logopénica, variante frontal de EA y una atrofia cortical posterior; o ante una EA mixta si hay coexistencia de las dos anteriores (Dubois et al., 2014).

### 1.4.3. Estados presintomáticos de la Enfermedad de Alzheimer

Al igual que la NIA-AA (Sperling et al., 2011), Dubois (Dubois et al., 2016) establece que la EA tiene unos estados presintomáticos que comprenden desde el inicio de los cambios cerebrales hasta los primeros cambios cognitivos. El primer estadio sería el asintomático a riesgo de EA, en el que la presencia de amiloidosis cerebral o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) podría ser detectado mediante el análisis del acúmulo de proteína tau y  $\beta$ -amiloide. La EA presintomática la padecerían individuos que van a desarrollar EA por tener una mutación autosómica dominante, pero que aún no muestran síntomas. Una limitación importante es que las formas familiares de EA representan una fracción mínima de los casos de EA, y presentan diferencias importantes en la progresión, expresión y patofisiología del cuadro clínico, incluyendo una edad temprana de aparición (Bateman et al., 2012).

En una reciente revisión sistemática se han identificado los problemas relativos a la definición de estas fases preclínicas en diferentes cohortes de sujetos (Epelbaum et al., 2017). Este trabajo evidencia una falta de consenso sobre cómo definir tanto el cambio leve del estado cognitivo como el estado de cognición normal, o un declive cognitivo de forma fehaciente. También se pretende clarificar cuáles de entre los biomarcadores actualmente disponibles podrían identificar la fisiopatología de la EA "in vivo", ya que actualmente no existe un consenso sobre cuál es la patofisiología de esta enfermedad, ni la estandarización de la evaluación neuropsicológica o evaluación de biomarcadores de las fases preclínicas (Khachaturian, Mesulam, Mohs, & Khachaturian, 2016).

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE

Tal y como se ha expresado anteriormente, el DCL puede ser considerado como un estado de declive cognitivo previo a la demencia, y, pese a que no todos los pacientes con DCL sufren conversión a fases más avanzadas de deterioro cognitivo, se trata de una entidad de interés debido a que esta condición clínica está asociada con un mayor riesgo de morbimortalidad (Reisberg et al., 2008; Petersen et al., 2014).

Pese a ser considerado una entidad situada entre la cognición normal y la demencia leve, los intentos de establecer la epidemiología de este síndrome han sido complejos debido a las diferentes definiciones operativas dadas (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Petersen et al., 2014; Lopez-Anton et al., 2015). Como resultado, los datos de prevalencia, incidencia (Trittschuh et al., 2011; Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012), y las tasas calculadas de conversión desde el DCL a demencia (Bruscoli & Lovestone, 2004; Farias, Mungas, Reed, Harvey, & DeCarli, 2009), son discrepantes entre los diferentes estudios epidemiológicos.

Las causas que pueden ser consideradas como fuente de la diversidad incluyen la amplitud del concepto de DCL, (amnésico o no amnésico, simple o multidominio, ver Figura 1), así como la estrategia de la recogida de datos, o a las diferencias en el criterio para diagnosticar el trastorno cognitivo de forma objetiva (Kochan et al., 2010). También se ha mostrado relevante la influencia de la aplicación de los criterios diagnósticos de forma retrospectiva frente a un diseño prospectivo. A este respecto, el establecimiento de criterios previamente al reclutamiento de los sujetos con DCL parece mejorar la fiabilidad y validez de los resultados epidemiológicos obtenidos (Petersen, 2016). Algunos estudios muestran

que la definición de DCL afecta tanto a la prevalencia como al riesgo de conversión a demencia (Ganguli, Dodge, Shen, & DeKosky, 2004; Manly et al., 2008), aunque se ha detectado que podría afectar únicamente a la prevalencia y no al riesgo de padecer demencia en el futuro (Fisk, Merry, & Rockwood, 2003).

## **2.1. Prevalencia e incidencia de DCL**

Se han realizado numerosos estudios internacionales que tienden a estimar el rango de prevalencia general del DCL entre un 12% y un 18% en personas mayores de 60 años de edad (Larrieu et al., 2002; Lopez et al., 2003; Busse, Hensel, Guhne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006; Di Carlo et al., 2007; Manly et al., 2008; Ganguli et al., 2010), aunque algunos estudios llegan a calcular hasta un 42% (Ward et al., 2012).

El estudio colaborativo COSMIC (Cohort Studies of Memory in an International Consortium) (Sachdev et al., 2015) llevó a cabo una revisión de 11 trabajos sobre la prevalencia del DCL a nivel internacional. Tras aplicar unos estrictos criterios de armonización entre los distintos estudios, reflejó una prevalencia general del 5,9 %, incrementándose ésta con la edad: 4,5% en personas de entre 60-69 años; 5,8 % en personas de entre 70 y 79 años; y 7,1% en personas de entre 80 y 89 años de edad. Los autores reflejaron que la prevalencia aumentaba de forma significativa dependiendo de los criterios empleados para considerar el DCL, llegando a ser del 12% en el caso de utilizar la puntuación en el test Mini Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) en un rango de 24-27 puntos; o de 8,5% si se utilizaba una puntuación en el test Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Coben, & Martin, 1982) de 0,5 puntos. El efecto de la edad en la percepción subjetiva de pérdida de la memoria, de la independencia funcional y el deterioro cognitivo objetivable, reflejaron un

incremento de la prevalencia de entre un 26,4% en el rango de 60-69 años, hasta un 30,7%, en pacientes de 70-79 años, llegando al 37% en el rango de 80-89 años de edad.

En el caso de la prevalencia por subtipos de DCL, los autores calcularon una prevalencia del 2% en el caso del DCL amnésico, sin diferencias importantes a través de la edad o el sexo de los sujetos, y del 3,9% para el caso del DCL no amnésico, que fue mayor para el caso de hombres de entre 70-79 años de edad. Esta relación 2:1 a favor del DCL no amnésico es consistente con los hallazgos de algunos trabajos previos (Luck, Luppá et al., 2010; Luck, Riedel-Heller et al., 2010), pese a existir datos discrepantes (Petersen et al., 2009).

Se ha postulado que esta mayor prevalencia de DCL no amnésico puede ser debida a que es una condición más heterogénea e inestable que el DCL de tipo amnésico. Su menor tasa de conversión a demencia y su reversión más frecuente a estados de cognición normal después de un período de seguimiento, pueden ser alguna de las razones para esta afirmación (Fischer et al., 2007; Teng, Tingus, Lu, & Cummings, 2009; Roberts et al., 2014).

Los rangos medios de incidencia también varían dependiendo del criterio utilizado para discriminar el DCL. Si se utiliza el criterio más expandido del síndrome, los datos muestran una incidencia del 21,5 al 71,3 casos por 1000 personas/año, y de entre 8,5 a 25,9 casos por 1000 personas/año para el DCL amnésico (Ward et al., 2012).

Los datos de prevalencia de DCL en España también muestran un amplio rango de valores. En una muestra representativa de sujetos españoles

obtenida del estudio colaborativo COURAGE (Collaborative Research on Ageing in Europe), Lara et al (Lara et al., 2016), calcularon una prevalencia general del 9,6%, siendo menor en hombres (7,5%) y más elevada en el grupo de edad mayor de 65 años (12%), datos que fueron similares a los de otros estudios realizados en Europa y España (Ravaglia et al., 2008; Lopez-Anton et al., 2015).

Sin embargo, el rango de prevalencia más recientemente estudiado en torno a diferentes definiciones del DCL muestra valores de entre el 4,5% y el 31,8% (Bermejo-Pareja et al., 2016). Este estudio realizado en la cohorte NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain) (Bermejo et al., 2001; Morales et al., 2004; Bermejo-Pareja et al., 2008), mostró heterogeneidad y solapamiento entre los diferentes subgrupos de DCL. Pese a estas dificultades, se calculó una prevalencia para los subgrupos donde el DCL amnésico supuso el 7,6% de los casos; el DCL amnésico multidominio obtuvo un 5,7%; el DCL no amnésico representó el 15,2%, y el DCL no amnésico multidominio un 3,4% de los casos.

## **2.2. Tasa de conversión de Deterioro Cognitivo Leve a demencia y Enfermedad de Alzheimer**

La evolución del cuadro clínico del DCL hacia la demencia muestra datos dispares en torno a diferentes trabajos que han seguido a sujetos durante un tiempo lo suficientemente largo como para progresar en el cambio cognitivo (Unverzagt et al., 2001; Okello et al., 2009; Lopez et al., 2012; Roberts et al., 2012). Los datos ofrecidos por el estudio de envejecimiento de la Clínica Mayo (Roberts et al., 2012), donde se siguió a personas de 70 años o más de edad durante un período de 5 años, mostraron un rango de progresión que osciló entre el 5% y el 6% de casos por año. En un meta-análisis previo de 41 cohortes se estimó que en torno al 35% de los pacientes

diagnosticados de DCL progresaron a EA en un período de seguimiento de 3 años, con un rango de conversión anual de entre el 5% y el 10% (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009).

En una revisión sistemática realizada por Ward et al (Ward, Tardiff, Dye, & Arrighi, 2013), se estimó que el riesgo de conversión a demencia de pacientes con DCL oscila entre el 10,2% y el 33,6% en un año de seguimiento, aumentando de 9,8% a 36,3% en un período de dos años. Este rango de conversión fue variable dependiendo del estado social del sujeto, es decir, si estos se hallaban en un entorno familiar u hogar, o en entornos clínicos. Así, se calculó que entre el 7,5% y el 16,5% de los pacientes con DCL seguidos en centros especializados evolucionaron a EA, frente al rango de entre el 5,4 al 11,5 % de los casos con DCL que residían en sus domicilios.

En España, la tasa de progresión a demencia más elevada en la cohorte NEDICES fue de 71,8 casos por cada 1000 personas/año, dada en el grupo de DCL amnésico multidominio, la mayoría hacia EA. En todos los casos, la progresión a demencia fue mayor independientemente del subgrupo de DCL frente a sus pares cognitivamente sanos, con la excepción del DCL no amnésico multidominio. Según los autores, el elevado valor predictivo negativo en los grupos de DCL sugiere que la ausencia de diagnóstico de DCL parece disminuir el riesgo de padecer demencia. El grupo DCL amnésico multidominio tuvo los mejores valores predictivos de conversión (Bermejo-Pareja et al., 2016).

Por otro lado, en la cohorte ZARADEMP (Zaragoza Dementia Depression Project) (Marcos et al., 2016), se calculó un índice de conversión a demencia superior en los casos diagnosticados de DCL frente a sujetos libres del diagnóstico, independientemente de que se usara el criterio

de Petersen (Petersen, 2004) o el criterio del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Tras un período de 2,5 años de seguimiento en pacientes mayores de 65 años de edad, entre el 5,2% y el 10,6% de los casos de DCL evolucionaron a demencia, siendo similar la proporción en el caso de restringir la conversión únicamente a EA. El porcentaje de casos que convirtieron a demencia aumentó durante el período de seguimiento a 4,5 años, lo que parece consistente con la revisión sistemática citada anteriormente (Ward et al., 2013).

### **2.3. Factores protectores y de riesgo asociados al desarrollo de Deterioro Cognitivo Leve**

#### **2.3.1. Edad, nivel educativo, riesgo genético y comorbilidad**

El estudio de los posibles factores asociados al desarrollo de DCL han merecido diferentes investigaciones durante las últimas dos décadas. En un reciente trabajo (Brookmeyer & Abdalla, 2018), se menciona que el riesgo de progresar hacia EA varía considerablemente con la edad, el estadio clínico (padecer DCL frente a no padecer síntomas cognitivos), o ante la presencia de biomarcadores positivos de amiloidosis. Por ejemplo, se calculó que el riesgo para una mujer de 75 años de edad de padecer EA en un período de diez años, se amplía, desde un 13,8%, en caso de un estado de cognición normal, hasta un 84,7% si este mismo sujeto sufre DCL y además presenta biomarcadores propios de amiloidosis y neurodegeneración. Los autores determinaron que la mayoría de personas en fases de EA preclínica no desarrollaron demencia, posiblemente dado a que estas fases constituyen un largo y variable período, además de la alta mortalidad presente en personas ancianas. Cabe destacar que estos estados transitivos preclínicos dentro de la EA han mostrado no tener sensibilidad suficiente respecto al proceso de amiloidosis y neurodegeneración (Jack et al., 2015).



En diferentes estudios se ha observado que los factores de riesgo más importantes para el DCL son, al igual que en el declive cognitivo y la demencia, tener una edad más avanzada y un nivel de educación más bajo (Luck et al., 2010; Luck et al., 2010; Bature, Guinn, Pang, & Pappas, 2017). Sin embargo, algunos trabajos han asociado un mayor nivel educativo con un mayor riesgo de desarrollo de EA en pacientes con DCL, lo que puede parecer totalmente contradictorio en un inicio y pudo deberse a un sesgo de la población estudiada, de hecho el tamaño final del efecto no demostró ser un factor significativo (Li et al., 2016). La asociación con el sexo femenino es poco concluyente, pese a que algunos trabajos muestran cierta asociación a este respecto (Caracciolo et al., 2008; Roberts et al., 2012).

El DCL no parece tener una base genética fuerte (Caracciolo, Gatz, Xu, Pedersen, & Fratiglioni, 2012), si bien la asociación entre el DCL y el genotipo del alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E (APOE- $\epsilon 4$ ) sí que debe considerarse como tal en la conversión desde el DCL a la EA (Lopez et al., 2003; Tervo et al., 2004; Boyle, Buchman, Wilson, Kelly, & Bennett, 2010; Li et al., 2016). Un reciente meta análisis realizado por los grupos de trabajo del International Genomic Alzheimer Project, realizado en una amplia cohorte de pacientes con EA esporádica de inicio tardío, ha confirmado 20 loci previos de riesgo de EA de inicio tardío y cinco nuevas mutaciones que afectan al riesgo de padecerla (IQCK, ACE, ADAM10, ADAMTS1, and WWOX). Los análisis implican a las vías inmunitarias, al metabolismo de lípidos, a proteínas del proceso de unión de tau y al metabolismo de proteínas precursoras de la proteína amiloide (APP), mostrando que las variantes genéticas que afectan a la APP y al procesamiento de  $A\beta$  estarían asociadas no sólo con la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de inicio temprano, sino también con su inicio tardío. Además, dicho meta análisis encontró

correlaciones genéticas importantes entre la EA de inicio tardío con historia familiar de EA o demencia y el nivel educativo (Kunkle et al., 2019).


La presencia de comorbilidades, tales como el ictus o la cardiopatía, es otra variable ampliamente estudiada (Stephan, Brayne, Savva, Matthews, & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, 2011), aunque algunos de los estudios prospectivos realizados no han mostrado una asociación clara entre estos factores cardiovasculares y el DCL (Solfrizzi et al., 2004; Monastero, Palmer, Qiu, Winblad, & Fratiglioni, 2007; Luck et al., 2010). Así mismo, la relación entre el DCL y la diabetes mellitus muestra también resultados conflictivos, donde algunos estudios transversales sí que han encontrado correlación (Roberts et al., 2008; Atti et al., 2010; Lara et al., 2016), mientras que en diferentes estudios longitudinales no se ha llegado a encontrar una asociación con la incidencia final del DCL (Solfrizzi et al., 2004; Monastero et al., 2007; Xu et al., 2010). Sin embargo, en un meta análisis reciente, Li et al (Li et al., 2016), ha demostrado que la Diabetes Mellitus tipo II supuso un factor de riesgo para la demencia (incluyendo tanto la demencia vascular como la EA) así como de DCL, siendo el único factor predictor independiente de la conversión de DCL a EA de entre los diferentes riesgos vasculares contemplados: hipertensión, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular e hipercolesterolemia, entre otros.

Un factor fuertemente asociado con el DCL es la presencia de síntomas depresivos (Monastero, Mangialasche, Camarda, Ercolani, & Camarda, 2009; Enache, Winblad, & Aarsland, 2011; van der Linde et al., 2013; Bature et al., 2017), especialmente en adultos por debajo de 65 años (Lara et al., 2016). También se han encontrado trastornos del sueño (Yaffe et al., 2011; Dlugaj et al., 2014; Lara et al., 2016), debido probablemente a que éstos causan un impacto general en el procesamiento neuronal y en

el funcionamiento neurocognitivo (Gildner, Liebert, Kowal, Chatterji, & Snodgrass, 2014).

### **2.3.2. Estilo de vida y actividad física**

El impacto de factores relacionados con el estilo de vida y el nivel de actividad física también se han estudiado ampliamente en el DCL. De hecho, parece que tener unos bajos niveles de actividad física se asocia a la probabilidad de padecer DCL (Sofi et al., 2011; Muller, Chan, & Myers, 2017), especialmente en grupos de individuos de edad más avanzada (Lara et al., 2016), y ha sido estudiado como un factor esencial para su prevención (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, & Petersen, 2011; Song, Yu, Li, & Lei, 2018) Se ha sugerido que un estilo de vida activo a nivel físico y cognitivo pospone la aparición de este síndrome (Miller, Taler, Davidson, & Messier, 2012; Marioni et al., 2012; Balthazar, Schowe, Cipolli, Buck, & Viel, 2018), favorece el enlentecimiento de la progresión desde el DCL hacia la EA (Li et al., 2016), y es eficaz para la mejora de la función cognitiva y motora en adultos mayores (Bouaziz et al., 2018; Engeroff, Ingmann, & Banzer, 2018).. Un ensayo clínico realizado por Montero-Odasso et al (Montero-Odasso et al., 2018), en una cohorte de más de 200 participantes con DCL de entre 60 y 85 años de edad, propuso la combinación de diferentes intervenciones cognitivas, motoras y suplementación de vitamina D en diferentes grupos para determinar cuál de los abordajes parecía ser el más eficaz en paliar los síntomas cognitivos y la alteración de la marcha en este grupo de pacientes. Este ensayo parece contribuir a establecer la efectividad de una estrategia terapéutica integradora basada en un enfoque multimodal para estabilizar o reducir el declive de los síntomas que preceden a la demencia. Algunas de las explicaciones para esta mejoría parecen indicar que el ejercicio podría incrementar el flujo sanguíneo cerebral y la liberación de factores neurotróficos, aumentando la eficacia



del sistema inmunitario y del metabolismo, con un impacto positivo sobre la funcionalidad y la plasticidad cerebral (Liu-Ambrose, Nagamatsu, Voss, Khan, & Handy, 2012; Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013)

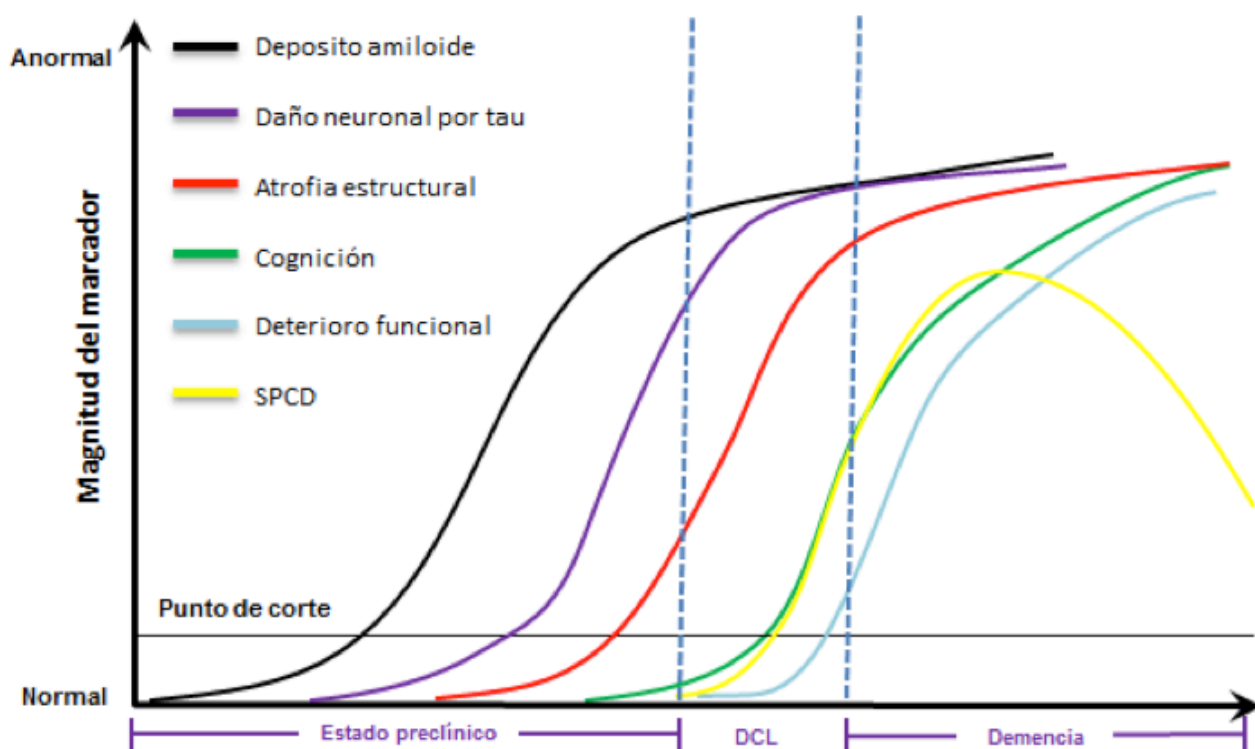
### **3. USO DE BIOMARCADORES PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE HACIA LA DEMENCIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Un biomarcador puede ser definido como un indicador medible en un paciente que puede ayudar a evaluar y caracterizar la progresión de una patología. En el caso de la demencia, y más concretamente de la EA, se conoce que muchos de los cambios acontecidos durante su progresión aparecen décadas antes del inicio del síntoma cognitivo (Morris, J. C., 2005; Jack et al., 2017). La Figura 2 muestra el modelo hipotético de la evolución de los diferentes biomarcadores a lo largo de la progresión desde fases asintomáticas hasta la demencia. La zona "gris", comprendida entre el inicio de la neurodegeneración y el inicio de los primeros síntomas, permite la posibilidad del diagnóstico precoz, la intervención temprana y la prevención en pacientes donde se halle un riesgo elevado de padecer EA, como es el caso del DCL (Bateman et al., 2012). Hasta ahora, la aplicación de biomarcadores en la rutina clínica se ve obstaculizada por la falta de armonización y estandarización, y por el acceso variable a las distintas tecnologías empleadas.

Pese a los avances en el estudio de diferentes biomarcadores y pruebas de imagen o laboratorio, hoy en día, el DCL requiere una determinación subjetiva por parte del clínico a través de test cognitivos y funcionales (Albert et al., 2011; Hane et al., 2017). Es por ello, que durante las últimas décadas se ha generado un gran interés sobre la progresión de pacientes diagnosticados de DCL, con investigaciones centradas en el estudio del declive cognitivo y los cambios en biomarcadores de neuroimagen o provenientes del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Nasreddine et al., 2005; Okello et al., 2009; Lopez et al., 2012; Weiner et al., 2015). Cabe

destacar, que estos hallazgos se han centrado en la búsqueda de la fisiopatología subyacente a la EA, y adolecen de problemas para hacerse extensibles a otro tipo de trastornos neurodegenerativos en la mayoría de los casos.

Se ha planteado la división de los biomarcadores para el diagnóstico temprano de la EA en dos categorías (Albert et al., 2011; McKhann, G. M. et al., 2011; Hane et al., 2017): a) marcadores directos, representados por la obtención de los niveles de depósito cerebral de proteínas asociadas a la EA ( $A\beta$  y tau); b) marcadores indirectos, indicativos de la lesión neuronal que proveen información no específica de la EA.



**Figura 2.** Modelo hipotético sobre la acumulación de diferentes biomarcadores a lo largo de la progresión desde el estado presintomático hasta la Enfermedad de Alzheimer. Nótese que se considera un cierto punto de corte lineal entre el tránsito de un estadio preclínico o supuestamente asintomático con acumulación de distintos marcadores y la aparición definitiva de la demencia, con un estadio intermedio representado por el DCL. Abrev: SPCD (síntomas psiquiátricos y comportamentales de la demencia). Adaptado de (López-Álvarez & Agüera-Ortíz, 2015; Hane et al., 2017).

Actualmente, los marcadores más utilizados en el ámbito clínico para la detección temprana de EA en el DCL se resumen en la detección del daño neuronal y de  $A\beta_{1-42}$ ; atrofia del lóbulo temporal medial evaluado por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), patrones característicos de metabolismo cerebral de la glucosa por Tomografía por Emisión de Positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), depósito amiloide cerebral medido por PET-amiloide, y niveles bajos de  $A\beta_{1-42}$  junto a niveles elevados de tau y tau fosforilada (p-tau) en el LCR (Albert et al., 2011).

### 3.1. Biomarcadores provenientes del análisis del líquido cefalorraquídeo

Los marcadores de LCR extraídos directamente del saco dural, comprenden el análisis de la concentración de proteínas expresadas o liberadas/secretadas desde las neuronas u otras células cerebrales, o de su eliminación (degradación o expulsión) en un momento determinado del tiempo.

Las proteínas más características de la EA son la  $A\beta$ , la proteína tau, y la tau fosforilada. Se ha evidenciado que el depósito cerebral de  $A\beta$  comienza hacia la mitad de la vida, incrementándose durante el envejecimiento (De Meyer et al., 2010). Se ha demostrado también que los niveles de  $A\beta$  en el LCR decrecen con la edad, produciendo un mayor depósito a nivel cerebral durante el envejecimiento, llegando a aparecer en el 50% de los individuos investigados de entre 80-89 años de edad (Craig-Schapiro et al., 2010; Morris, J. C. et al., 2010). Una disminución de  $A\beta$  y unos niveles aumentados de tau en el LCR parecen proveer datos informativos sugerentes de progresión en pacientes con DCL hacia la EA (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2014; Li et al., 2016) o a la aparición incipiente de ésta (Blennow & Hampel, 2003). Algunos estudios muestran que esta combinación podría alcanzar una sensibilidad del 90-95% y una especificidad de en torno al 90% en pacientes

con EA (Hort et al., 2010; Dubois et al., 2014). Además de los citados, se ha propuesto recientemente el estudio de otras proteínas cerebrales noveles para discriminar entre sujetos con y sin deterioro cognitivo. Una reciente investigación muestra que la concentración de APLP-1 (Amiloid Precursor Like Protein 1) y de SPP-1 (Secreted Phosphoprotein 1), tuvieron un potencial diagnóstico discriminatorio en pacientes con DCL respecto a un grupo de control, (área bajo la curva ROC = 0.84), siendo, junto a CNTN-2 (Contactin 2), potenciales marcadores de la progresión clínica en EA (Begcevic et al., 2018).

Diferentes revisiones sistemáticas y meta análisis han estudiado los valores predictivos de los marcadores en LCR de pacientes con DCL más empleados en la actualidad (Morris, J. C., 2005; Ferreira, Ferreira Santos-Galduroz, Ferri, & Fernandes Galduroz, 2014; Mo et al., 2015; Olsson et al., 2016). Estas investigaciones reflejan que una concentración elevada en el LCR de tau y p-tau y una reducción de los niveles  $A\beta_{1-42}$ , son hallazgos consistentes en pacientes con DCL que progresan a EA (Li et al., 2016; Olsson et al., 2016). Sin embargo, la reciente revisión de Herukka et al (Herukka et al., 2017). sobre las recomendaciones clínicas en el uso de biomarcadores de LCR en el DCL puntualiza que, pese a que el uso de estos biomarcadores en la evaluación del declive cognitivo y la progresión de la EA muestra un fuerte nivel de evidencia, no se encontró ningún trabajo que apoyara el diagnóstico de la patología asociada a EA como causa subyacente del DCL. Además, cabe destacar que la punción lumbar requerida para la extracción del LCR puede estar contraindicada por el riesgo del aumento de la presión intracraneal, la presencia de coagulopatías y el uso de anticoagulantes (que deberían de dejar de ser tomados para la punción), así como la infección en el punto de inyección; a lo que puede sumarse el riesgo de dolor lumbar transitorio o cefalea postpunción (Duits et al.,



2016). Además, se ha reflejado la necesidad de alcanzar un consenso en la aplicación de estos biomarcadores en la práctica clínica, dada la variación existente entre diferentes países y laboratorios, y a los conflictos éticos derivados de su coste-beneficio (Molinuevo et al., 2014; Bocchetta et al., 2015).

### **3.2. Biomarcadores de imagen, neuroestructurales y neurofuncionales**

Las mediciones a través de pruebas de neuroimagen intentan representar la magnitud que la carga neuropatológica o el daño neurológico provocan al acumularse a lo largo del tiempo. De esta manera, mientras que el nivel bajo de  $A\beta_{42}$  o el nivel elevado de p-tau en el LCR podría ser considerado un biomarcador del estado fisiopatológico, el PET, por ejemplo, sí que permitiría diferenciar la carga de los cambios tisulares o depósitos de estas proteínas en el cerebro.

La RMN se ha empleado para estudiar los cambios anatómicos y de conectividad en pacientes con DCL. Con el uso de imagen estructural y funcional se han observado cambios cerebrales en pacientes con DCL, especialmente en el lóbulo temporal medial, tales como atrofia cortical, reducción del metabolismo de la glucosa, reducción en el riego sanguíneo cerebral, y distintos cambios bioquímicos (Baclet-Roussel, Ancri, & Ergis, 2010). La RMN estructural y funcional también se han utilizado para objetivar los cambios cerebrales más de dos décadas antes del declive cognitivo en pacientes portadores de los genes relacionados con la EA precoz (Fagan et al., 2006; Reiman et al., 2012). De hecho, Dickerson et al (Dickerson, Wolk, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2012), observaron que el adelgazamiento del grosor cortical se correlaciona con el declive cognitivo, multiplicándose por tres el riesgo de padecerlo por cada desviación estándar del estrechamiento cortical medido con RMN.

En una reciente revisión sistemática y meta análisis (van den Berg, Geerlings, Biessels, Nederkoorn, & Kloppenborg, 2018), se estudió la capacidad de la RMN para detectar hiperintensidades de la sustancia blanca y relacionarlas con el funcionamiento cognitivo en pacientes con DCL y EA. En este trabajo, se concluyó que la asociación entre las hiperintensidades de la sustancia blanca y la cognición general, fue mayor para pacientes con DCL que para aquellos con EA, con una relación marcada en los dominios cognitivos asociados a la atención y la función ejecutiva, concluyendo que las lesiones vasculares asociadas al DCL pueden estar subestimadas en este grupo de pacientes. Otras técnicas modernas de RMN estructural han arrojado luz sobre la detección temprana del DCL frente a pacientes con EA. En concreto, el mapeado esférico mediante RMN ha mostrado alrededor de un 77.6% de efectividad en la detección de pacientes con DCL que convirtieron posteriormente a EA (Martinez-Murcia et al., 2018).

La imagen de perfusión cerebral por RMN con spin-labeling arterial (RMN-SLA), también ha demostrado cambios interesantes en pacientes con DCL. El objetivo de esta técnica es descubrir la posible asociación en el flujo cerebral mediante un trazador magnético, obteniendo imágenes una vez el agua de la sangre arterial ha sido "etiquetada". La medición del flujo cerebral medido por RMN-SLA se ha propuesto como un biomarcador en pacientes con DCL. Se ha demostrado, en sujetos cognitivamente sanos, que el flujo cerebral general de la medición inicial fue predictor del nivel cognitivo durante el seguimiento en el grupo de mayor edad. Además, el lóbulo frontal tuvo la mayor sensibilidad en detectar el cambio cognitivo futuro, memoria episódica y razonamiento (De Vis et al., 2018). Sin embargo, otro reciente trabajo (Riederer et al., 2018), no encontró diferencias significativas entre individuos con DCL y sujetos sanos, aunque sí en pacientes con EA. En este segundo grupo de pacientes, se detectó

un patrón de hipoperfusión en el córtex precúneo, parietal, temporal, y occipital, pero únicamente en el córtex precúneo para el caso del DCL. Se ha propuesto que esta técnica, asociada a tareas de estrés mental, podría ser utilizada para la detección o caracterización de pacientes con DCL. En otro trabajo también reciente, se monitorizó la respuesta del flujo cerebral mediante RMN-SLA, la actividad electrodermal, y la hemodinámica cardíaca en un grupo de personas cognitivamente sanas y en un grupo de pacientes con problemas cognitivos durante pruebas de estrés mental. En este caso, los pacientes con DCL tuvieron una respuesta cardíaca menor, y por lo tanto menor perfusión cerebral en respuesta al esfuerzo cognitivo, lo que sugeriría que no fueron capaces de acomodar la respuesta fisiológica a la dificultad de la tarea cognitiva exigida (Henley, Shokouhi, Mahajan, Inan, & Hajjar, 2018).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) también ha sido ampliamente utilizada en el terreno de la investigación de biomarcadores en DCL y demencia, ya que se trata de una modalidad de imagen molecular que permite monitorizar la diseminación de A $\beta$  y proteína tau en el tejido cerebral. De esta manera, diferentes investigaciones proponen que la carga amiloide medida con PET se correlaciona con la progresión rápida de la EA (Petersen et al., 2013; Prestia et al., 2013), comenzando años antes de la aparición de los síntomas cognitivos (Rowe et al., 2007; Rowe et al., 2010). Los pacientes con DCL y presencia de carga amiloide evidenciada por PET y atrofia hipocampal parecen tener una conversión más rápida hacia la demencia, respecto de aquellos individuos que obtuvieron resultados de ausencia de carga amiloide (Jack et al., 2008).

La evaluación de la neurodegeneración basada en datos referentes a la proteína tau recogidos por PET es relativamente reciente, y se encuentran

en vías iniciales de desarrollo (Hostetler et al., 2016). Los ligandos utilizados hasta la fecha sufren de algunas limitaciones, sobre todo en lo referente a su falta de precisión en alcanzar la diana (Makaretz et al., 2017). Los componentes radiofarmacológicos asociados a la detección de la patología amiloide, como el Florbetapir ( $F^{18}$ ) o el compuesto B de Pittsburgh, no parecen ser adecuados para la detección de los depósitos de tau (Lowe et al., 2016; Marquie et al., 2015; Marquie et al., 2017). Sin embargo, algunas investigaciones señalan que la elevada asociación de tau detectada por PET en las estructuras del lóbulo temporal y en el neocórtex se puede relacionar fuertemente con los resultados de PET amiloide y con el deterioro clínico desde el envejecimiento normal hasta los distintos estados dentro del espectro de la demencia (Cho et al., 2016; Johnson et al., 2016; Marks, Lockhart, Baker, & Jagust, 2017; Pontecorvo et al., 2017). Además, los nuevos trazadores por PET de proteína tau permiten evaluar la evolución de esta proteína durante el curso de la enfermedad, ya que parece que la propagación de proteína tau hacia estructuras del lóbulo temporal lateral sugieren un peor pronóstico y una conversión rápida de DCL a EA (Johnson et al., 2016).

Pese a lo expuesto, se han encontrado discordancias entre los datos resultantes del análisis del LCR y de los datos de imagen (Landau et al., 2013; Alexopoulos et al., 2014; Palmqvist et al., 2015; Gordon, Friedrichsen et al., 2016), lo que podría estar producido por los diferentes puntos de corte utilizados para considerar la anormalidad del proceso patológico subyacente y una falta de homogeneización de las diferentes pruebas. Por otro lado, la relación entre los niveles de  $A\beta_{42}$  y la PET con trazadores de amiloide no tienen una relación lineal (Fagan et al., 2006; Landau et al., 2013; Palmqvist et al., 2015), lo cual dificulta la comprensión fisiopatológica y la plausible causalidad dentro de un mismo fenómeno. La relación de

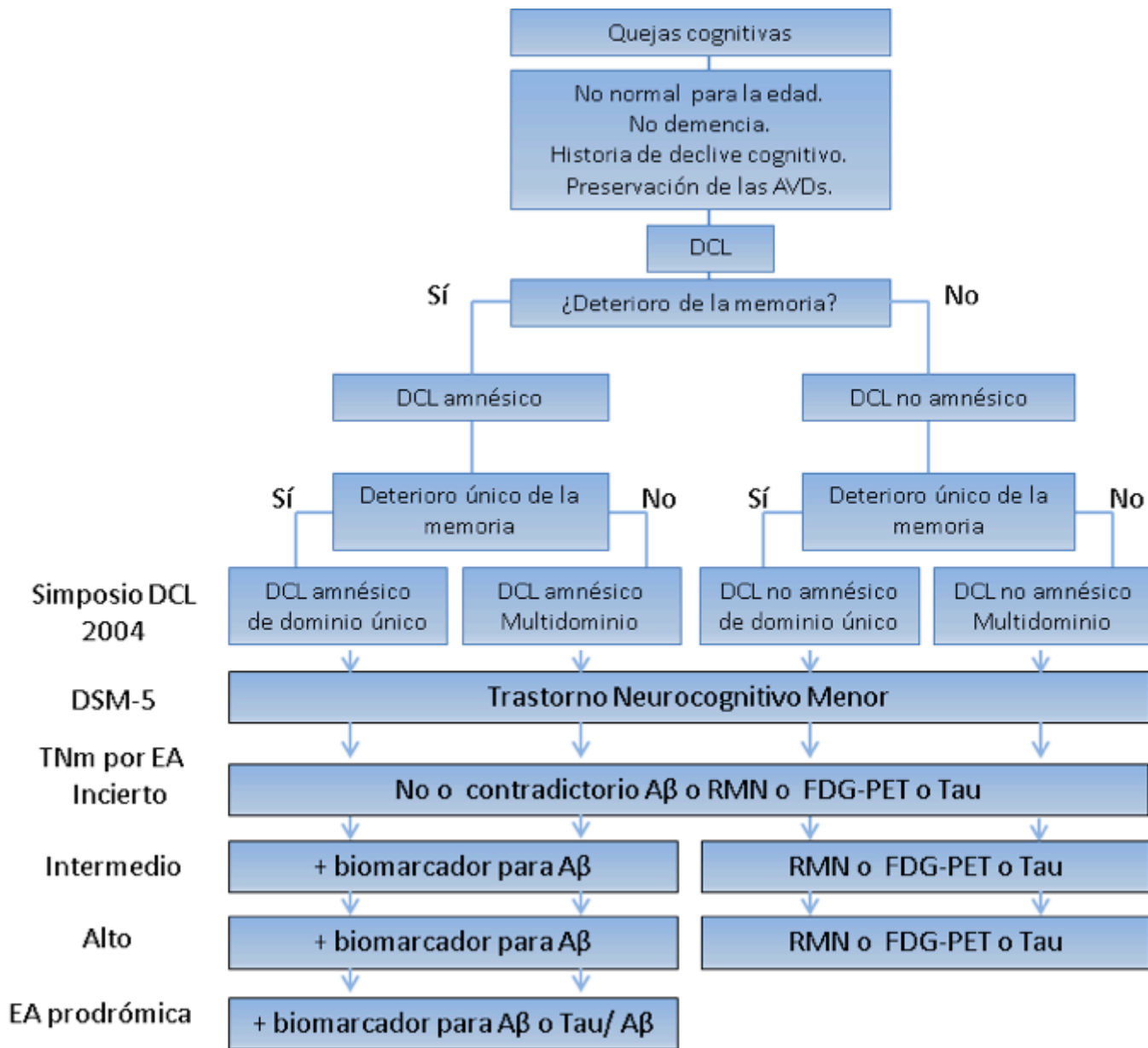
marcadores de depósito de proteína tau en LCR y en imagen, sí que parece guardar una relación lineal ajustada, aunque no por completo (Chhatwal et al., 2016; Gordon, Blazey et al., 2016).

La PET con el radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglucosa (PET  $^{18}\text{F}$ -FDG) también se ha utilizado en pacientes con DCL para caracterizar las posibles alteraciones metabólicas cerebrales que pueden revelar el inicio de un proceso neurodegenerativo, asociando habitualmente estas mediciones con otras mediciones estructurales como la RMN. En un reciente estudio, se siguió a adultos sin ningún síntoma cognitivo durante un período de dos años mediante PET  $^{18}\text{F}$ -FDG y RMN para detectar cuáles de ellos podrían progresar a DCL (en concreto DCL amnésico), en dos cohortes diferenciadas por ser o no portadores de genes APOE. Se observó que los sujetos que progresaron en el deterioro habían mostrado mediciones iniciales de RMN y PET más reducidas en las regiones cerebrales preferentemente afectadas por la EA. La reducción del volumen del hipocampo fue el predictor más importante para la progresión inminente de un individuo a padecer disminución de la memoria clínicamente significativa, con un 79% de sensibilidad y un 78% de especificidad entre las cohortes APOE (Stonnington et al., 2018). Diferentes iniciativas muestran que la atrofia del lóbulo temporal medial recogida mediante RMN y PET  $^{18}\text{F}$ -FDG, parece consistente con la predicción de padecer EA en pacientes con DCL (Dickerson et al., 2005; Landau et al., 2010; Landau et al., 2012; Weiner et al., 2015). La aplicación de esta técnica presenta limitaciones que incluyen la dificultad de selección de la región de referencia empleada y la normalización de las imágenes de la PET, así como la variabilidad intersujeto e intrasujeto de las zonas cerebrales afectadas y la complejidad topográfica cerebral. Se han planteado novedosos coeficientes de correlación por tiempo para el análisis de la trayectoria de los cambios longitudinales en DCL y fases prodrómicas de

la EA, aunque requieren de más investigación para ser implementados (Shokouhi, Riddle, & Kang, 2017).

Un reciente informe sobre el papel de la PET  $^{18}\text{F}$ -FDG en la evaluación diagnóstica de distintas enfermedades neurodegenerativas, entre ellas el DCL y las fases previas a la demencia (Savelete, T. Acosta, H. Rosario, MP. Benot S., 2018), revela que los estudios primarios sobre esta cuestión presentaron una pobre calidad metodológica o un tamaño muestral insuficiente para asegurar una adecuada potencia, y concluye que los únicos estudios de alta calidad revelan una escasa validez clínica de la técnica (Smailagic et al., 2015; Dukart, Sambataro, & Bertolino, 2016).

Pese a que la implantación de marcadores biológicos y de imagen contribuyen extensamente a la detección temprana de la demencia, dependen de unos costes muy altos que hacen complicado su uso en el ámbito rutinario y comprenden problemas éticos fruto de su baja disponibilidad (Handels et al., 2015; Herukka et al., 2017). En la Figura 3 puede consultarse el diagrama de decisión diagnóstica del DCL en el espectro de la EA dada la presencia de diferentes biomarcadores de imagen o de análisis del LCR.



**Figura 3.** Diagrama de decisión diagnóstica del Deterioro Cognitivo Leve en el espectro de la Enfermedad de Alzheimer dada la presencia de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y neuroimagen estructural según el constructo revisado de Petersen (Winblad et al., 2004), la American Psychiatric Association (American Psychiatric Association, 2013) y el grupo de Dubois et al (Dubois et al., 2014)

### 3.3. Biomarcadores en plasma

Dado el carácter invasivo y el alto coste de las tecnologías expuestas anteriormente, se han propuesto diferentes investigaciones centradas en la detección de biomarcadores en sangre de pacientes con diferentes perfiles diagnósticos relacionados con la demencia o en riesgo de padecerla. Se han descubierto y validado un grupo de hasta diez diferentes lípidos obtenidos de sangre periférica para predecir fenotipos de conversión de pacientes con DCL y EA dos o tres años antes de su aparición, con una precisión de en torno al 90% (Mapstone et al., 2014). En un reciente estudio se analizó la correlación entre la carga amiloide cerebral medida con PET y la presencia en sangre de marcadores A $\beta$  mediante técnicas de inmunoprecipitación y espectrometría de masas (Nakamura, A. et al., 2018). Este trabajo realizado en dos cohortes de nacionalidades diferentes, y con distintos perfiles de deterioro cognitivo, ha mostrado que todos los biomarcadores testados se correlacionaron con la carga amiloide descubierta por PET con diferentes ligandos, siendo predictores de la presencia de patología amiloide en el cerebro de los sujetos estudiados. Otro estudio, este realizado en una cohorte de adultos mayores realizado en China, evaluó los niveles en plasma de diferentes moléculas de micro ARN (miR) asociados a procesos neurodegenerativos en una cohorte de pacientes con demencia (Yang, Liu, Gao, Zhang, & Wang, 2018). Los investigadores encontraron que la presencia de miR-135a y de miR-384 incrementaba el riesgo de padecer DCL mientras que el miR-193b parecía ser un factor protector de padecerlo, sugiriendo que una combinación de estos marcadores podría ser suficiente para el diagnóstico y la prevención de la EA. Por otro lado, Chouliaras et al, (Chouliaras et al., 2018). han realizado un estudio piloto sobre la metilación de ADN periférico en un grupo de pacientes diagnosticados de DCL y un grupo de control. Los autores han encontrado ocho regiones con diferentes cambios de



metilación asociadas al deterioro cognitivo, cambios en la difusividad y anisotropía cerebral, e integridad de las hiperintensidades de la sustancia blanca medida por RMN. Pese a que el potencial de estas técnicas es muy elevado gracias a que no se trata de pruebas invasivas ni requieren una tecnología tan costosa, aún deben realizarse más estudios para su validación definitiva, y siguen sin ser plenamente incluidas dentro de los criterios diagnósticos actuales (Jack et al., 2018).

## **4. LA MARCHA COMO BIOMARCADOR EN EL DETERIORO COGNITIVO LEVE, LA DEMENCIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

### **4.1. Asociación de la marcha con resultados adversos de salud en envejecimiento**

Caminar es una actividad común de la vida cotidiana que requiere de la integridad de una gran cantidad de sistemas (nervioso, musculoesquelético y cardiorrespiratorio) para permitir su coordinación y una funcionalidad adecuadas (Martin et al., 2013; Cohen, Verghese, & Zwerling, 2016; Borges, Radanovic, & Forlenza, 2018).

Los cambios en la marcha pueden ser debidos al proceso de envejecimiento fisiológico o pueden resultar de causas patológicas, tanto neurológicas como no neurológicas, asociadas a la edad. Por ejemplo, la masa y la fuerza muscular disminuyen con la edad (Clark & Manini, 2008; Chang, Wu, Huang, Jan, & Han, 2018), pueden aparecer déficits sutiles de la propiocepción articular (conciencia de la posición articular) sin presencia de neuropatía (Ribeiro, 2007; Langan, 2014), y aumenta la probabilidad de sufrir artritis y deformidad articular (Finney, Dziedzic, Lewis, & Healey, 2017). El estudio en distintas cohortes de adultos mayores sanos refleja la existencia de cambios en la marcha durante el proceso de envejecimiento, tales como la disminución de la velocidad, el acortamiento del paso y del tiempo en oscilación de la extremidad, así como el aumento de la base de sustentación (Osoba, Rao, Agrawal, & Lalwani, 2019). Estos cambios serían el resultado de las alteraciones en la función locomotora, del equilibrio, de los reflejos posturales, de la función sensorial, de la integración sensitivo-motora y de la función cardiorrespiratoria, entre otras (Oh-Park, Holtzer, Xue, & Verghese, 2010; Pirker & Katzenschlager, 2017).

Los cambios patológicos en cualquier punto del neuroeje pueden producir disfunciones de la marcha, alteraciones que aumentan su frecuencia con la edad. Los patrones clínicos característicos que pueden ocasionar trastornos de la marcha incluyen neuropatía (caracterizada por caída del pie), hemiparesia (incremento del tono unilateral acompañado de debilidad), espasticidad (incremento del tono muscular y debilidad bilateral), parkinsonismo (postura en flexo y bradicinesia (lentitud de movimientos), festinación (aceleración del ritmo del paso con aumento de desequilibrio) y dificultad en el inicio de la marcha, o marcha frontal (lentitud, aumento de la base de apoyo y acortamiento del paso) (Sudarsky, 1990; Pirker & Katzenschlager, 2017).

Se ha planteado que los cambios de la marcha podrían ser marcadores útiles de la carga y pronóstico de enfermedades como resultado directo de factores de riesgo cardiovasculares o de otros problemas de salud. El enlentecimiento de la velocidad de marcha habitual representa una característica importante de la reducción de la capacidad física como resultado del proceso de envejecimiento, con una reducción aproximada de un 16% por década en individuos mayores de 60 años (Beijersbergen, Granacher, Vandervoort, DeVita, & Hortobagyi, 2013). Ello ha generado que la disminución de la velocidad de marcha se haya implementado en la evaluación del estado funcional de personas mayores para predecir consecuencias adversas de salud (Verghese et al., 2002; Ayers & Verghese, 2016; Callisaya et al., 2016; Doi et al., 2017). Una velocidad de marcha inferior a 0,8 m/s en una distancia de unos 4 m puede ser un punto de corte importante en la evaluación de personas mayores (Abellan van Kan et al., 2009). Por otro lado, una velocidad de marcha media de 1.00 m/s o inferior se utiliza habitualmente como un punto de corte para definir un alto riesgo de hospitalización o mortalidad (Abellan van Kan et al.,

2009). En el caso de la fragilidad del anciano, se toma como referencia una velocidad de marcha  $<0.90$  m/s (Castell et al., 2013). Sin embargo, los métodos para dicha evaluación varían enormemente, y la decisión sobre el valor de velocidad escogido es arbitrario. Por ejemplo, el concepto de "dis-movilidad" describe un punto de corte aún más exigente,  $0.6$  m/s, para ser considerado relevante en la implementación de cuidados y regulación de tratamientos dedicados a mejorar la movilidad de personas mayores (Cummings, Studenski, & Ferrucci, 2014). Además de la velocidad, distintos estudios transversales muestran índices de variabilidad de marcha que han tenido el potencial para distinguir a adultos mayores en riesgo de caída (Hausdorff, 2007; Verghese, Holtzer, Lipton, & Wang, 2009), discriminar la edad entre los sujetos (Hollman, Kovash, Kubik, & Linbo, 2007; Gillain et al., 2017), y a diferenciar a pacientes con condiciones médicas variadas (Lamoth et al., 2011; Ijmker & Lamoth, 2012).

Los trastornos de la marcha se asocian a un amplio abanico de resultados de salud negativos en personas mayores, que incluyen el riesgo de hospitalización, institucionalización e incluso de mortalidad (Wilson, Schneider, Beckett, Evans, & Bennett, 2002; Cesari et al., 2005; Verghese et al., 2006). Pese a la variación en los métodos de evaluación, en los parámetros de marcha utilizados y en las poblaciones estudiadas, la alteración de la marcha asociada al envejecimiento es consistente en la literatura, e incrementa el riesgo de la discapacidad física (Snijders, van de Warrenburg, Giladi, & Bloem, 2007; Moon, Sung, An, Hernandez, & Sosnoff, 2016).

#### **4.2. Asociación de los problemas cognitivos y de la marcha en adultos mayores**

La alteración asociada de la cognición y la marcha es frecuente en el proceso de envejecimiento, con una prevalencia de entre el 30% y el

50%, aumentando en individuos de en torno a 85 años de edad o más (Alexander, 1996; Odenheimer et al., 1994; Nutt, 2001; Verghese et al., 2002; Verghese et al., 2006). Esta asociación parece sugerir una relación causal (Nutt, 2001; Montero-Odasso, Verghese, Beauchet, & Hausdorff, 2012), es decir, que la disfunción cognitiva podría resultar en cambios de la marcha debido a la desorganización de los niveles superiores encargados de su control (Seidler et al., 2010; Montero-Odasso et al., 2012; Beauchet et al., 2014).

La marcha es un fenómeno complejo que depende de la interrelación de las poblaciones neurales de la médula espinal, el tronco del encéfalo y de los núcleos subcorticales (Lau et al., 2015), para permitir adaptar el medio interno de la persona a las exigencias del entorno. Sin embargo, la interferencia de fallos cognitivos en ese sistema parece tener un impacto significativo en la actividad de marcha (Yogev-Seligmann, Hausdorff, & Giladi, 2008; Al-Yahya et al., 2011; Morris, R., Lord, Bunce, Burn, & Rochester, 2016).

Las facultades cognitivas orquestan el control sobre la musculatura axial, el equilibrio y la postura, con el movimiento de las extremidades y la integración de las señales visuales, vestibulares y propioceptivas. Se ha demostrado ampliamente que la marcha depende de la capacidad cognitiva durante el envejecimiento (Seidler et al., 2010), no únicamente en personas afectadas de demencia o alteraciones cognitivas premórbidas, sino también en sujetos sin alteración cognitiva aparente (Verghese et al., 2002; Seidler et al., 2010; Beauchet, Annweiler et al., 2011; Montero-Odasso et al., 2012; Beauchet et al., 2014).

En particular, la memoria episódica y las funciones ejecutivas (FEs) se han asociado por separado con la realización de la marcha en sujetos no demenciados (Ble et al., 2005; Hausdorff, Yogev, Springer, Simon, & Giladi, 2005; Beauchet et al., 2012). Las FEs, que incluyen la memoria de trabajo, el razonamiento, la flexibilidad en la realización de tareas y la resolución de problemas, y que son centrales para la planificación, la acción dirigida a tareas y la coordinación motora compleja, se asocian con la velocidad de la marcha, el tiempo y la distancia de paso, los tiempos de apoyo bipodales y otros parámetros de marcha (Martin et al., 2013). El declive en las FEs durante el envejecimiento parece estar asociado con el enlentecimiento de la velocidad de la marcha (Callisaya et al., 2015) y viceversa, la mejora de estas funciones se asocia con una mejora de la velocidad al caminar (Nascimbeni, Minchillo, Salatino, Morabito, & Ricci, 2015). Las FEs son uno de los determinantes clave durante la realización de tareas concurrentes cognitivas y motoras (Holtzer, Wang, Lipton, & Verghese, 2012), el coste de la doble tarea, es decir, el tiempo resultante de la actividad motora y cognitiva combinadas, disminuye a una velocidad de marcha más baja comparada con una marcha a velocidad normal (Nascimbeni et al., 2015). Este paradigma de doble tarea puede predecir varios resultados negativos referentes a la salud en adultos mayores, tales como la fragilidad, la discapacidad y la mortalidad (Verghese, Holtzer, Lipton, & Wang, 2012). Pese a lo expuesto, cabe destacar que en una reciente revisión sistemática se ha determinado que el grado de funcionalidad de la marcha y la correlación con dominios cognitivos específicos es aún desconocida, y necesita ser investigada con mayor profundidad (Morris, R. et al., 2016).

Se han llevado a cabo diferentes trabajos que han ayudado a demostrar el sustrato neurobiológico compartido que relacionaría la modulación tanto de la marcha como de la cognición de diferentes estructuras cerebrales.

Por ejemplo, una mayor presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca subcorticales detectadas por RMN se relaciona con una bajada del rendimiento durante la doble tarea cognitivo-motora, especialmente en pacientes con demencia (Nadkarni, Levine, McIlroy, & Black, 2012). En otro estudio, un incremento de las hiperintensidades de la sustancia blanca de vías específicas frontales se asociaron a baja velocidad de marcha (Bolanzadeh et al., 2014) y a alteraciones relacionadas con la postura y el equilibrio del tronco (Doi et al., 2015). Aunque estos resultados son más pronunciados en adultos mayores, también pueden verse en adultos más jóvenes debido a la acumulación de cambios presentes en la sustancia blanca y a microinfartos que empeoran la ejecución de las FEs y de la marcha (Smith et al., 2015).

Por otro lado, se ha visto que una disminución del volumen cortical y una reducción del tamaño del hipocampo también se asocian con una velocidad de la marcha más lenta (Ezzati, Katz, Lipton, Lipton, & Verghese, 2015). El hipocampo es un elemento clave debido a su importante papel en la realización de tareas motoras, incluida la marcha (Bland & Oddie, 2001; Malouin, Richards, Jackson, Dumas, & Doyon, 2003), y a su papel fundamental durante la navegación espacial (Paylor, Zhao, Libbey, Westphal, & Crawley, 2001). Esta relación puede ser de interés, ya que el hipocampo es una de las primeras áreas en mostrar una pérdida neuronal y funcional precoz en la EA (Braak & Braak, 1991) y se asocia al riesgo de evolucionar en el cambio cognitivo desde el DCL a EA (Li et al., 2016). También se ha determinado que el volumen de la masa gris cerebelosa se asocia con la realización de las FEs y la marcha (Nadkarni et al., 2014).

Se ha explorado en tiempo real el control cognitivo y de la marcha de estas regiones anatómicas compartidas. Con el uso de espectrografía funcional

de infrarrojo (fNIRS del Inglés: Functional near-infrared spectroscopy), se ha visto que la activación del córtex prefrontal media en la marcha normal y durante la tarea cognitiva simultánea en adultos mayores (Holtzer et al., 2015), a un nivel superior del de individuos más jóvenes ante las mismas condiciones de experimentación (Holtzer et al., 2011). También se ha visto que la capacidad cognitivo-motora parece aumentar ante la excitación del córtex prefrontal mediante estimulación transcraneal directa (tDCS, del Inglés: Transcranial Direct Current Stimulation) (Wrightson, Twomey, Ross, & Smeeton, 2015), permitiendo reducir el retraso temporal asociado a la doble tarea cognitivo-motora (Zhou et al., 2014). De forma indirecta, la reducción de la función del córtex prefrontal parece implicar un empeoramiento de la marcha y la función cognitiva (Wrightson et al., 2015). Por otro lado, la imaginería motora relacionada con la representación cerebral de un individuo cuando éste se imagina caminando, o se imagina caminando mientras realiza otra tarea cognitiva, ha revelado áreas cerebrales similares a las implicadas en la ejecución real de la marcha, y ha mostrado una actividad tanto del córtex prefrontal como de otra gran cantidad de áreas en la tarea marcha-cognición en adultos mayores (Blumen, Holtzer, Brown, Gazes, & Verghese, 2014).

Ciertamente, las pruebas de neuroimagen y estimulación cerebral sugieren que los centros cerebrales superiores se encuentran encargados de la planificación y ejecución de la locomoción humana (Christensen, L. O., Petersen, Morita, & Nielsen, 1998), y el equilibrio (Papegaaij, Taube, Baudry, Otten, & Hortobagyi, 2014; Taube et al., 2015). Las redes de áreas cerebrales envueltas en el control de la marcha comprenden aquellas también responsables de la atención, las FEs y las funciones visuoespaciales, así como estructuras necesarias para desarrollar y controlar tareas motoras, como el cerebelo, los ganglios basales y la corteza motora (Christensen,



H., Mackinnon, Korten, & Jorm, 2001; Holtzer, Epstein, Mahoney, Izzetoglu, & Blumen, 2014). Por lo tanto, parece existir un solapamiento entre las áreas que controlan la marcha y aquellas que controlan el funcionamiento cognitivo, lo que podría explicar la relación entre la patología referente a la demencia y la disfunción de la marcha.

### **4.3. La marcha como marcador del déficit cognitivo y predictor de demencia**

La correlación entre los trastornos cognitivos y motores ha sido estudiada desde hace casi dos décadas. Los datos sugieren que el enlentecimiento motor (por ejemplo, una marcha lenta) precede el deterioro cognitivo en adultos sanos (Camicioli, Howieson, Oken, Sexton, & Kaye, 1998), un descubrimiento sustentado por la posible relación entre la reducción de la función de marcha y el desarrollo de demencia (Richards, Stern, & Mayeux, 1993). Numerosos estudios transversales y longitudinales han confirmado recientemente estos hallazgos iniciales (Ijmker & Lamoth, 2012; Gale, Allerhand, Sayer, Cooper, & Deary, 2014; Callisaya et al., 2015), mediante diferentes observaciones que demuestran que la evaluación de la marcha puede ser útil para la predicción de la demencia (Verghese et al., 2002; Abbott et al., 2004; Waite et al., 2005; Aggarwal, Wilson, Beck, Bienias, & Bennett, 2006; Ramakers et al., 2007; Verghese, Wang, Lipton, Holtzer, & Xue, 2007; Abellan van Kan et al., 2012; Verghese, Wang, Lipton, & Holtzer, 2013; Verghese, Ayers et al., 2014). La evaluación de las características de la marcha podría ser por tanto una simple y accesible manera de predecir la demencia en poblaciones numerosas frente al uso de la evaluación neuropsicológica y/o a biomarcadores morfológicos y biológicos como los expuestos en el apartado 3 de la Introducción.

Este cuerpo de evidencia creciente se apoya en la hipótesis de que una peor realización de gestos motores estaría causada por daño cerebral y relacionado con el declive cognitivo (Verghese et al., 2002; Seidler et al., 2010; Montero-Odasso et al., 2012; Beauchet et al., 2014). Estos trastornos motores pueden derivar en una peor realización del gesto al caminar e influir en la inestabilidad del desplazamiento, y podrían estar causados por la desorganización de regiones cerebrales encargadas de los centros superiores que controlan la marcha en el momento de la aparición de la demencia (Seidler et al., 2010; Montero-Odasso et al., 2012; Beauchet et al., 2014).

En la revisión sistemática realizada por Kikkert et al, (Kikkert, Vuillerme, van Campen, Hortobagyi, & Lamoth, 2016), se ha visto que la capacidad de marcha más estudiada en relación al posible deterioro cognitivo es la velocidad, seguida de otras características de marcha como la frecuencia y distancia de paso, el tiempo de doble apoyo, o el estudio de factores combinados subsumidos en conceptos como el ritmo de marcha (cadencia y valores temporales), variabilidad (de la distancia de paso) y el tiempo en balanceo de la extremidad oscilante.

El enlentecimiento de la marcha se asocia con presencia e incidencia de deterioro cognitivo y demencia en diferentes cohortes de distintos países tras un largo período de seguimiento de entre 3 y 9 años (Mielke et al., 2013; Ojagbemi, D'Este, Verdes, Chatterji, & Gureje, 2015). Estos datos apoyarían que la disminución de la velocidad de marcha podría ser utilizada como un marcador sensible del deterioro cognitivo ante el incremento de la edad (Verghese et al., 2002; Callisaya et al., 2015; Dumurgier et al., 2017; Hooghiemstra et al., 2017). Peel et al (Peel, Alapatt, Jones, & Hubbard, 2018), han realizado un meta análisis reciente mostrando que, comparado

con los controles sanos, la reducción de la velocidad de marcha puede ser considerada como clínicamente relevante con un punto de corte de 0.11 m/s para el DCL, 0,20 m/s en demencia leve, y de 0,41 m/s para pacientes con demencia moderada. Según este autor (Peel et al., 2018), una media de la velocidad de marcha de 1,11 m/s fue capaz de distinguir a sujetos que no tenían un deterioro de las funciones cognitivas.

Otros autores han demostrado que la velocidad de marcha base de los pacientes que desarrollaron demencia o DCL durante el seguimiento oscilaba entre valores de 0.8 m/s, y 0.91 m/s respectivamente (Abbott et al., 2004). Esta velocidad se midió en superficies que variaron desde los 2,5 a los 9 metros, estimándose que una marcha enlentecida supone un riesgo 1,57 a 2.28 veces mayor de ser diagnosticado de demencia tras siete años aproximados de seguimiento, aunque algunos estudios alargan este tiempo hasta en doce años (Buracchio, Dodge, Howieson, Wasserman, & Kaye, 2010).

Por otro lado, se ha asociado la presencia del alelo e4 del gen de la apolipoproteína E (APOE e4), el mayor riesgo genético conocido para el deterioro cognitivo en la EA, como factor asociado con disminución de la velocidad de la marcha, aunque asociado únicamente al sexo masculino (Verghese et al., 2013). Sin embargo, diferentes trabajos muestran que el riesgo de padecer EA al presentar una marcha enlentecida es menor que el de padecer demencia vascular, siendo de 3,38 veces mayor para la EA (Wang, L., Larson, Bowen, & van Belle, 2006; Abellan van Kan et al., 2012) y de 11,10 veces mayor en el caso de la demencia vascular (Verghese et al., 2013).

Se ha visto que aquellos sujetos sin alteración cognitiva reclutados para diferentes estudios longitudinales que obtuvieron peores resultados de marcha en la medición inicial, estuvieron expuestos a padecer finalmente demencia (Beauchet et al., 2016). Tras un período de 4,3 años de seguimiento, la velocidad disminuida de la marcha en el momento de la medición basal se ha relacionado con la capacidad cognitiva global, las FEs, la memoria, la velocidad de procesamiento y las capacidades visuoespaciales (Kikkert et al., 2016). Por ejemplo, se ha visto que un incremento de una unidad de tiempo en la velocidad de marcha predijo un decremento de 0.21 puntos en el MMSE por año, o el tiempo en el cambio de transferencias (Alfaro-Acha, Al Snih, Raji, Markides, & Ottenbacher, 2007; Kikkert et al., 2016). Los resultados indicarían que un enlentecimiento de la marcha puede preceder el declive cognitivo, así como la alteración de diferentes funciones cognitivas específicas. Sin embargo, hay pocos resultados respecto de otros parámetros de marcha que se hallan revisado como precedentes al deterioro cognitivo más allá de la velocidad de marcha aislada (Kikkert et al., 2016).

Recientemente, se ha detectado que una mayor variabilidad de los parámetros espaciotemporales durante la marcha se asocia a una menor capacidad cognitiva, memoria episódica y alteración de las FEs, en pacientes con DCL y demencia (Allali et al., 2016; Beauchet et al., 2016). Además, un peor ritmo de marcha y mayor variabilidad del paso se relaciona con riesgo de padecer demencia vascular 1,37-1.48 veces mayor que al no presentar dicha variación (Verghese et al., 2007).

Los patrones de marcha neurológicos, como la marcha hemiparética, el patrón de marcha frontal, o la marcha inestable, predicen mejor la incidencia de demencia, especialmente de tipo vascular, no asociada

directamente a la demencia por EA (Verghese, Derby, Katz, & Lipton, 2007). Este poder predictivo para la demencia vascular se ha confirmado en un meta análisis realizado sobre 12 cohortes, con hallazgos respectivos a la EA más inconsistentes (Beauchet et al., 2016). La peor realización de la marcha, precedente a los síntomas clínicos de la demencia puede estar asociada cronológicamente a la aparición de lesiones causadas por procesos vasculares y/o neurodegenerativos (Verghese et al., 2002), probablemente debido a lesiones de la sustancia blanca y de los ganglios basales para el caso de la demencia vascular (Rosano, Brach, Studenski, Longstreth, & Newman, 2007; Rosano et al., 2010; Rosso et al., 2014). Tolea et al, (Tolea, Morris, & Galvin, 2016) han informado que la demencia no asociada a EA en general, y la DV en particular, se asociaron con un declive más rápido en la funcionalidad física.

La relación motora y cognitiva en pacientes con DCL se ha estudiado en diferentes ensayos clínicos con tratamientos encaminados inicialmente a mejorar la capacidad cognitiva. Parece que las alteraciones de la marcha presentes en los pacientes con un deterioro cognitivo acusado, como en la EA, pueden responder a tratamientos diseñados originalmente para tratar síntomas cognitivos (Assal, Allali, Kressig, Herrmann, & Beauchet, 2008; Beauchet, Launay, Montero-Odasso, Annweiler, & Allali, 2015), sin embargo, no existen datos similares para pacientes diagnosticados de DCL o éstos son muy limitados.

#### **4.4. El Síndrome de Riesgo Cognitivo Motor**

Recientemente se ha descrito un posible síndrome que combina los problemas de deterioro cognitivo y una velocidad de marcha lenta (de una desviación estándar respecto de sus pares), denominado como síndrome de riesgo cognitivo-motor (MCR de sus siglas en inglés: "motoric cognitive

risk"). Este síndrome propuesto por el equipo de Verghese et al (Verghese et al., 2013), se ha asociado a la ocurrencia de demencia en adultos mayores que no padecen demencia ni discapacidad reconocidas (Verghese et al., 2013; Verghese et al., 2014; Verghese, Annweiler et al., 2014), así como a mortalidad (Ayers & Verghese, 2016), y tiene la ventaja de no necesitar una sofisticada evaluación en laboratorio, pudiéndose aplicar en poblaciones numerosas (Verghese et al., 2014).

La prevalencia de MCR en un estudio realizado en 26.000 adultos mayores de 60 años de 17 países fue de un 9.7%, incrementándose con la edad (Verghese et al., 2014), mientras que un reciente estudio ha mostrado valores de prevalencia más altos, de en torno al 16% (Beauchet et al., 2018). La incidencia de este síndrome se ha estimado en un rango de entre 51 y 80 casos por 1,000 personas/año en ancianos. Asociándose a la edad y a diferentes factores de riesgo potencialmente modificables, que incluyen el ictus, síntomas depresivos y sedentarismo (Verghese et al., 2014). Los pacientes con MCR tuvieron un riesgo once veces mayor de desarrollar demencia en cualquier momento del tiempo de seguimiento (HR = 11.1) (Verghese et al., 2013).

Una reciente revisión sistemática revela como factores de riesgo de padecer MCR un índice anormal de la circunferencia cadera/cintura (OR >2.8), y una presión de la sangre elevada (OR >2.5). Además, mostró una asociación fuerte con enfermedades cardiovasculares (OR = 1.41), hipertensión arterial (OR=1.21), diabetes mellitus (OR=1.44), ictus (OR=2.05), y obesidad (OR=1.34), apoyando mecanismos vasculares en la producción de la fisiopatología del MCR (Beauchet et al., 2018).

La presencia de MCR predice la incidencia de la demencia, principalmente vascular (Verghese et al., 2013), aunque también se ha asociado a la EA (Verghese et al., 2014). El MCR se ha asociado con una disminución cognitiva global y con funcionamiento disejecutivo (Allali, Ayers, & Verghese, 2016; Kumai, Meguro, Kasai, Nakamura, & Nakatsuka, 2016; Maguire et al., 2018), especialmente cuando ambas se combinan (Sekhon, Allali, Launay, Chabot, & Beauchet, 2017). Aunque se ha sugerido que, en el espectro de la demencia, la disminución subjetiva de la capacidad cognitiva iría seguida de la presencia de DCL o MCR, combinándose ambas entidades en un último estado. El solapamiento entre el MCR y el DCL se ha demostrado relativamente bajo (14.5%) (Sekhon et al., 2017).

## 5. EL ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA MARCHA

El análisis instrumental del movimiento humano puede definirse como el conjunto de herramientas empleadas para la evaluación funcional del movimiento normal y la caracterización de la fisiopatología en diferentes trastornos motores (Sutherland, 2002).

Dentro de esta definición general puede incluirse el Análisis Instrumental de la Marcha (AIM), que reúne a una serie de métodos empleados para la evaluación de la manera de caminar de las personas. Esta modalidad es la que mayor desarrollo ha experimentado, apoyada seguramente en la traslación sencilla de los conocimientos a la clínica, y a condiciones de reproducibilidad de los patrones de marcha (repetición semejante de los movimientos realizados durante el desplazamiento) que han asegurado la fiabilidad de la medición de este gesto.

Distintas patologías han acumulado el foco de investigación sobre las alteraciones de la marcha con medios instrumentales, siendo la parálisis cerebral la más frecuente, especialmente para la evaluación de resultados de tratamientos dedicados a las alteraciones del movimiento (Gómez-Andrés et al., 2017; Artusi et al., 2018). Sin embargo, otras patologías destacadas incluyen las secuelas de accidente cerebrovascular (Nikamp, van der Palen, Hermens, Rietman, & Buurke, 2018), paraparesia espástica hereditaria (Pulido-Valdeolivas et al., 2018), esclerosis múltiple (González-Suárez et al., 2016), etc.

En relación al tema de la presente tesis, la evaluación de la marcha en el paciente geriátrico se plantea como necesaria en un abordaje integral de la movilidad, la funcionalidad, la probabilidad de sufrir caídas, e



incluso la capacidad cognitiva. La medición cuantitativa permite no solo la detección temprana de estos problemas, sino también la asociación con problemas cognitivos y la intervención precoz de los mismos. La necesidad creciente de inclusión de nuevas tecnologías en el estudio de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad parece unánime, pero, sin embargo, tan sólo un 2,7% de ensayos clínicos las utilizaron en sus protocolos de evaluación en 2018. Este trabajo (Artusi et al., 2018), reflejó que casi el 90% de los estudios se realizaron en pacientes con Enfermedad de Parkinson y EA, y, de entre las tecnologías utilizadas, las más frecuentes se basaron en acelerometría (76%), y actimetría para medición de la capacidad de marcha y de desplazamiento.

El aumento de la utilización del AIM está muy influido por el desarrollo tecnológico. Entre 1970 y 1980, Mary Pat Murray y sus colaboradores diseñan un sistema simple para la medición del movimiento basándose en la grabación de marcadores de tipo reflectante situados en referencias anatómicas concretas bajo condiciones de intensidad lumínica disminuida (Murray, Gore, & Clarkson, 1971). Sus resultados cinemáticos son sorprendentemente parecidos a los obtenidos con los equipos actuales, pero sufrieron algunos problemas similares a sistemas previos, relacionados con una falta de eficiencia para transformar toda la información obtenida, y por otro, una falta de precisión para medir desplazamientos angulares de otros planos diferentes al sagital, perdiendo por tanto datos fundamentales en la medición de la marcha.

La introducción de la optoelectrónica aplicada al análisis del movimiento humano aparece entre los años 80 y 90 apoyada por el creciente desarrollo de la tecnología industrial y de la ingeniería de las telecomunicaciones (Sutherland, 2002). Estos avances han permitido el registro de las variables

cinemáticas (variables espaciotemporales) y cinéticas (adquisición de las variables relativas a las fuerzas subyacentes al proceso de marcha), de una forma rápida y con una precisión y fiabilidad mejoradas respecto a sus antecesores (Perry J., 2010; Winter, 1995). En contrapartida, la mejora de los sistemas de medición ha generado la capacidad de recoger una enorme cantidad de datos referentes al output de movimiento, convirtiendo a éste en una relación de datos muy compleja que dificulta su posterior análisis.

La cantidad y complejidad de los datos obtenidos del AIM ha llevado a los investigadores en este campo a emplear técnicas estadísticas como la minería de datos (o data mining) así como estadística multivariante, ya que la estadística convencional se demuestra insuficiente para responder a las hipótesis planteadas (Harbourne & Stergiou, 2009; Lai, Begg, & Palaniswami, 2009). A este respecto, se han planteado una serie de índices para subsumir la marcha en una serie de componentes principales y poder extraer un número final que explicara el fenómeno y comparase las alteraciones en distintas poblaciones de pacientes (Schwartz & Rozumalski, 2008). Pese a estos esfuerzos, una de las principales deficiencias relacionadas con estos índices vuelve a ser una pérdida de información potencial y un exceso de simplificación (Assi 2009).

## 6. ESTUDIOS DE ANÁLISIS DE LA MARCHA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE

Como se ha definido anteriormente, la memoria es el dominio cognitivo que presenta los primeros síntomas detectables por la familia o por el paciente con DCL, sin embargo, la función psicomotora también se encuentra alterada, deteriorándose según progresa el cuadro clínico (McGough et al., 2011; Doi et al., 2014). En conjunto, y a pesar de ciertas limitaciones, diferentes estudios han aportado indicios claros de que los cambios en la marcha reflejan el proceso de adaptación a la lesión neurológica que acompaña al deterioro cognitivo, y que podría asociarse posteriormente con la demencia y la EA (Mazoteras Munoz et al., 2010). El patrón de marcha en la EA se ha descrito como cambiante, desde un "patrón de marcha cauteloso" más frecuente en fases precoces hasta un "patrón frontal" que se manifiesta en periodos de enfermedad avanzada (O'Keefe et al., 1996). Hay menos datos sobre patrones de marcha en DCL pero también indicios razonables de la existencia de alteraciones que quizá pudieran relacionarse con el desarrollo posterior de demencia, no directamente relacionada con la EA (Verghese et al., 2008; Beauchet et al., 2016). Estos cambios en la marcha podrían tener un fuerte valor predictivo para detectar la transición de DCL a EA (Waite et al., 2005; Eggermont et al., 2010; Abellan van Kan et al., 2012; Allali et al., 2016). Hay que especificar, que algunos de estos trabajos han utilizado tipos heterogéneos de evaluación de marcha, en ocasiones observacional o meramente clínica, sin aludir a la medición objetiva de parámetros de marcha, utilizándose términos como marcha inestable, frontal, hemiparética, neuropática, atáxica, parkinsoniana o espástica. La observación puramente clínica puede encontrarse sesgada, ya que la subjetividad está ligada al contexto y la experiencia del examinador, y la información obtenida puede hallarse finalmente limitada

El conocimiento basado en la observación ocular no instrumentada ha dado paso en las últimas dos décadas a la aparición de un cuerpo de evidencia cuyo objetivo ha sido identificar los cambios en la marcha de pacientes con DCL y EA con distintas tecnologías que permiten la cuantificación de diferentes parámetros. La Tabla 1 del material suplementario (MS-Tabla 1), resume los hallazgos principales de los estudios transversales y longitudinales más relevantes realizados sobre marcha, tanto instrumentada como no instrumentada, en pacientes con DCL, EAL y en la transición desde el envejecimiento al DCL, o del DCL a EA.

Se han descrito alteraciones en variables espaciotemporales simples de la marcha en pacientes con DCL mediante diferentes estrategias de observación y medición. Estos trabajos muestran disminución notable de la velocidad de marcha (van Iersel, Hoefsloot, Munneke, Bloem, & Olde Rikkert, 2004; Bramell-Risberg, Jarnlo, Minthon, & Elmstahl, 2005), aumento del tiempo de doble apoyo y disminución de la longitud del paso, así como alteraciones en el inicio del movimiento (van Iersel et al., 2004; Webster, Merory, & Wittwer, 2006), en la estabilidad postural en bipedestación (Beauchet, Launay, Annweiler, & Allali, 2015), y en las transiciones de sedestación a bipedestación (Ries, Dunsiger, & Marcus, 2009). Todas estas alteraciones han demostrado ser progresivas, y están relacionadas con el grado de afectación cognitiva, con el volumen del hipocampo y con la frecuencia de caídas y declive de la movilidad (Nakamura, T., Meguro, & Sasaki, 1996; Camicioli & Majumdar, 2010; Sterke, van Beeck, Looman, Kressig, & van der Cammen, 2012; Davis et al., 2015).

Por su parte, diferentes estudios longitudinales han identificado la lentitud en la marcha como un factor de riesgo para el deterioro cognitivo posterior (Buracchio et al., 2010; Dumurgier et al., 2017; Rosso et al., 2017;

Tian, An, Resnick, & Studenski, 2017). Sin embargo, los diferentes estudios transversales que han comparado la lentitud de la marcha entre pacientes con DCL y controles sanos muestran resultados conflictivos a este respecto, unos considerándolo claramente a favor (Verghese et al., 2008; Montero-Odasso et al., 2012; Montero-Odasso et al., 2014), frente a otros que no encontraron una relación clara (Gillain et al., 2009; Maquet et al., 2010; Beauchet, Allali et al., 2011; Muir et al., 2012; Beauchet, Allali, Launay, Herrmann, & Annweiler, 2013). En un reciente estudio, se concluyó que los pacientes con DCL tuvieron una reducción significativa de la velocidad de la marcha frente a sus pares sanos (Knapstad et al., 2018). En este trabajo transversal realizado por Knapstad et al, la velocidad de marcha se redujo gradualmente con los síntomas iniciales del deterioro cognitivo. Esta reducción de la velocidad se asoció con la disfunción cognitiva, aunque no con los resultados de biomarcadores extraídos del LCR.

Otro trabajo reciente (Byun et al., 2018), ha investigado la asociación de la velocidad y la variabilidad de la marcha con el uso de acelerometría tridimensional ubicada en el tronco, con el objetivo de establecer índices para correlacionar el declive cognitivo en adultos mayores sanos. Durante cuatro años, se siguió a 91 adultos cognitivamente sanos sin carga isquémica cerebral o parkinsonismo, los resultados mostraron que la variabilidad de la marcha estuvo relacionada con un mayor riesgo de diagnóstico de DCL (HR = 11.97) que la velocidad (HR = 5.04).

De la literatura consultada, son escasos los estudios que han utilizado una tecnología de análisis computarizado completo como el empleado en la presente tesis. En el trabajo de Cedervall et al (Cedervall, Halvorsen, & Aberg, 2014), se obtuvieron datos cinemáticos de marcha, tronco y extremidades, con la intención de caracterizar un "perfil" específico de EA

en diferentes estadíos. Los resultados mostraron algunas variables de marcha cinemáticas aisladas, pero no se integraron los resultados ni se establecieron índices globales que permitieran clasificar a los pacientes en el espectro de la enfermedad, reflejándose perfiles meramente observacionales. Otro estudio realizado por Rucco et al (Rucco et al., 2017), evaluó tres cohortes de sujetos mediante AIM-3D, un grupo de pacientes con EA, un grupo con Demencia Frontotemporal (DFT) y un grupo de sujetos sanos. En este trabajo se evidenció una velocidad de marcha enlentecida y una menor distancia del paso entre los grupos EA y control, así como algunos cambios en los valores pico del movimiento angular de articulaciones como la rodilla y la cadera, aunque los mayores cambios de la marcha se produjeron en el grupo aquejado de DFT. Sin embargo, en este estudio no se reflejan datos de los otros planos cinemáticos de movimiento, y el tratamiento de las variables estudiadas se presentó de forma aislada, de nuevo sin una correlación multinivel. El trabajo más reciente encontrado hasta la fecha de entrega de esta tesis, ha sido realizado por Choi et al (Choi, J. et al., 2019). En este estudio se evaluaron un grupo de pacientes con DCL y un grupo de EA en grado leve mediante AIM-3D. Los autores reflejan que hubo cambios significativos en los parámetros espaciotemporales de la marcha de ambos grupos, con un enlentecimiento de la marcha mayor en el grupo de EA. Además, el estado cognitivo se correlacionó con la velocidad de marcha y la distancia de paso, específicamente en el caso de alteraciones relacionadas con la memoria y la función del lóbulo frontal. Sin embargo, no se incluyó un grupo de control sin alteración cognitiva, lo que dificulta conocer los valores de marcha de referencia. Por otro lado, aunque los autores destacan que este tipo de tecnologías son las más precisas para la medición de la marcha, no informaron de ninguna de las variables cinemáticas articulares recogidas, que es precisamente una de las fuentes de datos fundamentales asociadas a la evaluación de marcha mediante la tecnología del AIM-3D.

Por último, a pesar de que existen sólidas pruebas de la existencia de alteraciones de la marcha en la EAL y en el DCL, el substrato neurobiológico está sólo parcialmente definido. Se ha detectado atrofia cortical selectiva de determinadas regiones cerebrales (Rosano et al., 2008; Bolandzadeh et al., 2014), disminución del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo frontal (Nakamura, T. et al., 1997), lesiones de pequeño vaso subcorticales (Guerini, Frisoni, Bellelli, & Trabucchi, 2007; Silbert, Nelson, Howieson, Moore, & Kaye, 2008; Nadkarni, McIlroy, Mawji, & Black, 2009; Srikanth et al., 2009), alteraciones en los circuitos propioceptivos (Wang, H. et al., 2012), y depósito local de  $\beta$ -amiloide en la región dorsal posterior del putamen (Del Campo et al., 2016). Sin embargo, pueden existir factores no neurológicos coadyuvantes, como alteraciones digestivas, contracturas musculares de origen neurológico o déficit visuales o auditivos, que podrían asociarse a las alteraciones motoras descritas (Souren, Franssen, & Reisberg, 1995; Thomas, Vandenberg, & Potter, 2002).



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## HIPÓTESIS

El Análisis Instrumental del Movimiento será capaz de distinguir la marcha de individuos con Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer Leve respecto de un grupo de sujetos control sin alteraciones cognitivas de características sociodemográficas similares, y podrá establecer patrones diferenciadores entre los grupos en base a las variables de marcha y el declive cognitivo de los participantes.

## OBJETIVOS

**Objetivo 1:** describir y comparar los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de la marcha del Grupo de Control (GC) y de los grupos de pacientes diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer Leve (EAL), mediante estadística univariante.

**Objetivo 2:** estudiar el efecto de la edad en las diferencias observadas en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de los grupos de pacientes con respecto al GC, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.

**Objetivo 3:** estudiar el efecto que el aumento de la velocidad de marcha produce en los parámetros cinemáticos articulares de los sujetos del GC y analizar las diferencias entre este efecto y el producido en pacientes con DCL y EAL, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.

**Objetivo 4:** evaluar cambios en la complejidad de los movimientos de marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL con respecto a los sujetos del GC mediante el análisis de la permutación de la entropía (PE) y la

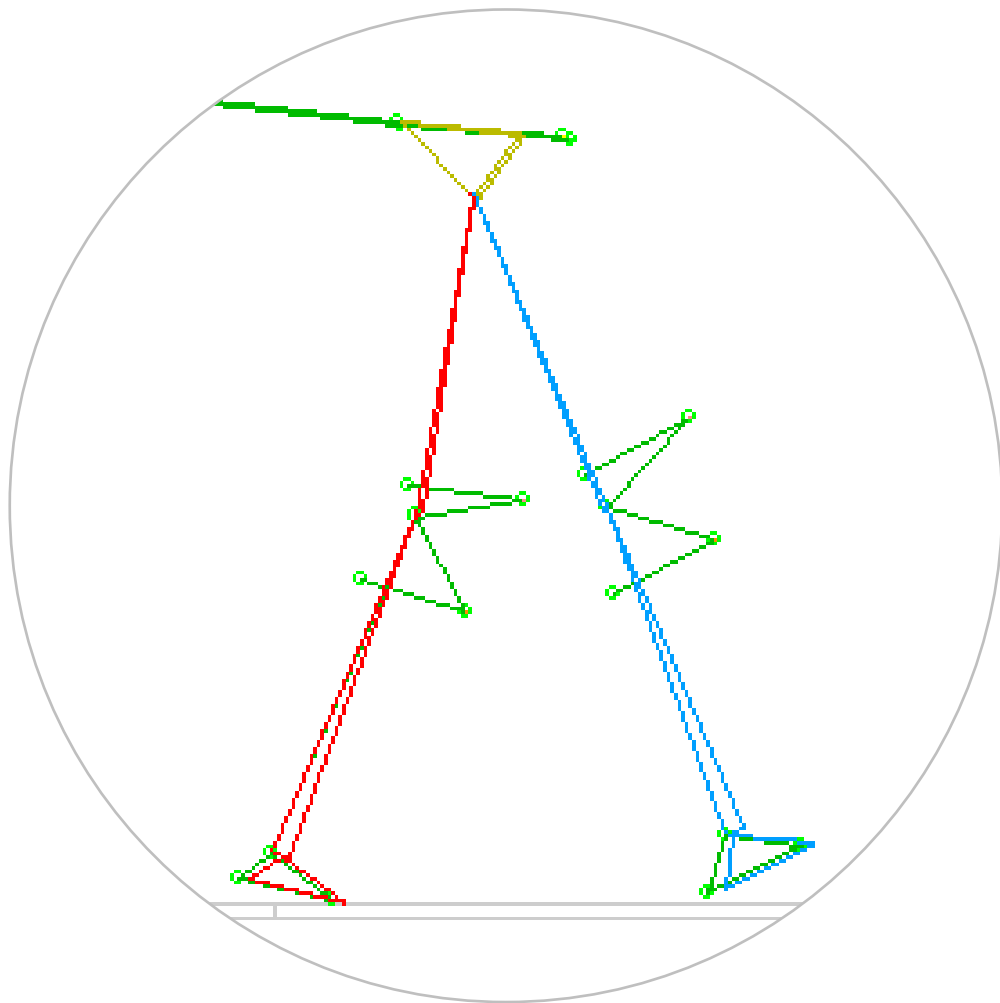
cantidad de irreversibilidad (IRR) de las series temporales cinemáticas articulares:

- **Objetivo 4.1:** describir y comparar los valores de la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos de sujetos, GC, DCL y EAL mediante estadística univariante.
- **Objetivo 4.2:** estudiar y comparar los efectos de la edad y del cambio en la velocidad de marcha en los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas articulares mediante modelos lineales mixtos.
- **Objetivo 4.3:** analizar el grado de correlación entre los cambios de PE e IRR en las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos para comprobar la independencia de las dos medidas.
- **Objetivo 4.4:** estudiar si las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares pueden discriminar por sí solas a los sujetos de cada grupo GC, DCL y EAL, mediante algoritmos de Random Forest.

**Objetivo 5:** evaluar si los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL pueden ser distinguidos por sus respectivas adaptaciones cinemáticas y espaciotemporales del ciclo de la marcha.

- **Objetivo 5.1:** Investigar si los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser clasificados en base a la importancia de sus parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares distintivos, mediante algoritmos de Random Forest.
- **Objetivo 5.2:** Investigar los parámetros cinemáticos que se seleccionan para el control de la velocidad y la cadencia en los grupos GC, DCL y EAL mediante algoritmos de Random Forest de efectos mixtos
- **Objetivo 5.3:** Investigar si la clasificación de los sujetos DCL y según

sus configuraciones cinemáticas articulares puede predecir su clasificación neuropsicológica, mediante algoritmos de Random Forest.



## PACIENTES Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO, CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TIPO DE MUESTREO, CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PERMISOS DE ACTUACIÓN.

**Tipo de estudio:** se diseñó un estudio descriptivo transversal sobre tres grupos de sujetos. Un grupo de pacientes diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve (DCL), otro grupo de pacientes diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer-Leve (EAL), y un grupo de voluntarios sanos como Grupo Control (GC).

**Cálculo del tamaño de la muestra y tipo de muestreo:** el número de sujetos se ha decidido en función de una predeterminación del tamaño muestral para comparaciones tipo t de Student de 2 muestras independientes. Se asumió un error  $\alpha=5\%$  y un error  $\beta=5\%$ ; la magnitud de la diferencia esperada y la variabilidad de la variable en el grupo de referencia sano (velocidad de marcha en este caso), se escogió en base a estudios previos que utilizaron evaluación instrumentada de marcha (Beauchet et al., 2011; Beauchet et al., 2014). El cálculo se estimó en torno a 30 sujetos para encontrar diferencias significativas entre grupos. Se realizó una fase inicial de reclutamiento usando la base de pacientes seguidos por la Consulta de Demencia del servicio de Neurología del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS). Una vez se reclutaron todos los pacientes de la base de datos mencionada, se realizó un muestreo incidental según aparición de nuevos casos en la citada unidad.

**Consideraciones éticas y permisos de actuación:** todos los sujetos evaluados aceptaron voluntariamente su participación en el estudio, fueron debidamente informados previamente a su realización, y fecharon y firmaron el pertinente consentimiento informado. El estudio ha seguido las directrices de la declaración de Helsinki de 1983 y ha sido aprobado por los comités de ética para la investigación de la Universidad Autónoma de Madrid y del Hospital Universitario La Paz, y ha contado con el permiso de la unidad de investigación del Hospital Universitario Infanta Sofía.

## 1. SUJETOS DE ESTUDIO

Se describe a continuación el proceso empleado para el reclutamiento de los participantes del estudio. En la Figura 4, se muestra el diagrama de flujo del reclutamiento de los casos para los grupos de pacientes y el grupo control de voluntarios mediante los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en las reuniones de coordinación de los investigadores del estudio (ver más adelante). Para el diagnóstico de los pacientes, se siguieron los criterios empleados en la Unidad de Demencia del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS), durante el período comprendido entre los años 2014-2018. Los casos de DCL se diagnosticaron acorde a los criterios de Petersen (Petersen, 2004), y el diagnóstico de EAL se realizó acorde a los criterios de la NIA-AA (McKhann, G. M. et al., 2011). Todos los pacientes de los grupos DCL y EAL fueron reclutados de la consulta de demencias del servicio de Neurología del HUIS, sito en San Sebastián de los Reyes, Madrid. El diagnóstico clínico de los pacientes se realizó mediante una evaluación por parte de un médico especialista en neurología que pudo ir o no acompañado de evaluación de imagen neuroestructural o neurofuncional según criterio clínico. El diagnóstico mediante biomarcadores procedentes del LCR y/o técnicas de neuroimagen avanzada fue muy limitado en los grupos de DCL y EAL, lo que probablemente refleja la práctica clínica habitual, y ha podido ser un factor limitante de la clasificación de la patología de manera más precisa en los grupos de enfermos. Todos los pacientes fueron evaluados por una neuropsicóloga experimentada mediante una batería de pruebas específicas en demencia para determinar el estado funcional cognitivo individual de cada participante. Además, se realizó una consulta por parte de enfermería, que incluyó la entrevista con el paciente y sus familiares, el control de la talla y el peso, los hábitos de salud, se aplicaron escalas de

valoración cognitiva global a los acompañantes que quisieran participar en el estudio de marcha (MMSE y BDRS, ver el apartado de variables para más detalles), y se ofreció la hoja de información y consentimiento si el paciente/acompañante decidió participar voluntariamente.

Aquellos pacientes/acompañantes que quisieron firmar el consentimiento informado, fueron contactados por nuestro equipo para realizar las pruebas de marcha en el Laboratorio de Análisis del Movimiento de la ONCE-UAM. Previamente a las pruebas de marcha, se realizó una exploración física adicional por parte de un fisioterapeuta especialista en evaluación musculoesquelética, y se descartaron aquellos casos que cumplieron algún criterio de exclusión relativo a trastornos ortopédicos o del aparato locomotor que pudiesen influir en la prueba de marcha.

### **1.1. Reclutamiento del Grupo de Control**

Se han reclutado un total de 89 sujetos voluntarios sanos para el grupo de control, de los cuales se han utilizado un total de 74 (ver Figura.4 para más detalles). La Tabla 2 del material suplementario (MS-tabla 2) muestra las variables sociodemográficas, antropométricas y cognitivas del GC. Los participantes fueron elegidos de entre los voluntarios acompañantes de los pacientes y de entre los que acudieron a una convocatoria publicitada en medios científicos, siguiendo los criterios de inclusión que se detallan a continuación:

- Sexo masculino y femenino
- Edad entre 50 y 80 años
- No haber tenido quejas cognitivas subjetivas anteriormente.
- Obtener una puntuación en el MMSE  $\geq$  28 puntos sobre 30 posibles.
- Ausencia de trastorno visual y auditivo importante que impida el desarrollo de la marcha.
- Ausencia de patología ortopédica relevante al menos en los seis

meses anteriores a la evaluación de marcha.

- No necesitar ayudas técnicas externas para el normal desarrollo de la marcha.
- Ausencia de cualquier patología sistémica, cardiovascular, respiratoria, o neurológica.
- Ausencia de patología endocrinológica.
- Rango de movilidad y fuerza muscular suficientes para el desarrollo de la marcha.
- Fechar y firmar el consentimiento informado del estudio.

## 1.2. Reclutamiento de las cohortes de pacientes

### 1.2.1. Cohorte de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Se reclutaron un total de 35 pacientes con DCL de la Consulta de Demencia del HUIS tras ser seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación. De ellos, 7 casos no fueron finalmente incluidos, las razones se expresan en la Figura 4. El número total de casos incluidos en el grupo DCL fue finalmente de 28 pacientes. Las Tablas del material suplementario, 3-a, 3-b y 3-c muestran la descripción de las variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y cognitivas del grupo DCL. Los pacientes fueron reclutados en el estudio según los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

#### Criterio de inclusión:

- Diagnóstico de DCL (Petersen, 2004): sospecha de alteración cognitiva por parte del paciente o de un informador fiable, con preservación del normal desempeño de las actividades de la vida diaria.
- Puntuación preferentemente de 0,5 en la escala CDR.



- Puntuación preferente <28 en el MMSE.
- Declive de al menos un dominio cognitivo, evidenciado con una puntuación preferentemente de  $\geq 1.5$  desviaciones estándar por debajo de los valores normativos de los test neuropsicológicos, ajustados por edad y nivel educativo.
- Sexo masculino o femenino.
- Tener una edad  $\leq 75$  años.
- Capacidad de caminar de forma independiente y sin asistencia una longitud mínima de 15 metros.
- Apoyo familiar para acompañar al paciente a la realización de la prueba
- Haber firmado y fechado el consentimiento informado.

### 1.2.2. Cohorte de pacientes con Enfermedad de Alzheimer Leve

Se reclutaron un total de 33 pacientes con EAL de la Consulta de Demencia del HUIS tras ser seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación. De ellos, 4 casos no fueron finalmente incluidos, las razones se expresan en la Figura 4. Se reclutaron finalmente un total de 29 pacientes diagnosticados con EAL. Las Tablas del material suplementario 4-a, 4-b y 4-c muestran la descripción de las variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas y cognitivas del grupo EAL. Los pacientes fueron reclutados según los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

#### Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EAL (McKhann, G. M. et al., 2011): alteración cognitiva evidenciada clínicamente con alteración de las actividades de la vida diaria.
- CDR preferentemente entre 1 o 1,5.
- Puntuación en el MMSE  $\leq 24$  puntos.

- Declive de al menos un dominio cognitivo, evidenciado con una puntuación preferentemente de  $\geq 1.5$  desviaciones estándar por debajo de los valores normativos ajustados por edad y nivel educativo de los test neuropsicológicos.
- Sexo masculino o femenino.
- Tener una edad  $\leq 75$  años.
- Capacidad de caminar de forma independiente sin asistencia una longitud mínima de 15 metros.
- Apoyo familiar para acompañar al paciente a la realización de la prueba.
- Haber firmado y fechado el Consentimiento informado.

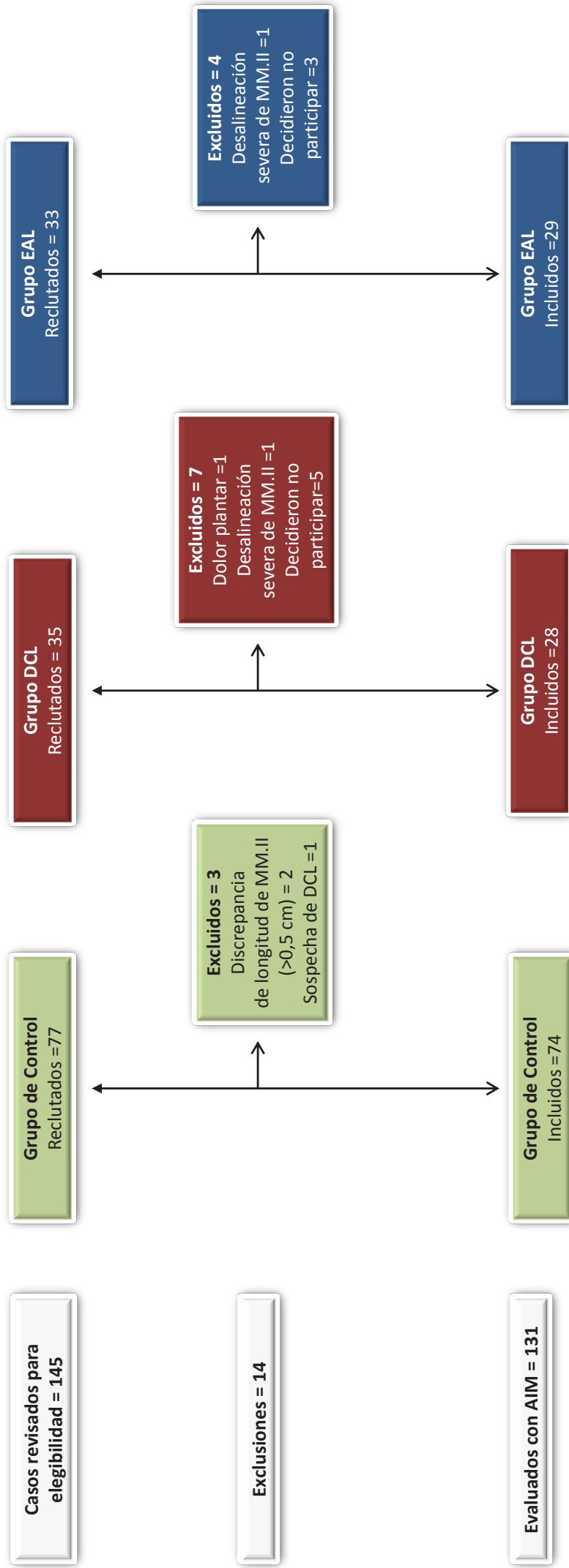
#### **Criterios de exclusión específicos para los grupos de pacientes:**

- Específicos de la cohorte DCL:
  - a. padecer EA en estadio leve, moderado o grave.
- Específicos para el caso del grupo EAL:
  - a. padecer EA en estadio moderado o grave.
  - b. Padecer EA atípica (por ejemplo: formas de predominio posterior, con alteración prominente del lenguaje o formas de predominio frontal).

#### **Criterios de exclusión comunes a ambas cohortes:**

- Sospecha de demencia rápidamente progresiva.
- Padecer enfermedad cerebrovascular o cardiovascular en los últimos 6 meses con secuela funcional.
- Padecer alguna enfermedad psiquiátrica (ej.: depresión grave, psicosis, etc).
- Trastornos inducidos por sustancias.

- Presencia de otros trastornos del sistema nervioso independientemente de si pueden producir deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- Presencia de tumores o encontrarse en seguimiento por oncología.
- Sospecha de deterioro cognitivo o demencia secundaria (p.ej. hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, ácido fólico o niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
- Presencia de problemas auditivos y visuales discapacitantes.
- Padecer alguna enfermedad que a priori pueda limitar la supervivencia <2 años.
- Padecer otras enfermedades agudas o crónicas que no estén bajo control médico.
- Enfermedad cardiovascular inestable en los seis meses anteriores.
- Diabetes no controlada (HbA1C >7%).
- Insuficiencia renal, hepática o respiratoria.
- Padecer alteraciones musculoesqueléticas que alteren la marcha. (intervención ortopédica o instalación de prótesis < 1 año de evolución con presencia de secuelas, artritis o artrosis severa).
- Presencia de hernia/s discal/es con irradiación hacia los miembros inferiores.



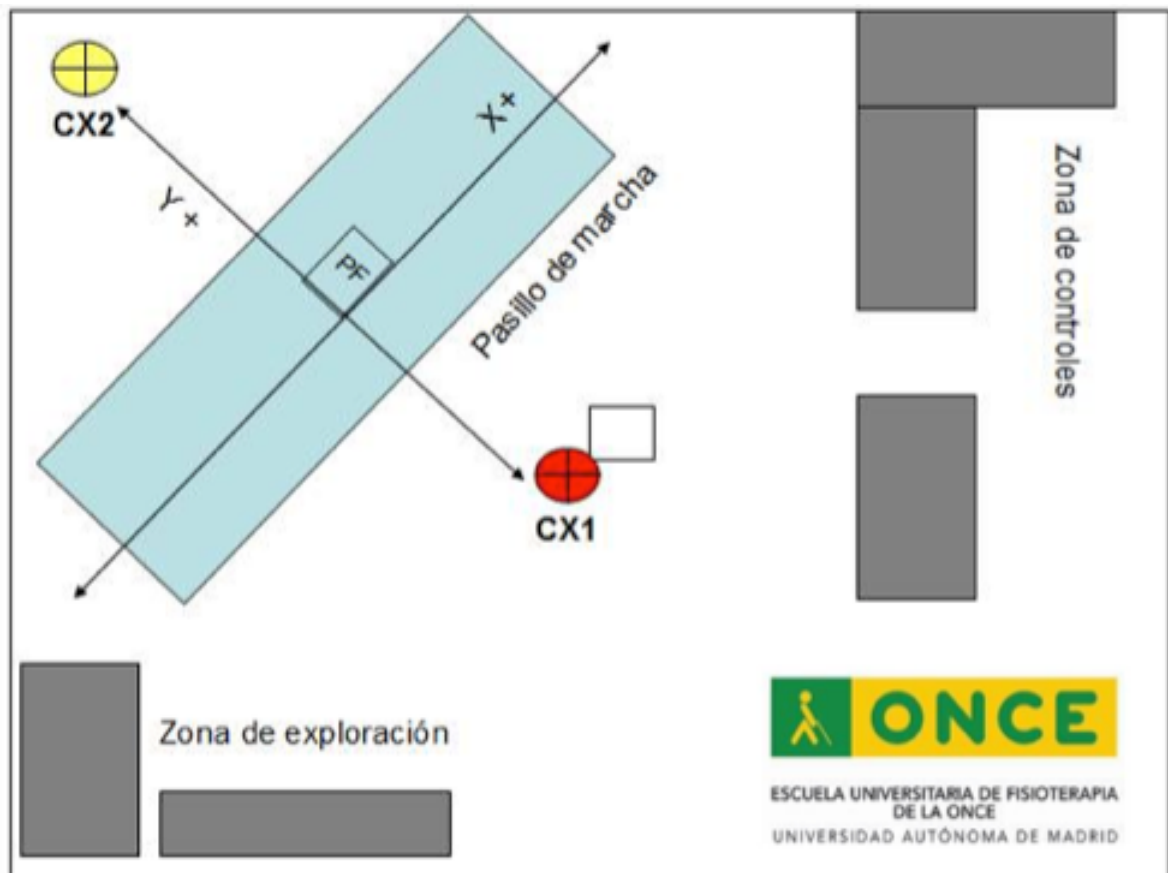
**Figura 4.** Diagrama de flujo del reclutamiento de casos para los grupos DCL, EAL y GC. AIM: Análisis Instrumental de la Marcha; DCL: Deterioro Cognitivo Leve; EAL: Enfermedad de Alzheimer Leve. GC: Grupo de Control. MM.II: Miembros Inferiores.

## 2. METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE LA MARCHA

### 2.1. Configuración del laboratorio de análisis del movimiento

El laboratorio donde se han realizado los registros de marcha posee una superficie total de 100 m<sup>2</sup> y se emplaza en la Escuela Universitaria de Fisioterapia de la ONCE, centro adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid.

La Figura 5 representa el esquema de distribución del laboratorio de análisis de la marcha. La estancia se divide en una zona de exploración para realizar las mediciones antropométricas y clínicas necesarias, y donde se procede a la colocación del modelo de marcadores. En otra zona se sitúa el ordenador y los dispositivos que coordinan las diferentes señales de los equipos de captura de movimiento. En el centro de la sala se sitúa la pasarela de marcha rígida, de 8 metros de largo por 1,2 m. de ancho y 3,2 cm de grosor. La sala contiene unidades de climatización y respeta todas las normas higiénico-sanitarias pertinentes.



**Figura 5.** Configuración del laboratorio de análisis de marcha: los círculos rojo y amarillo corresponden a la colocación de las unidades sensor CX 1 y CX 2 respectivamente. El eje "y" corresponde a la distancia de separación entre ambas unidades sensor, el eje "x" corresponde a la línea de dirección de la zona de paseo de la pasarela de marcha. El eje "z" es vertical y perpendicular a los dos anteriores, no se representa en el esquema. PF: Plataforma de fuerzas

## 2.2. Descripción del equipamiento utilizado para el análisis instrumental del movimiento

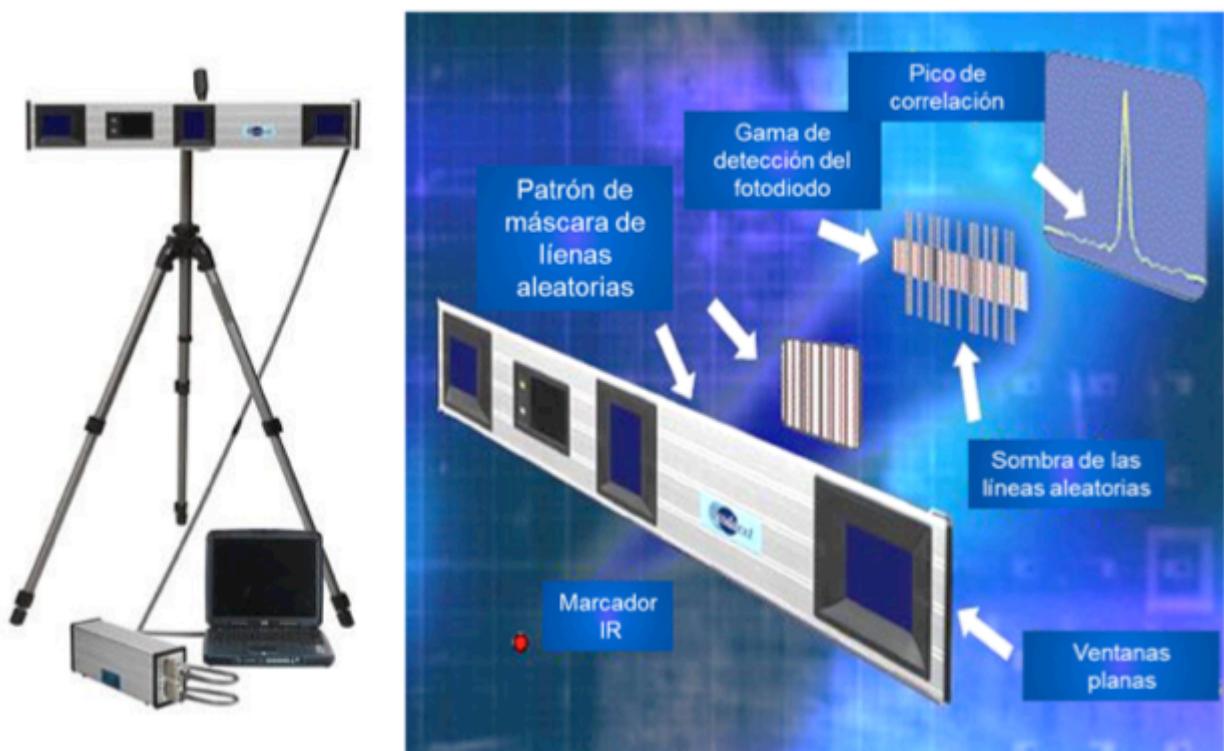
Para realizar la grabación de la marcha se empleó un sistema optoelectrónico tridimensional con marcadores dinámicos de captura de movimiento, CODAmotion (Charnwood Dynamics.Ltd). CODA es el acrónimo Inglés de "Cartesian Optoelectronic Dynamic Anthropometer" sistema optoelectrónico dinámico antropométrico, en su traducción al castellano. Este equipo consta de unos elementos físicos, como son las unidades sensor (cámaras de grabación de la posición de los marcadores diodos), una serie de marcadores emisores de infrarrojo, y un ordenador con un dispositivo de control (o miniHub) de todos los dispositivos del laboratorio. Las señales procedentes de todos los dispositivos se sincronizan a través del "hub", visualizándose y quedando registradas en un software especializado, donde serán posteriormente tratadas y procesadas.

### 2.2.1. Unidades sensor CX

Se utilizaron dos unidades sensor colocadas a ambos lados del pasillo de marcha para registrar y grabar la posición de los marcadores de infrarrojo durante el movimiento de los sujetos. Las unidades sensor están diseñadas para dar una gran resolución espaciotemporal y consisten en tres sensores colocados en un marco rígido. Los sensores de los extremos de la unidad miden el desplazamiento horizontal y el sensor intermedio mide el desplazamiento vertical, permitiendo a la unidad sensor encontrarse precalibrada en las tres dimensiones sin necesidad de determinar un campo de exploración previo a la grabación. Sin embargo, para evitar un posible error temporal entre las grabaciones, se realizó una calibración del espacio de grabación, alineando las unidades CX tal y como se muestra en la Figura 6.

Las unidades sensor son capaces de detectar el cambio de posición de

cada marcador en base al tiempo y a los ejes cartesianos X, Y, Z. En el caso de no localizar la señal, el sistema sustituye dicha posición del marcador por una estimación basada en la trayectoria previa y posterior al periodo de pérdida. Se estima un error en la localización espacial del sensor menor o igual a 0,05 mm, y un tiempo de latencia de un milisegundo. Por tanto, la principal fuente de error de la medición se produce en el caso de que la unidad sensor no localice el marcador, debido por ejemplo a que el propio cuerpo del sujeto obstaculice la detección. De esta manera, el sistema no podrá reconstruir el desplazamiento del marcador de manera correcta, especialmente si el período de pérdida es muy largo.

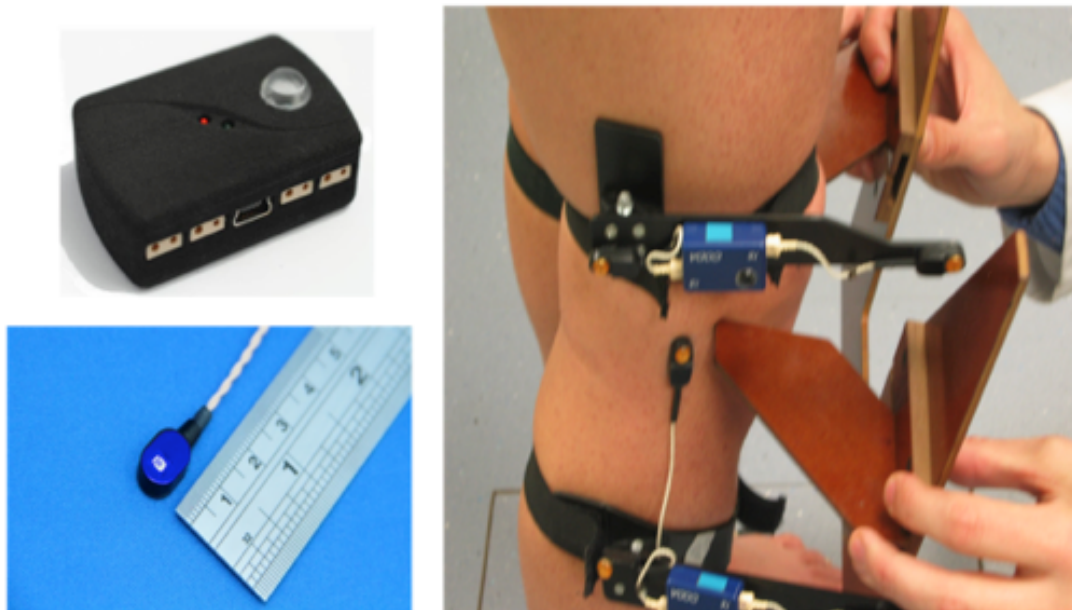


**Figura 6.** Unidades Sensor CX del sistema CODAmotion: a la izquierda, unidad sensor CX en soporte conectada al hub; a la derecha, diagrama sobre el proceso de detección de la posición del marcador de las unidades sensor CX del sistema CODAmotion. Charnwood Dynamics Ltd. La emisión del haz emitida por el marcador IR es transformada en una señal, y correlacionada tridimensionalmente tras ser adquirida por las pantallas de los extremos y el centro de la unidad sensor.



### 2.2.2. Marcadores y sistemas controladores

El sistema CODAmotion utiliza diodos de emisión de luz infrarroja situados en referencias anatómicas concretas del individuo para estudiar su movimiento (ver la Figura 7 y la Tabla 4 para más detalles). Técnicamente, estos marcadores se alimentan por un dispositivo controlador o batería, que contiene una fuente de energía recargable, Estas baterías tienen también integrado un emisor que numera el marcador al que queda conectado. De esta forma, las unidades sensor no fallarán en la identificación del marcador, lo que se traducirá en una información más rápida y fiable al software para la representación del modelo esquemático, del cual se extraerán los datos cinemáticos. El circuito que controla estos dispositivos activa hasta 56 marcadores en una secuencia organizada, permitiendo así una gran resolución espacial y haciendo imposible que se cometa un error de identificación durante su trayectoria. Los dispositivos controladores no funcionan simplemente como un alimentador de los marcadores LED infrarrojos. Estos dispositivos sincronizan los pulsos de las unidades sensor. De esta forma, una vez recibida la señal, el circuito del controlador hace que los marcadores emitan en el momento adecuado de la secuencia, manteniéndolo identificado en todo momento.



**Figura 7.** Marcadores y unidades controladoras del sistema CODAmotion: arriba a la izquierda, unidad controladora y fuente de alimentación de los marcadores; abajo a la izquierda, marcador infrarrojo; derecha, varillas de soporte (wands) colocadas sobre muslo y pierna.

### 2.2.3. Modelo de colocación de los marcadores

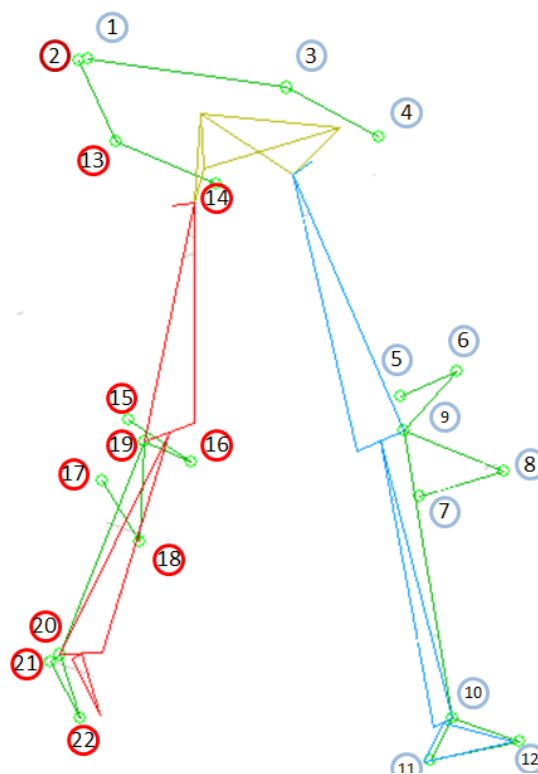
Los marcadores se colocan directamente sobre la piel mediante cinta adhesiva hipoalérgica, o montados sobre unas piezas de fibras de carbono con varillas orientables (o wands), donde también se integran algunos de los dispositivos controladores. El modelo de colocación de marcadores que provee el fabricante y que se ha utilizado en la presente tesis se resume en la Tabla 4 y la Figura 8, ha demostrado una buena confiabilidad intra e interobservador para la medición cinemática de la marcha (Monaghan, Delahunt, & Caulfield, 2007)

### 2.2.4. Programa informático para la adquisición y grabado de las pruebas de marcha

El software empleado por CODAmotion permite visualizar el modelo virtual de movimiento extraído de la posición real de los marcadores, en este

Referencia	Marcador	Segmento	Cinemática articular
EIASS	Izq. 4; dcha. 14	Pelvis	Anteversión-retroversión Báscula pélvica Rotación pélvica..
EIPSS	Izq. 3; dcha. 13		
Trocánter mayor	Izq. 23; dcha. 24	Muslo	Flex-ext cadera Abd-add cadera Rot cadera+antetor.fem.
Eje articular de rodilla	Izq. 9; dcha. 19	Pierna	Flex-ext rodilla Varo valgo rodilla Rotación rodilla+tor.tibial.
Eje articular del Tobillo	Izq. 10; dcha. 20		
Talón y cabeza del 5º metatarsiano del pie	Izq. 11-12	Pie	Pronación supinación Aducción abducción <b>Ángulo de progresión del paso</b>
	Dcha. 21-22		
Varilla (wand)	Orientación de la varilla	Cinemática articular	
varilla femral Izq. 5-6 Dcha. 15-16	Perpendicular a línea Intercondilar de rodilla	Rotación cadera Torsión Femoral	
varilla tibial Izq. 7-8 Dcha. 17-18	Perpendicular a línea Intermaleolar	Rotación de rodilla Torsión tibial	

**Tabla 4.** Colocación de los marcadores para la definición de las articulaciones de las extremidades



**Figura 8.** Modelo virtual de las extremidades inferiores: posición de los marcadores en las referencias anatómicas descritas en la Tabla 4.

caso el movimiento de marcha con atención plena. El software permite extraer todos los datos crudos del desplazamiento de cada uno de los marcadores, incluyendo su velocidad y aceleración. Para el cálculo de los centros articulares, el software utiliza el modelo de ecuaciones de Euler para segmentos rígidos (Sutherland, 2005), al que debe añadirse los datos específicos derivados de la medición antropométrica (ver Tabla 5). Todas estas variables cinemáticas se muestran en forma de datos numéricos o por representaciones gráficas, ya que el software permite crear configuraciones definidas por el usuario. Además, se pueden calcular nuevas variables, como ángulos respecto al plano del suelo o a la línea recta de progresión de la marcha. En este programa también se realiza el marcado de los ciclos de marcha, a través de la definición de los distintos eventos que forman la zancada que se define más adelante en el apartado de variables.

#### Variables antropométricas

Altura. (m).

Peso. (Kg).

Anchura de la pelvis (mm): entre EIAS

Profundidad pélvica (mm): entre la EIAS -EIPS

Longitud muslo (mm): trocánter mayor a línea articular de la rodilla.

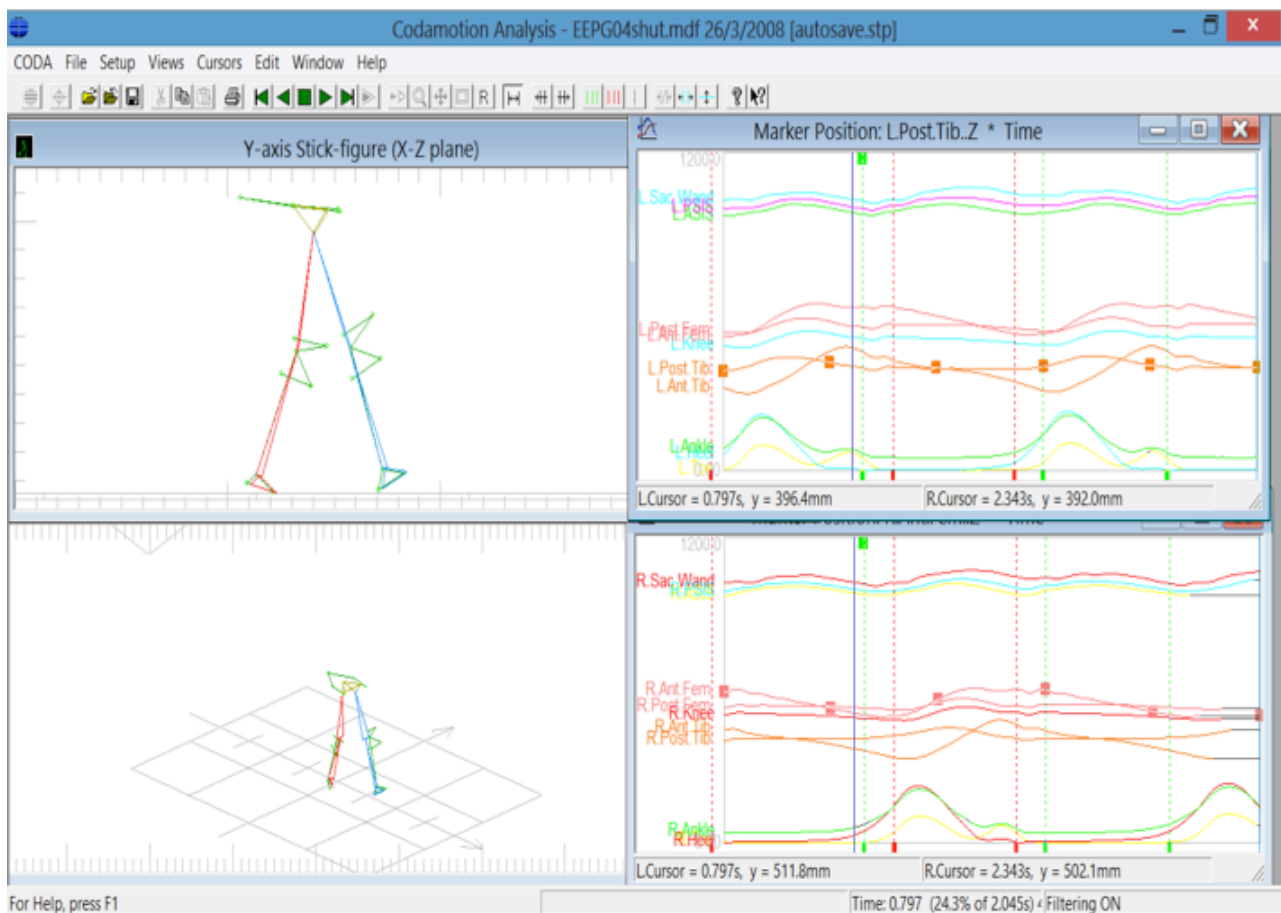
Longitud pierna (mm): línea articular de la rodilla hasta el ápex de maleolo peroneo.

Longitud del. pie (mm): tuberosidad posterior del calcáneo a cabeza del 5º metatarsiano.

Distancia intercondilar. (mm): epicóndilo femoral medial y lateral.

Distancia intermaleolar. (mm): ápex del maelolo peroneo y tibial.

**Tabla 5.** Conjunto de medidas antropométricas utilizadas para la definición de los centros articulares.



**Figura 9.** Ejemplo del entorno de trabajo del software de CODAmotion durante una sesión de procesamiento de una prueba de marcha. a la izquierda de la imagen puede verse la modelización de extremidades inferiores en el plano sagital (arriba) y vista tridimensional (abajo). A la derecha puede observarse la gráfica de desplazamiento vertical de los 22 marcadores de infrarrojo durante toda la grabación, marcadores del lado izquierdo (arriba), y del lado derecho (abajo). Las barras discontinuas verticales marcan los eventos marcados para el ciclo de marcha derecho (líneas en rojo) y izquierdo (líneas en azul).

Sin embargo, las posibilidades del software que provee CODAmotion encuentran ciertas limitaciones para poder realizar un manejo rápido y automatizado de los datos. Para la presente tesis se ha utilizado un software propio desarrollado por uno de los integrantes del equipo investigador como parte de su tesis doctoral, el Dr. David Gómez Andrés (Gomez-Andres, 2017), que permite adquirir los datos, hacer los cálculos necesarios, y controlar la calidad de los resultados de manera semiautomática.

## 2.3. Protocolo de realización de las pruebas de análisis de marcha

### 2.3.1. Adquisición y grabado de la marcha de los sujetos

Antes de realizar la grabación de los ciclos y de la colocación del modelo de marcadores, se recogieron una serie de datos antropométricos (ver Tablas 9 y 10). Una vez colocado el modelo de marcadores se permitió al sujeto que caminara y se moviera con libertad para habituarse. Todos los sujetos caminaron a lo largo del pasillo de marcha hasta grabar un mínimo de diez paseos, independientemente de la dirección, ida o vuelta. De todas las adquisiciones (paseos en la pasarela) de marcha realizadas, se seleccionaron 4-5 ciclos de marcha, es decir, el tiempo de marcha entre dos taloneos del mismo pie. Un paseo puede contener tres o cuatro ciclos. En la selección de los ciclos se respetaron los siguientes criterios de exclusión para representar la realidad de la marcha de cada sujeto:

- a. No se seleccionaron ciclos de inicio y final del paseo (presentes en los extremos de la pasarela).
- b. No se seleccionaron ciclos en los que el tiempo de sombra (pérdida de la visibilidad del marcador) fuera prolongado con alteración del modelo virtual, especialmente en puntos clave del ciclo de marcha (contacto inicial, apoyo y/o despegue del pie del suelo).
- c. No se seleccionaron ciclos en los que hubiera habido alteraciones observadas durante la grabación, como tropiezos o desestabilización clara del sujeto por motivos ajenos a su patrón de marcha habitual

De esta manera, se seleccionaron un total de hasta cinco ciclos de marcha válidos internamente que pudieran representar la marcha del sujeto con la variabilidad intrínseca al fenómeno. Una vez seleccionadas los ciclos, se realizó el marcado de los ciclos consecutivos concurrentes de ambas extremidades inferiores. Un ciclo de marcha se define como todos

los eventos acaecidos entre dos taloneos consecutivos de un mismo pie (Perry J., 2010), (ver más adelante en el apartado variables). El marcado de cada ciclo comprende la definición de tres eventos principales para cada extremidad inferior: contacto inicial (habitualmente a través del talón), despegue (habitualmente a través de los dedos del pie) y el subsiguiente taloneo. El marcado de los ciclos concurrentes derecho e izquierdo tomará la forma representada en la Tabla 12.

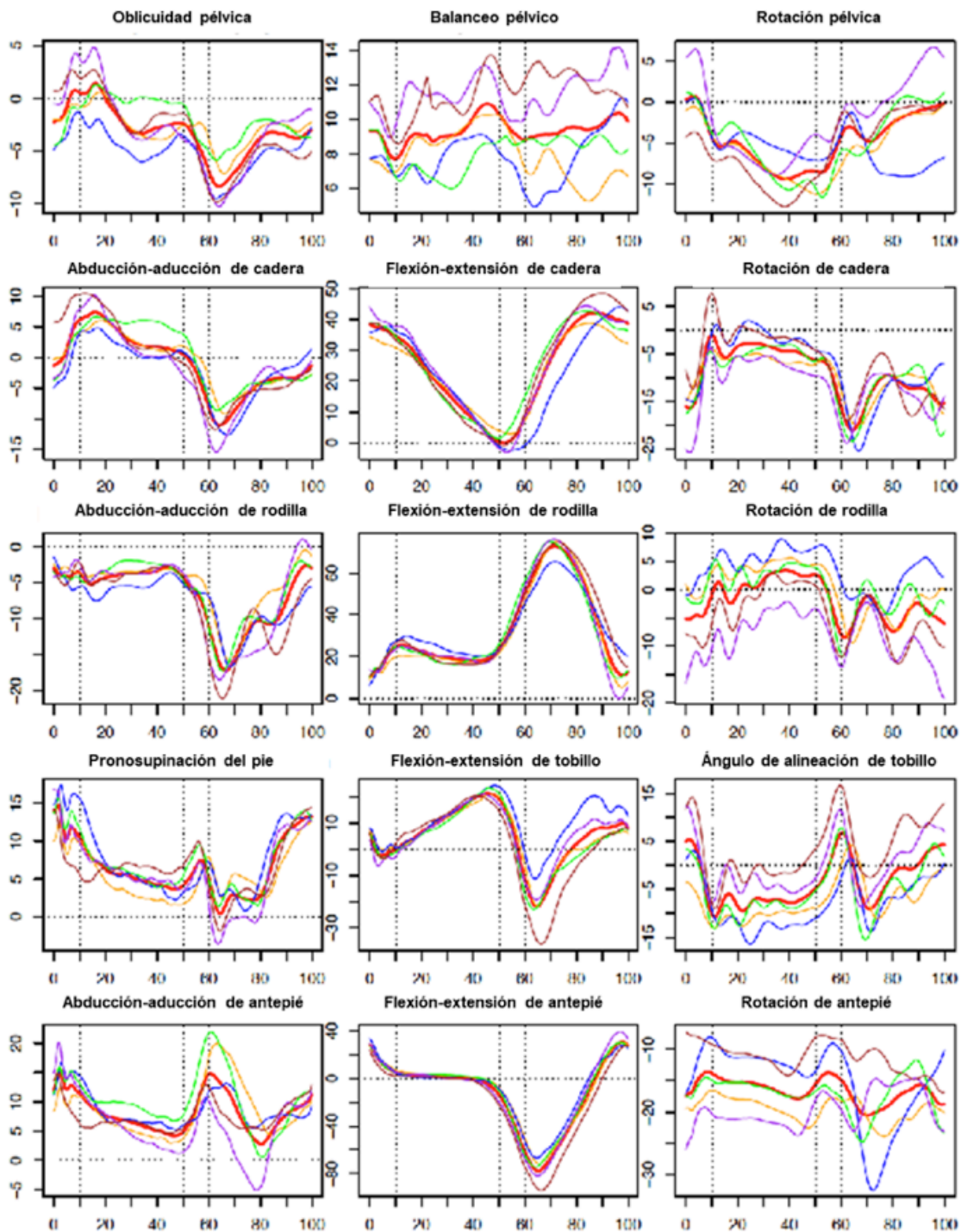
### **2.3.2. Extracción de los datos del Análisis Instrumental de la Marcha.**

Una vez seleccionados y marcados los mejores ciclos, se realizó la extracción de los datos mediante un software de creación propia en lenguaje R (Gomez-Andres, 2017). Las fórmulas que forman parte de este software y que se han utilizado en la extracción de los resultados son "read.mdx", "calculation", "total.extraction.without.reference", "total.extraction.with.reference" y "build.group". Estos programas permiten la lectura de los archivos crudos de los ciclos procesados y calculan de manera automática la media, la desviación estándar y el coeficiente de variabilidad de las variables estudiadas en cada uno de los individuos. Además, el programa proporciona las gráficas (series temporales) de las posiciones articulares y de las variables cinéticas a lo largo del ciclo en cada uno de los movimientos, así como la media de los valores angulares de las articulaciones. Establece un sistema de control de calidad y prepara los datos para el análisis grupal mediante un nuevo software desarrollado específicamente para esta tesis y otros trabajos de nuestro laboratorio.

Una vez realizado este postprocesamiento, y a modo de control de calidad adicional, se revisaron manualmente las gráficas de cada uno de los ciclos de los sujetos analizados para comprobar que no existiese ninguna alteración técnica que hubiese pasado desapercibida al sistema semiautomático.

Finalmente, aquellos ciclos que se sospechara que podían tener fallos o presentaran anomalías en la captación del movimiento, provocados por desplazamientos o malposicionamiento de marcadores, fueron debidamente eliminados del análisis final.





**Figura 10.** Representación gráfica de los datos de marcha tras su procesamiento en el software de CODAmotion y su posterior extracción al paquete estadístico R. Todas las curvas representan el movimiento articular intersegmentario de un individuo en base a un ciclo de la marcha (ver apartado variables para más detalles). En el eje de abscisas se representa el ciclo de marcha en % y en el eje de ordenadas el movimiento en grados. Las líneas verticales representan los límites de los apoyos bipodales, apoyo monopodal y fase de oscilación. La línea horizontal representa los 0 grados articulares o posición de referencia anatómica.

### 3. VARIABLES DE ESTUDIO

#### 3.1. Variables clínicas de los grupos de pacientes

Las variables clínicas recogidas en el grupo de pacientes con DCL y EAL durante el estudio se presentan en las Tablas del material suplementario 3a, 3b, 3c y 4a, 4b, 4c. Estas variables incluyeron: el sexo, la altura, el peso, el índice de masa corporal (IMC) calculado mediante la fórmula  $IMC = \text{peso (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$ ; estado social (vivir en familia o en solitario); historia de tabaquismo (nunca, en el pasado, en el presente); tiempo referido de síntomas cognitivos por parte del paciente o un informador fiable registrado en meses en la Consulta de Demencia del HUIS; evolución clínica (tras un periodo promedio de  $21 \pm 8$  meses desde la visita inicial a la unidad); historia de consumo de alcohol (nunca; > 1 unidad/día en el pasado; > 1 unidad/día en el presente); historia de enfermedad cardiovascular; historia de depresión leve (con o sin tratamiento actual); historia de hipertensión y tiempo de su padecimiento (< 5 años, 5-10 años / > 10 años); historia de diabetes mellitus (controlada con antidiabéticos orales o controlada con insulina), tiempo de padecimiento de la diabetes (< 5 años / > 5 años); historia de dislipemia; presencia de apnea del sueño (roncopatía y uso de CEPAP); nivel de actividad física diaria referida por el paciente o el informador fiable (< 30 min / > 30 min); diagnóstico previo de artrosis con fases sintomáticas previas en las articulaciones de la extremidad inferior; resumen de las alteraciones estructurales o funcionales derivadas de los estudios de neuroimagen o neurofuncionales; registro de biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de las proteínas tau y  $\beta$ -amiloides cuando fue posible.

### 3.2. Perfil cognitivo de los grupos con Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer Leve

Para determinar el nivel de funcionalidad cognitiva de los grupos DCL y EAL, se realizó una evaluación neuropsicológica a cada sujeto. Las Tablas del material suplementario 5-a y 6-a muestran el resultado directo de la entrevista neuropsicológica realizada en los grupos DCL y EAL respectivamente. Durante la entrevista se registró el nivel educativo, estratificado según los años de educación formal en: iletrado (0-4 años de educación); básico (5- 8 años); intermedio (9-15 años); y superior: ( $\geq 16$  años). Se realizó la siguiente batería de pruebas neuropsicológicas en cada sujeto.

*Mini Mental State Examination o Mini test Cognitivo de Lobo, (MMSE) (Folstein et al., 1975; Lobo, Ezquerro, Gomez Burgada, Sala, & Seva Diaz, 1979):* el MMSE es un test útil en la detección y seguimiento de la demencia. La prueba es administrada por un evaluador y se puntúa con un máximo posible de 30 puntos. De esta manera, un sujeto se encuentra en un peor estado cognitivo si la puntuación es más baja. Esta prueba se subdivide en una serie de campos o ítems agrupados en 5 apartados que evalúan diferentes capacidades. Por ejemplo, para la orientación temporal y espacial se emplean preguntas del tipo "¿qué fecha es hoy?", y, "¿dónde se encuentra?"; la memoria inmediata se evalúa mediante el recordatorio de tres palabras ("peseta, caballo y manzana") que deben ser repetidas directamente por el sujeto y rememoradas posteriormente; la atención y el cálculo matemático se testa con una prueba de conteo hacia atrás de tres en tres; el lenguaje se comprueba pidiéndole al sujeto que nombre un objeto que se le muestra (por ejemplo un bolígrafo); la grafía mediante la escritura de una frase libre y la visuoconstrucción se evalúa mediante la copia de un dibujo geométrico simple. Este test está muy extendido en la práctica clínica debido a su rápida administración y a su capacidad para

diagnosticar el posible grado de demencia, incluida la progresión clínica (Doody, Massman, & Dunn, 2001) aunque hay menos datos claros sobre la detección de los pacientes con DCL únicamente a través del MMSE (Kuslansky et al., 2004). La puntuación normal de esta prueba se halla entre los 28-30 puntos, con un punto de corte para considerarse al paciente con un trastorno cognitivo propio de demencia de  $\leq 24$  puntos una vez corregido este valor de puntuación directa en base a la edad y al nivel de educación del sujeto (Crum, Anthony, Bassett, & Folstein, 1993).

*Clinical Dementia Rating, CDR* (Hughes et al., 1982): esta prueba se utiliza para graduar el estado clínico cognitivo general en base a la capacidad mnésica, la orientación, el juicio y la capacidad de resolución de problemas, las características de la esfera social, el comportamiento del sujeto en su entorno domiciliario, así como sus aficiones y la capacidad de autocuidado. En esta prueba se asigna a cada ítem la puntuación que corresponda (0, 0.5, 1, 2 o 3) de acuerdo a la situación que mejor defina el estado actual del paciente. Cabe destacar que la afectación del área relacionada con los cambios de la memoria establece una prioridad en la determinación del estado global. De esta forma, si al menos tres áreas diferentes son calificadas con la misma puntuación que la puntuación en memoria, el grado de afectación de esta última es el que define el valor general. Por otro lado, si más de tres apartados se gradúan por encima o por debajo de la calificación de la memoria, entonces predominaría la puntuación de estas últimas. La puntuación final se expresa mediante el valor representativo resultante, CDR-0 = normal, CDR-0,5 = demencia cuestionable, CDR-1 = demencia leve, CDR-2 = demencia moderada, CDR-3 = demencia grave.

*Escala de Blessed y Roth, Blessed Dementia Rating Scale (BDRS)* (Blessed, Tomlinson, & Roth, 1968): escala que mide los cambios funcionales en

las actividades de la vida diaria (AVDs), los hábitos, la personalidad y/o comportamiento referidos por el paciente o por un informador fiable.

El subapartado dedicado a las AVDs explora los cambios en tareas domésticas, orientación por entornos conocidos y la dificultad para recordar hechos recientes. La puntuación total se realiza sobre 8 ítems, y cada ítem tiene un valor mínimo de 0 (ningún cambio), 0,5 (cambios leves) y 1 (cambio total o grave).

En el apartado dedicado a los hábitos, este distingue en la evaluación de las tareas comer, dormir y relativas al control de esfínteres. Cada una de estas puede ser valorada con puntuación 0 (normal) a 3 (incapacidad total) La puntuación de esta subescala es por tanto de 0 a 9 puntos posibles.

La conducta y personalidad se comprueba en base a 11 ítems que pueden ser valorados entre 0 (ausencia del síntoma) y 1 (presencia del síntoma).

La mejor puntuación de corte para el diagnóstico de demencia de la BDRS se considera en 3.5 puntos, sumando las tres partes (sensibilidad de 87.39%, y especificidad 90%), y en el caso de la BDRS con suma de las partes A + B (BDRS –Mod en la bibliografía), el punto de corte es de 1.5 (sensibilidad: 90%, y especificidad: 89%) (Pena-Casanova et al., 2005), tomándose como demencia leve un valor de  $5,6 \pm 3,2$  puntos; moderada  $10,3 \pm 3,8$ ; y severa  $17,2 \pm 4,6$  (Carnero Pardo, Lopez Alcalde, Espinosa Garcia, Sanchez Magro, & en nombre del grupo del Estudio ROSA, 2017).

*Test del dibujo del reloj (Clock drawing test) (BATTERSBY, BENDER, POLLACK, & KAHN, 1956):* en esta prueba se pide al sujeto que realice a mano alzada el dibujo de un reloj con las manecillas marcando las cuatro menos veinte. El dibujo final se puntúa sobre un total de 7 puntos dependiendo de la presencia ordenada de los números (sin necesidad de haber presencia

de los 12), que dichos números se encuentren repartidos en los cuatro cuadrantes, la presencia de las dos manecillas, y la precisión de proximidad en los números señalados por dichas manecillas. De esta forma, una mayor puntuación estará asociada a una mejor capacidad cognitiva. Esta prueba evalúa las habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas del sujeto, y ha demostrado ser una herramienta con un buen rendimiento diagnóstico para la demencia (Heinik, Reider-Groswasser, Solomesh, Segev, & Bleich, 2000) y el DCL (Vyhnalek et al., 2017).

*Fluidez verbal semántica y fonológica:* las pruebas de fluidez verbal ofrecen datos en la capacidad de producción verbal, memoria semántica, lenguaje y función ejecutiva (Lezak, Howieson, & Loring G.W., 2004). Esta prueba evalúa la capacidad del sujeto de nombrar todos los animales posibles, para el caso de la fluidez semántica, y de todas las palabras que empiecen por la letra "P", en el caso de la fluidez fonológica, en base a un minuto de tiempo. Las capacidades relacionadas con la fluidez verbal suelen hallarse alteradas en los pacientes con demencia, DCL y EA leve (Wajman, Cecchini, Bertolucci, & Mansur, 2018).

*Amplitud de la memoria de dígitos (Digit Span) en series directas e inversas (Wechler, 1997; Peña-Casanova, 2005):* se trata de una tarea en la que aparecen involucradas tanto la capacidad de atención como de memoria, especialmente la memoria de trabajo en el caso de las series inversas. La amplitud de la memoria de dígitos requiere la repetición verbal por parte del sujeto de una secuencia de números de longitud creciente dada por el examinador, primero hacia adelante, repitiéndola después en orden inverso. Ambos test consisten en siete pares de secuencias numéricas aleatorias que deben ser leídas por el examinador a un ritmo de palabra por segundo. El rango posible de acierto de dígitos queda establecido

en 0–9 para las series directas, y en 0–8 para las inversas. El valor normal de la amplitud de memoria de dígitos es de 6+1 para el caso de las series de dígitos directas, y de entre 0.59 a 2 dígitos menor para el caso de las inversas, que suele establecerse entre 4–5, considerando un valor de 3 como límite (Pena-Casanova, Quinones-Ubeda, Quintana-Aparicio et al., 2009)

*Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF de sus siglas en Inglés Rey-Osterrieth Complex Figure) (Rey, 1941a):* el objetivo de esta prueba es evaluar la percepción y las habilidades visuoconstructivas. Además, también permite valorar la memoria visual junto con las habilidades propias de funciones ejecutivas relativas a la planificación y al desarrollo de estrategias para la resolución de problemas (Lezak et al., 2004). Se pide al sujeto que copie un dibujo geométrico complejo (figura compleja) estando ésta presente durante la copia. Tras un período de tiempo de 30 minutos, el sujeto debe de volver a repetir la figura en un nuevo papel tal y como la recuerda. El examinador puntúa la semejanza de la figura a la copia y después del recuerdo, con un valor total de entre 0 y 36 puntos tanto para la copia como para el recuerdo. La puntuación será más baja si la figura difiere de la original, lo que implicaría peores capacidades cognitivas.

*Prueba de Recuerdo Libre y Facilitado con Claves, Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984):* esta prueba se utiliza para medir la capacidad de memoria y de aprendizaje verbal. Para ello se utiliza una serie de palabras sin relación semántica que el sujeto debe de recordar en varios intentos, y después volver a recordarlas tras un período de 30 minutos. La versión facilitada supone que el examinador puede ofrecer una clave relacionada con cada una de las palabras que no ha conseguido recordar de forma libre. De esta manera, se registran

aquellas palabras recordadas por el sujeto en cada intento libre y facilitado con claves, apuntando el número total de palabras en cada supuesto. De esta forma, el FCSRT enfatiza la especificidad en la codificación durante el recuerdo y el aprendizaje. Esta tarea es particularmente sensible en el caso de la EA desde sus estados iniciales (Grober, Sanders, Hall, & Lipton, 2010), y parece asociarse con la actividad neurofuncional de regiones específicas relacionadas con estructuras como el córtex cingulado en pacientes con DCL y EA (Caffarra et al., 2016), pudiendo ser el reflejo de posibles marcadores de progresión desde DCL a EA (Grande et al., 2018). Para la presente tesis se han utilizado las variables derivadas del registro del número de palabras rememoradas por cada sujeto en el primer intento; en el intento tras un tiempo de 30 minutos; y el recuerdo total de palabras tras 30 minutos con claves.

*Subtest de la prueba verbal de semejanzas (Wechsler, 1997):* esta prueba se utiliza para evaluar las funciones ejecutivas dedicadas a la capacidad de abstracción y generalización, la capacidad de manejo de conceptos a nivel teórico, y puede ser utilizado para definir el tipo de pensamiento predominante por el sujeto (concreto, funcional o abstracto). En esta prueba se utilizan un total de 19 palabras analógicas, y el sujeto debe de enunciar cuál es la base de su relación (ej: en la pareja, "mesa-silla", ambas palabras se asemejan en que ambas son "mobiliario"). El examinador debe de puntuar la respuesta del sujeto en base a la relación real o equivocada de la semejanza. La prueba permite un rango de puntuaciones de entre 0 y 33 puntos, que deben ser escalados entre 2-19 en base a la distribución normal por rango de edades.



### **3.3. Corrección de las variables neuropsicológicas en base a la edad y al nivel educativo de los participantes**

El resultado de las pruebas neuropsicológicas que se han expuesto se encuentra influenciado por la edad y el nivel educativo de los sujetos (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006), por lo que es relevante ajustar los datos de las puntuaciones directas de las distintas pruebas neuropsicológicas para poder compararlas con sus valores normales dentro de los mismos grupos de edad y nivel educativo, lo que es de especial interés en patologías relacionadas con el progreso de envejecimiento, el DCL y su transición hacia la EA (Kryscio, Schmitt, Salazar, Mendiondo, & Markesbery, 2006). Por otro lado, este ajuste permitirá relacionar las variables de funcionalidad cognitiva con las demás variables clínicas y de marcha. Las Tablas del material suplementario 5-b y 6-b muestran el resultado de las puntuaciones corregidas de la entrevista neuropsicológica realizada en los grupos DCL y EAL respectivamente.

Por lo tanto, los datos de puntuación directa se han transformado en datos escalares según los estudios actualizados de normalidad en población española del proyecto NEURONORMA (Pena-Casanova, Blesa et al., 2009; Pena-Casanova et al., 2009; Pena-Casanova, Gramunt-Fombuena et al., 2009; Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al., 2009) En estos estudios, los valores crudos deben ser asignados a un rango de percentiles en función de su lugar dentro de la distribución normal para cada grupo de edad. Después, este valor debe ser corregido (penalizado o aumentado) en base a los años de educación reglada del sujeto. De esta forma, los valores crudos quedan convertidos en un valor escalar de entre 2 y 18 puntos, con un valor medio de 10, y una DE de 3 puntos. Para el caso de variables que no tuvieron correspondencia en los estudios de NEURONORMA, se han utilizado los valores normativos en base a sus manuales de aplicación o estudios de normalidad (Wechler, 1997; del Ser Quijano et al., 2004; Pena-

Casanova et al., 2005; Strauss et al., 2006). En este segundo caso, el valor queda representado en desviaciones "z" (Z-score) respecto de su grupo de edad y nivel educativo correspondiente a través de la siguiente fórmula:

$$z = \frac{\text{(puntuación directa-media ajustada a edad y nivel educativo)}}{\text{(desviación estándar ajustada a edad y nivel educativo)}}$$

### 3.4. Variables procedentes del Análisis Instrumental de Marcha

#### 3.4.1. El ciclo de la marcha y criterios de selección de las variables de marcha

La marcha es el movimiento de desplazamiento bípedo en posición erguida característico del ser humano. Este movimiento se realiza gracias a la alternancia de apoyo en las extremidades inferiores, lo que comprende una secuencia ininterrumpida de movimientos que aseguran la locomoción en dirección hacia adelante. Esta estructura es universal y su organización es muy constante en los humanos.

El ciclo de la marcha se ha definido como las unidades básicas en las que puede descomponerse el caminar humano. En condiciones fisiológicas, el ciclo de la marcha se refiere a todos los fenómenos de movimiento que se producen entre dos taloneos consecutivos del mismo pie, con lo que puede estudiarse el ciclo de marcha de ambas extremidades por separado. Los fenómenos de movimiento del ciclo de la marcha pueden separarse en diferentes categorías: por un lado la componente cinemática, es decir la descripción del movimiento articular o de los segmentos corporales en base a su aceleración, velocidad y cambios angulares tridimensionales; por otro, en su componente dinámica, cinética o de fuerzas subyacentes al movimiento corporal, transporte del peso y momento de la fuerza y potencia acaecidas en las diferentes articulaciones; y al registro de la actividad muscular en cada momento de la marcha (Sutherland, 2002; Sutherland, 2005).

El cronocinesiograma básico de la marcha contempla dos períodos, un período de apoyo bipodal (con ambas extremidades en contacto con el suelo), y un período de apoyo unipodal (con tan sólo una extremidad en contacto con el suelo) que es concurrente a una fase de vuelo o balanceo libre de la otra extremidad para permitir su avance.

De esta manera, los patrones de contacto de la extremidad con el suelo comprenden un: contacto bipodal inicial, seguido de un apoyo unipodal de una única extremidad (el tiempo en el que la extremidad contraria realiza la oscilación en descarga) y un apoyo bipodal final (tiempo desde que la extremidad contralateral contacta con el suelo y se inicia la fase de vuelo de la que se hallaba en carga).

Perry et al (Perry J., 2010), planteó una serie de divisiones de gran interés por su relación funcional, midiendo la secuencia del ciclo de marcha en torno a un porcentaje para cada extremidad. De esta forma, cada fase del ciclo de marcha se caracteriza por unos límites porcentuales basados en la observación cinemática, y unos objetivos funcionales (las divisiones del ciclo se muestran en la Tabla 6 y se resumen en las siguientes):

**A. Periodo de apoyo total:** desde el contacto inicial del talón hasta su despegue a través de los dedos del pie. En su conjunto supone el 60% del ciclo de marcha.

• **Respuesta a la carga (loading response):** equivale a la primera fase de apoyo bipodal, su objetivo es absorber las fuerzas producidas por el impacto, asegurando la estabilidad y la progresión, lo que conlleva una gran demanda de disipación y alivio de las fuerzas durante el choque. Se distinguen dos fases:

- **Contacto inicial:** se trata de la posición en la que el miembro

inferior realiza el impacto con el suelo. En condiciones fisiológicas, la extremidad se sitúa preparada para recibir el impacto del talón con el tobillo en posición de 90°, la rodilla cercana a la extensión completa y la cadera en ligera flexión. Esta fase supone del 0-2% de ciclo de marcha y condiciona todo el resto de las fases. Esta posición requiere la actividad de la musculatura dorsiflexora del tobillo, coactividad de flexores y extensores de la rodilla, y extensora de cadera

- **Apoyo inicial en respuesta a la carga:** se produce entre el apoyo del talón hasta que el otro miembro despegas del suelo, suponiendo entre el 2% y el 10% del ciclo. Se precisa actividad dorsiflexora excéntrica para acomodar el pie al suelo de forma controlada, extensora excéntrica para aliviar las fuerzas de impacto en la rodilla.

• **Apoyo monopodal:** todo el peso tiene que ser soportado y equilibrado en una única extremidad para permitir el avance de la extremidad contraria en balanceo. Se divide en:

- **Fase de apoyo medio:** desde que el otro pie despegas hasta que el vector peso del cuerpo se alinea con el miembro que lo sustenta y se comienza a realizar el despegue del talón en carga. La función de esta fase es la del avance sobre la extremidad apoyada y mantener la estabilidad. Empieza en torno al 10% del ciclo y se completa en el 30%. En esta fase es imprescindible la actividad extensora de rodilla y cadera, separadora de cadera para la estabilidad transversal de pelvis y tronco, y plantiflexora excéntrica de tobillo.

- **Fase final del apoyo:** comienza con el despegue del talón en carga, y continúa hasta que el otro pie aterriza en el

suelo. En esta fase se produce un fuerte desequilibrio hacia adelante mientras se asegura el impulso. La cadera alcanza su máxima extensión y el tobillo empieza un movimiento de flexión plantar. Supone del 30 al 50% del ciclo de marcha, y es imprescindible la actividad flexora excéntrica de cadera y rodilla, y la activación plantiflexora excéntrica de tobillo.

- **Fase previa a la oscilación:** se trata de la última fase del apoyo y coincide con la segunda fase de apoyo bipodal. Comienza cuando el pie contrario contacta en el suelo y termina con el despegue efectivo del pie del suelo. Esta fase debe de asegurar el impulso eficaz hacia adelante una vez se asegura el apoyo de la extremidad contraria. En esta fase es necesaria una fuerte actividad extensora de tobillo y la acumulación de energía elástica (pliométrica) de rodilla, cadera y tobillo, proveniente de la fase anterior.

**B. Periodo oscilante o de vuelo:** supone el 40% restante del ciclo y se corresponde con todo el tiempo que la extremidad se encuentra en el aire, es decir, mientras la extremidad contraria soporta el peso. Se divide en las siguientes 3 fases:

- **Oscilación inicial:** comienza con el despegue del pie y finaliza cuando el muslo oscilante alcanza la posición del muslo en apoyo (las dos extremidades se encuentran en el mismo plano). El pie debe elevarse y la extremidad avanza gracias a la flexión de la cadera y el fuerte aumento de la flexión de la rodilla, lo que es imprescindible para evitar tropiezos. Corresponde al 60-73% del ciclo. Es imprescindible la actividad dorsiflexora de tobillo, rodilla y cadera. Cabe destacar que en esta fase se aprovecha la energía por elongación de músculos flexores de la cadera durante la fase

previa a la oscilación para una mayor ergonomía del gesto.

- **Oscilación media:** comienza desde que la extremidad oscilante supera a la que está en apoyo, y termina cuando la tibia oscilante se coloca vertical (perpendicular al plano del suelo). La energía proveniente de fases anteriores permite que esta fase no requiera prácticamente de esfuerzo muscular, ya que es la propia inercia la que permite el movimiento a modo de doble péndulo. El porcentaje del ciclo al que corresponde esta fase es del 73 al 87%.

- **Oscilación final:** comienza con la posición vertical de la tibia y finaliza con el taloneo del pie. El avance de la extremidad se completa con la extensión de la rodilla y supone el resto del tiempo del ciclo de marcha, es decir, del 87 al 100%. En esta fase es imprescindible la actividad dorsiflexora de tobillo y la capacidad excéntrica de los músculos flexores de rodilla para frenar la inercia proveniente de la fase anterior.

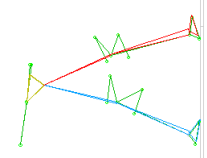
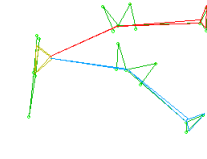
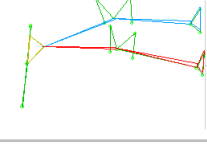
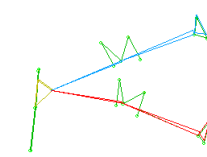
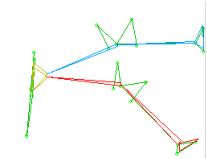
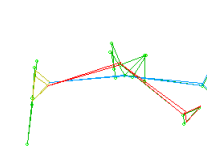
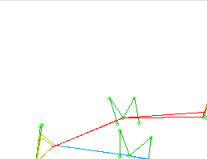

Período	Fase de apoyo					Fase de balanceo u oscilación		
	Contacto inicial	Respuesta a la carga	Apoyo medio	Apoyo Final	Previo al balanceo	Balanceo inicial	Balanceo Medio	Balanceo Final
Fase	0-2%	3-10%	10-30%	30-50%	50-60%	60-73%	73-87%	87-100%
%	1º apoyo bipodal					2ª apoyo bipodal		
Subdivisión	1º apoyo bipodal		Apoyo unipodal			Apoyo unipodal contralateral		
Límites	Impacto del talón en el suelo	Despegue del pie contralateral	Verticalidad del CG	Despegue talón homolateral	Despegue del pie del suelo	Cruce de las extremidades	Verticalidad de la tibia	Contacto del talón en el ciclo siguiente.
Objetivo	Recibir el impacto del suelo	Absorber las fuerzas de impacto manteniendo el equilibrio	Mantener el equilibrio durante el avance del peso	Preparar la fase de despegue de la extremidad	Impulso de la extremidad para iniciar el balanceo	Triple flexión para evitar obstáculos en el avance	Avance de la extremidad (oscilación en doble péndulo)	Preparación del apoyo subsiguiente
Esquema extremidad inferior								
Tobillo	90° o dorsiflexión	Flexión leve	Flexión dorsal	90°, dorsiflexión	Flexión pantar	Flexión dorsal	Flexión dorsal	90° o dorsiflexión
Rodilla	Extensión	Flexión leve	Extensión	Flexión leve	Flexión	Flexión	Leve flexión	Extensión
Cadera	Flexión leve	Flexión leve	Extensión	Extensión	Extensión	Flexión	Flexión	Flexión
Actividad Cinética Sagital.	Dorsiflexión de tobillo, coactividad de flexores y extensores de la rodilla, y extensora de cadera	Dorsiflexión excéntrica para acomodar el pie, extensora excéntrica en la rodilla	Flex. Plantar excéntrica por avance de la tibia, extensión concéntrica en rodilla	Pliométrica de tríceps sural y recto femoral por actividad excéntrica.	Concéntrica de flexores de cadera y extensores de tobillo.	Concéntrica de flexores de rodilla y dorsiflexores de tobillo	Dorsiflexión tobillo, excéntrica de flexores de rodilla y extensores de cadera.	Excéntrica de los extensores de cadera y flexores de rodilla, actividad concéntrica de los flexores dorsales de tobillo

Tabla 6. . Subdivisión funcional del ciclo de la marcha humana (Perry J., 2010)

De entre todas las variables posibles que pueden ser extraídas del AIM, se han seleccionado aquellas derivadas del estudio cinemático (valores espaciotemporales del paso, variables de la posición articular de la pelvis, la cadera, la rodilla, el pie y el antepié (en los tres ejes cartesianos del espacio X, Y, Z)).

Los criterios empleados para la selección de las variables han sido:

1. La experiencia de este grupo con el manejo, análisis y comprensión de las variables.
2. Demostración en estudios previos de su importancia en DCL y EA.
3. Descripción en estudios previos de un posible valor que discrimine a los pacientes que sufren DCL de aquellos que padecen EA.
4. Su relación con valores predictivos de padecer demencia o en el empeoramiento del cuadro cognitivo.

Se seleccionaron los parámetros de marcha definidos por Schutte (Schutte et al., 2000). Para la selección de los parámetros relevantes estudiados en envejecimiento fisiológico, DCL, EA y demencia (Verghese et al., 2009; Gillain et al., 2009; Eggermont et al., 2010; Beauchet et al., 2014; Gillain et al., 2017; Knapstad et al., 2018); por su posible valor discriminatorio entre el grupo de pacientes con DCL y EAL (Aggarwal et al., 2006; Beauchet et al., 2013; Cedervall et al., 2014; Allali et al., 2016; Del Campo et al., 2016; Rucco et al., 2017), y valores asociados al riesgo de padecer demencia en el adulto mayor, en la progresión de DCL a demencia o EA, o a la relación con la predicción del empeoramiento del cuadro cognitivo (Cesari et al., 2005; Aggarwal et al., 2006; Inzitari et al., 2007; Buracchio et al., 2010; Beauchet et al., 2013; Callisaya et al., 2013; Gale et al., 2014; Bridenbaugh & Kressig, 2015; Allali et al., 2016; Beauchet et al., 2016; Kikkert et al., 2016; Dumurgier et al., 2017; Byun et al., 2018)

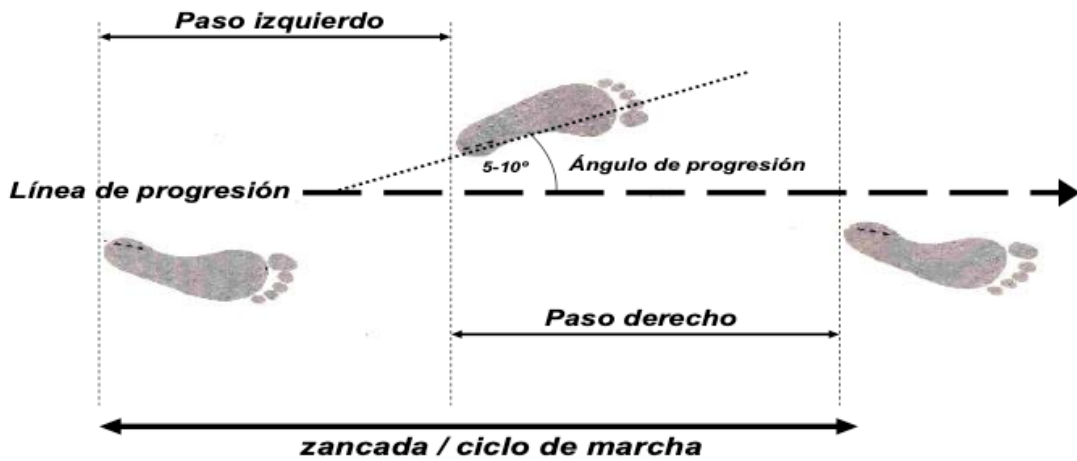


### 3.4.2. Variables espaciotemporales (Whittle, 2007)

Son variables que definen el ciclo de marcha en base a valores de relación espacial (distancias) y temporales de los apoyos y despegues de los pies a lo largo de la progresión de la marcha sin atender a los movimientos articulares ni a las fuerzas actuantes. Algunas de las variables espaciotemporales estudiadas se representan en la Figura 10, y todas quedan recogidas en la Tabla 7. Estas variables son extraídas de cada extremidad por separado, realizándose el cálculo de su media y su desviación estándar por cada sujeto y lado.

Variables espaciotemporales	Unidad de medida
Velocidad de marcha	(m/s)
Velocidad de marcha normalizada	(1/s)
Longitud de la zancada	(m)
Tiempo de zancada	(s)
Zancadas por minuto	(zancada/min)
Longitud del paso	(m)
Tiempo de paso	(s)
Pasos por minuto	(pasos/min)
Cadencia	(pasos/s)
Tiempo de apoyo (s)	(s)
Tiempo de apoyo (%)	(%)
Tiempo en oscilación (s)	(s)
Tiempo en oscilación (%)	(%)
1º tiempo de apoyo bipodal	(s)
1º tiempo de apoyo bipodal	(%)
Tiempo en apoyo monopodal	(s)
Tiempo en apoyo monopodal	(%)
2º tiempo de apoyo bipodal	(s)
2º tiempo de apoyo bipodal	(%)

**Tabla 7.** Variables espaciotemporales extraídas de la marcha de los sujetos y sus unidades de medida.



**Figura 11.** Variables espaciotemporales de la marcha: diagrama que muestra los hitos relevantes para la definición de la zancada (equivalente a ciclo de la marcha), y valores del paso respecto de la línea de progresión de avance durante la marcha.

### 3.4.3. Variables cinemáticas articulares:

Como se ha definido anteriormente, estas variables recogen la medición de la posición angular (movimiento articular) a lo largo del ciclo de marcha o en fases concretas del mismo. Se calculó la media de los ciclos totales de cada individuo, separada en el lado derecho e izquierdo. Las variables cinemáticas incluidas se recogen en la Tabla 8.

	Variable	Unidad
1	Balaneo pélvico medio	Grados
2	Rango del balanceo pélvico	Grados
3	Rotación pélvica en el contacto inicial	Grados
4	Flexión de cadera en el contacto inicial	Grados
5	Mínimo de flexión de cadera	Grados
6	Flexión máxima de cadera en oscilación	Grados
7	Rango de flexión de cadera	Grados
8	Abducción media de cadera en el 1º apoyo bipodal y apoyo monopodal	Grados
9	Abducción máxima de cadera en oscilación (grados)	Grados
10	Rotación media de cadera en apoyo (grados)	Grados
11	Flexión de rodilla en el contacto inicial (grados)	Grados
12	Flexión de rodilla en el despegue del pie contralateral	Grados
13	Flexión máxima de rodilla	Grados
14	Tiempo para el valor pico de flexión de rodilla	% ciclo
15	Rango de flexión de rodilla	Grados
16	Dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial	Grados
17	Dorsiflexión máxima de tobillo en apoyo	Grados
18	Mínimo de dorsiflexión de tobillo en apoyo	Grados
19	Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo	Grados
20	Dorsiflexión del tobillo en el despegue del pie	Grados
21	Tiempo para la dorsiflexión máxima de tobillo en oscilación	% ciclo
22	Dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación	Grados
23	Rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación	Grados
24	Valor medio del ángulo de progresión del pie en apoyo	Grados

**Tabla 8.** Conjunto de variables cinemáticas articulares extraídas de los ciclos de marcha de todos los sujetos

### 3.4.4. Medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares de marcha.

Para conocer el posible cambio en el control motor de los pacientes con DCL y EAL respecto del grupo de control, se ha empleado la medida de Permutación de la Entropía (PE) simple escala y de la Irreversibilidad temporal (IRR) simple escala de las series temporales cinemáticas articulares tridimensionales de la marcha, extraídas de todos los ciclos de marcha de las tres cohortes.

Como se ha definido anteriormente, el AIM ofrece los resultados del movimiento por conjuntos de datos en forma de series temporales, que pueden ser estudiados observacionalmente, o tratados cuantitativamente mediante el uso de diferentes algoritmos ofrecidos por el campo de la teoría de la información. Una serie temporal puede ser definida como un conjunto de mediciones tomadas a un intervalo de tiempo específico, en nuestro caso, el comportamiento cinemático durante el tiempo transcurrido en una secuencia completa de movimientos entre dos taloneos consecutivos del mismo pie, o ciclo de la marcha. Sin embargo, lo importante no es la medida del cambio en el tiempo en términos absolutos, sino el comportamiento emergente del sistema para que pueda ser descrito a lo largo de la serie usando herramientas y procedimientos matemáticos no lineales que cuantifiquen su grado de orden, previsibilidad, regularidad y complejidad. Caracterizar la naturaleza de la complejidad de los movimientos presentes en la serie temporal-ciclo de marcha, es de gran interés dado que se encuentra sujeta a la suma de influencias tanto estocásticas como deterministas, al igual que cualquier sistema biológico (Riley & Turvey, 2002).

#### **Permutación de Entropía:**

Las medidas de entropía de la serie temporal pueden ser útiles para cuantificar el rendimiento del sistema neural motor en la selección de los

movimientos de las articulaciones a lo largo del ciclo de marcha (Stergiou & Decker, 2011; Gavrishchaka, Senyukova, & Davis, 2015). De esta forma, un movimiento articular con baja entropía es más repetible y menos errático, lo que puede sugerir que es controlado estrictamente por su correspondiente comando neural, mientras que, al mismo tiempo, es menos adaptable o plástico a modificadores internos o externos (Harbourne & Stergiou, 2009). Pese a que la entropía de las señales biológicas relativas a la capacidad de marcha puede ser analizada mediante diferentes medidas (Bizovska, Svoboda, Vuillerme, & Janura, 2017; Bizovska et al., 2018), se ha escogido la Permutación de Entropía (PE) debido a su capacidad para caracterizar la dinámica temporal del sistema, indispensable en la evaluación del movimiento (Hillen, Yamaguchi, Abbas, & Jung, 2013), y por haber demostrado ser útil en la caracterización del control motor de la marcha normal y patológica (Zanin et al., 2018). El concepto de los patrones de permutación, especialmente en aquellos derivados de la Permutación de Entropía (PE), fue introducido por C. Bandt y B. Pompe en su artículo de 2002 (Bandt & Pompe, 2002). En resumen, la EP se basa en la idea de, dada una serie temporal de datos, poder hallar los patrones de orden que resultan en sub-secuencias ordenadas (ascendentes), para después estudiar la distribución de probabilidad y la entropía de dichos patrones. La PE permite evaluar la causalidad cronológica de una serie temporal de una manera eficiente desde el punto de vista computacional, y de una manera prácticamente libre de parámetros prefijados, ya que no se encuentra sujeta a la necesidad de umbrales o límites arbitrarios. Desde su introducción, la PE se ha utilizado para abordar múltiples problemas, desde la estimación de la complejidad de una serie temporal hasta la identificación de la naturaleza (caótica o estocástica) del proceso que la genera (Amigó, J., 2010; Zanin, Zunino, Rosso, & Papó, 2012). Los valores de PE cercanos al 0 indican series temporales con dinámicas fijas o estocásticas,

es decir, en las que solo uno o varios patrones ordinales pueden aparecer como en las secuencias crecientes o decrecientes monótonas. Por otro lado, un valor de la PE más próximo al valor 1 significa que la serie es más aleatoria y por tanto menos predecible.

### **Irreversibilidad de las series temporales:**

En términos matemáticos, una serie temporal puede ser definida como irreversible cuando existe una pérdida de invarianza de sus propiedades estadísticas bajo una operación de regresión temporal (Lawrance, 1991; Stone, Landan, & May, 1996). Por tanto, dada una serie de tiempo  $X = \{x_t: t = 1 \dots N\}$  su versión revertida en el tiempo  $X_{t.r.} = (x_N, \dots, x_1)$  y una función genérica  $f, X$ , ésta será irreversible si  $f(X) \neq f(X_{t.r.})$ . De esta forma, una serie irreversible sería aquella en la que puede identificarse una línea temporal o una preferencia temporal en su evolución (Stone et al., 1996). La Irreversibilidad puede deberse a diferentes causas: como dinámicas no lineales, modelos generadores no gaussianos (lineales o no lineales), o, en general, presencia de memoria (Puglisi & Villamaina, 2009). Por lo tanto, evaluar la irreversibilidad equivale a analizar el grado de previsibilidad, complejidad, y de no linealidad de las series temporales, con lo que se aproximaría conceptualmente a la idea expuesta anteriormente en la que se basaba la PE. Por otro lado, el ruido de una señal (distinto de la complejidad de una señal) es reversible, por lo que la pérdida de irreversibilidad también puede deberse a inestabilidades en el flujo nervioso en el control motor (Wan & Goldstein, 2018). De esta manera, un valor de IRR más elevado, próximo a 2, significa que la serie temporal es menos errática y menos variable, mientras que un valor de IRR cercano a 0 indica una mayor aleatoriedad.

En nuestro estudio, se calcularon la PE escala simple y la IRR escala simple de los ciclos de marcha de cinco articulaciones (pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié) en los tres planos de movimiento que provee el AIM:

abducción y aducción en el plano frontal; flexión y extensión en el plano sagital; y rotaciones en el plano horizontal. Los valores de PE e IRR se han calculado de forma independiente utilizando 200+1 puntos representativos de las posiciones articulares a lo largo de cada ciclo de marcha. Además, la nomenclatura de algunos movimientos ha debido de ajustarse para utilizar los términos de referencia establecidos, y poder así mejorar la comprensión y la comunicación de los resultados. Por ejemplo, no existe un movimiento rotacional del tobillo desde la definición anatómica funcional básica, ya que esta articulación monoaxial sólo tiene un grado de libertad de movimiento (en este caso, la flexo-extensión). El movimiento rotacional de tobillo, expresaría por lo tanto el movimiento entre los segmentos de la pierna y el pie en el plano horizontal (ángulo de alineación del tobillo para este caso). Se ha preferido mantener la definición general para mantener una coherencia entre todas las articulaciones estudiadas y para no complicar la interpretación de los resultados, facilitando así el manejo de las figuras que expresan los resultados de las medidas de complejidad en las series cinemáticas articulares de marcha.

## 4. ANÁLISIS DE LOS DATOS:

### **Análisis comparativo de variables clínicas.**

La diferencia de medias de las variables sociodemográficas y clínicas cuantitativas recogidas en los grupos se estudiaron mediante el estadístico t de student para muestras independientes en el caso del análisis de la diferencia entre los grupos DCL y EAL, y mediante ANOVA de un factor cuando se trató de diferencias entre los tres grupos GC, DCL y EAL. De esta manera, se estudió la diferencia en altura, peso, índice de masa corporal (IMC) calculado mediante la fórmula  $IMC = \text{peso (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$ , tiempo referido de síntomas cognitivos por parte del paciente o un informador fiable registrado en meses en la Consulta de Demencia del HUIS, evolución clínica (tras un periodo promedio de  $21 \pm 8$  meses desde la visita inicial a la unidad). En todos los casos se consideró un intervalo de confianza del 95% y se consideró un p valor significativo si  $p \leq 0,05$ . También se analizó la diferencia de medias entre los grupos DCL y EAL para las variables derivadas de la entrevista neuropsicológica: MMSE, CDR, Span de dígitos directos, Span de dígitos inversos, FCSRT-recuerdo libre, FCSRT-recuerdo diferido tras 30 minutos, FCSRT-recuerdo diferido tras 30 minutos con claves, prueba de fluencia verbal semántica, prueba de fluencia verbal fonológica, prueba del reloj, BDRS-Total, BDRS apartados A+B, ROCF-copia, ROCF-recuerdo libre tras 30 minutos. Para ello se utilizó el estadístico t de student, y se consideró un IC al 95%. La diferencia estadística se asumió significativa si  $p \leq 0,05$ .

En el caso de las variables cualitativas: sexo, estado social, nivel educativo, historia de tabaquismo, historia de consumo de alcohol, historia de enfermedad cardiovascular, historia de depresión leve, historia de hipertensión y tiempo de su padecimiento, historia de diabetes mellitus, tiempo de padecimiento de la diabetes, historia de dislipemia, presencia

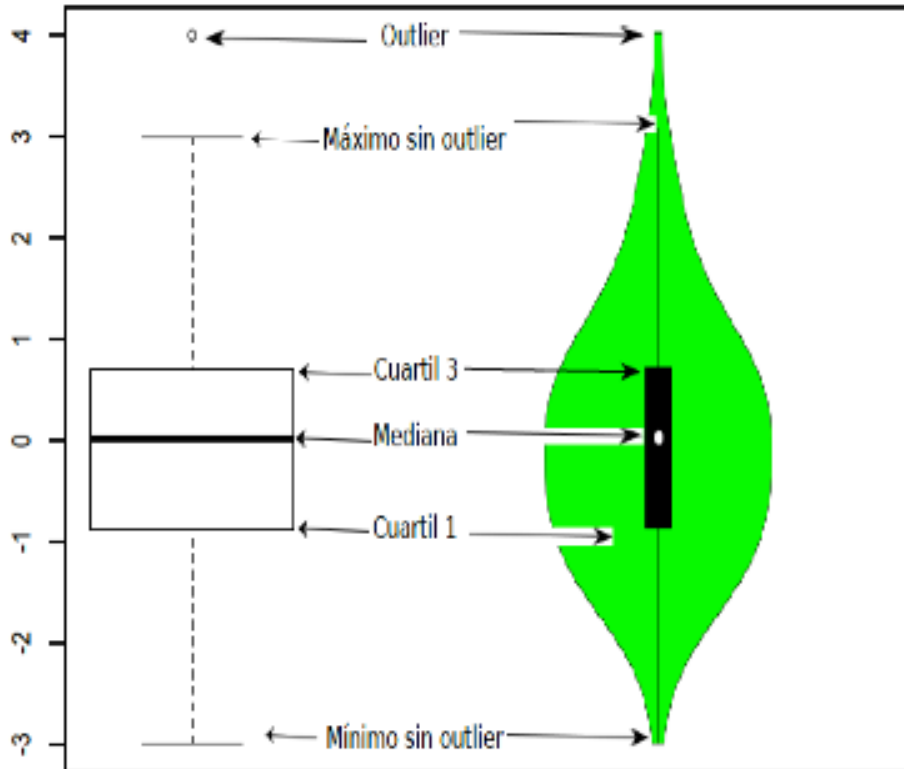


de apnea del sueño, nivel de actividad física diaria referida por el paciente o el informador fiable, y diagnóstico previo de artrosis con fases sintomáticas previas en las articulaciones de la extremidad inferior, se empleó el estadístico chi-cuadrado, utilizándose un IC del 95%, se consideró una diferencia estadísticamente significativa si  $p \leq 0,05$ .

El análisis de estas diferencias puede consultarse en las Tablas 9, 10-a y 10-b

#### **4.1. Análisis de los datos para el desarrollo del primer objetivo: describir y comparar los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de la marcha del Grupo de Control (GC), y de los grupos de pacientes diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer Leve (EAL).**

Los parámetros de marcha en todos los grupos (GC, DCL y EAL) se han descrito mediante las medidas de dispersión media y desviación estándar, y se ha obtenido el coeficiente de variabilidad en el caso de los valores espaciotemporales. Además, se han representado gráficamente utilizando gráficos de violín "violin plots" (paquete del programa estadístico R: "vioplot"). Estos gráficos (**figura 12a**) aportan la probabilidad de la densidad de los datos para los diferentes valores que toma la muestra si se comparan con la información habitual representada en los gráficos de cajas (es decir: mediana y rango intercuartilíco). Este gráfico mejora la comprensión de la distribución de los valores de una variable (Hintze & Nelson, 1998).



**Tabla 12a.** Interpretación de un gráfico de cajas (izquierda) y de un gráfico de violín (derecha). El gráfico de violín explica los mismos estadísticos que un diagrama de cajas y añade información adicional sobre la distribución de los datos.

**4.2. Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 2: estudiar el efecto de la edad en las diferencias observadas en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de los grupos de pacientes con respecto al GC, mediante modelos lineales mixtos.**

Dado que el DCL y la EAL se relacionan con el envejecimiento, el primer paso de estudio fue representar gráficamente los valores espaciotemporales medios izquierdos y derechos en relación con la edad.

Se utilizaron modelos lineales mixtos para estudiar el efecto del deterioro cognitivo independientemente de la edad, utilizada como un indicador del envejecimiento en sanos. Dentro del modelo, los parámetros espaciotemporales fueron la variable dependiente. Como variables independientes, se incluyeron la edad y el grupo de estudio utilizando el

grupo de control como referencia. (ver Figura 19).

**Sea el modelo:**

$$Y = \beta_0 + (\beta_1 * Edad) + (\beta_2 * variable\ dummy\ 1) + (\beta_3 * variable\ dummy\ 2) + (1|ID) + (1|Lado:ID)$$

**Donde:**

**Y** = parámetro cinemático o espaciotemporal (variable dependiente) de cada ciclo en un sujeto a una edad determinada;

**Edad** = edad de los sujetos en años.

**Variable dummy 1** = operador de grupo con valor "1" para los sujetos del grupo DCL, y valor "0" para los sujetos de los grupos GC y EAL.

**Variable dummy 2** = operador de grupo con valor "1" para los sujetos del grupo EAL y valor "0" para los sujetos de los grupos GC y DCL.

**1 | ID ID** = "random effect", intersección dependiente del sujeto (se recogen habitualmente 5 ciclos por lado y sujeto).

**1 | Lado:ID** = "random effect", intersección dependiente del lado del ciclo anidada en el sujeto."

**$\beta_0$**  = intersección fija; corresponde al valor medio del parámetro Y cuando la edad fuera 0 en el grupo de sujetos control (es un valor teórico).

**$\beta_1$**  = predicción de cambio en el valor del parámetro Y por el aumento de un año de edad.

**$\beta_2$**  = predicción de la diferencia del parámetro Y en el grupo diagnosticado de DCL con respecto al grupo control. Es un indicador de la diferencia del efecto de grupo DCL.

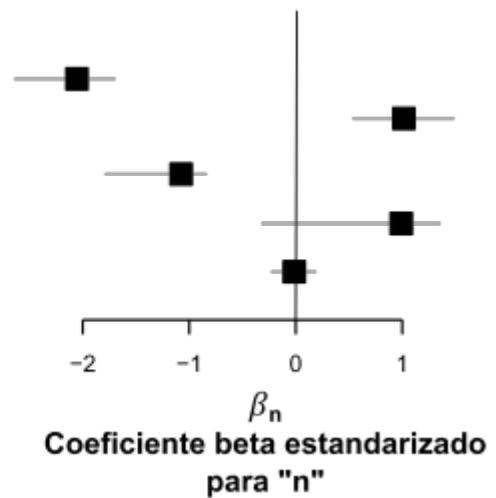
**$\beta_3$**  = predicción de la diferencia del parámetro Y en el grupo diagnosticado de EAL con respecto al grupo control. Es un indicador de la diferencia del efecto de grupo EAL.

Los modelos se ajustaron mediante una aproximación bayesiana "Markov chain Monte Carlo" utilizando un "priors" no informativos de distribución gaussiana para los efectos fijos y de distribución inversa de Whishart para las varianzas. Se utilizó el paquete MCMCglmm (Hadfield, 2010). Se calculó el intervalo de densidad con el 95% de probabilidad posterior más alto (intervalo HPD - "highest probability density").

Además, se calculó la diferencia entre los coeficientes  $\beta_2$  y  $\beta_3$ , para poder determinar el cambio del parámetro Y entre los grupos diagnosticados de DCL y EAL. De esta forma,  $\beta_2 - \beta_3$ , es un indicador de la diferencia entre los grupos DCL y EAL.

Los resultados del intervalo de credibilidad de los diferentes coeficientes de regresión se expresaron en Forest Plots (ver Figura 12-b para la interpretación de un Forest Plot y las Figuras 20 y 21 para más detalles sobre los resultados de este apartado) En el eje de abscisas se representaron los valores medios estandarizados de la distribución posterior de los distintos coeficientes de regresión, " $\beta_n$ ", mencionadas en el modelo (recuadros negros), con sus correspondientes intervalos de credibilidad (líneas horizontales). Cuando el intervalo de credibilidad no incluye el cero, se interpreta que " $\beta_n$ " tiene un efecto en esa variable. Las " $\beta_n$ " se expresan siempre estandarizados, expresándose a la izquierda de los diagramas el valor absoluto de cada parámetro con su intervalo de credibilidad. Este intervalo es importante ya que, si hubiera un efecto importante de " $\beta_n$ " en algún parámetro, es interesante mensurar ese efecto de variación en grados de movimiento.

<b>Variable dependiente 5</b>	-13.1 (-14.66;-9.68)
<b>Variable dependiente 4</b>	1.39 (-2.01;5.49)
<b>Variable dependiente 3</b>	-8.92 (-11.64;-6.81)
<b>Variable dependiente 2</b>	8.04 (5.53;10.39)
<b>Variable dependiente 1</b>	-1.7 (-3.2;0.03)



**Tabla 12b.** Interpretación de un Forest Plot. En el eje de abscisas se representa el cambio de los valores medios de las diferentes variables dependientes al aplicar el coeficiente bayesiano de regresión " $\beta_n$ ". Las Líneas horizontales muestran el intervalo de máxima credibilidad, el valor medio y su intervalo de credibilidad (números entre paréntesis) se reflejan a la derecha de cada variable, El efecto de aplicar " $\beta_n$ " se considera significativo si el intervalo de credibilidad (líneas horizontales) no corta la línea del 0. En el ejemplo ficticio que se representa arriba, la "variable dependiente 1" no sufre variaciones, con lo que no sería afectada por " $\beta_n$ " de ningún modo; la "variable dependiente 2" sí que desplaza su valor medio, pero no es significativo ya que el intervalo de credibilidad (línea horizontal) toca la línea del 0. Las variables dependientes 3, 4 y 5 sí muestran cambios significativos, siendo el efecto indirecto (la variable disminuye) para las variables 3 y 5, y directo para la variable 4 (la variable aumenta). Además, el efecto es mayor sobre la variable 5 al aplicar el coeficiente " $\beta_n$ ".

#### 4.3. Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 3: estudiar el efecto que el aumento de la velocidad de marcha produce en los parámetros cinemáticos articulares de los sujetos del GC y analizar las diferencias entre este efecto y el producido en pacientes con DCL y EAL, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.

La disminución de la velocidad de marcha exhibida por los sujetos con declive cognitivo es uno de los parámetros que parece caracterizar a los pacientes que sufren DCL y EA (ver apartado 4 de la introducción para más detalles). Por lo tanto, era necesario estudiar si además del efecto "edad", la velocidad de marcha escogida libremente por el sujeto al caminar expresada por el cambio de la "velocidad normalizada de la

marcha", produce un efecto significativo en los cambios cinemáticos articulares. A este respecto, se ajustó con la misma metodología un segundo modelo lineal mixto que pudiese determinar: 1) el efecto de la velocidad normalizada de marcha en los parámetros cinemáticos articulares de los tres grupos; b) determinar el efecto del declive cognitivo aislándolo del valor de la velocidad de marcha escogida por el sujeto (sufrir DCL o EAL sin tener en cuenta la velocidad de marcha); y c) el efecto de la interacción de la velocidad normalizada de marcha preferida por el paciente con la condición clínica DCL o EAL. Además, se analizó el efecto de la edad, integrada en el modelo que incluyó la velocidad normalizada de marcha en este caso, para poder determinar posibles diferencias de los efectos entre este modelo y el expuesto en el apartado anterior.

**Este segundo modelo lineal mixto tuvo la siguiente expresión:**

$$Y = \beta_0 + (\beta_1 * Edad) + (\beta_2 * Variable Dummy 1) + (\beta_3 * Variable Dummy 2) + (\beta_4 * VM) + (\beta_5 * Variable Dummy 1 * VM) + (\beta_6 * Variable Dummy 2 * VM) + (1|ID) + (1|Lado:ID)$$

**Donde:**

**Y** = cambio en el parámetro cinemático o espaciotemporal (variable dependiente) de un sujeto.

**Edad** = edad de los sujetos en años.

**VM** = velocidad normalizada de los sujetos, medida en 1/s.

**Variable dummy 1** = operador de grupo con valor "1" para los sujetos del grupo DCL y valor "0" para los sujetos de los grupos GC y EAL.

**Variable dummy 2** = operador de grupo con valor "1" para los sujetos del grupo EAL y valor "0" para los sujetos de los grupos GC y DCL

**1 | ID ID** = "random effect", intersección dependiente del sujeto (se recogen habitualmente 5 ciclos por lado y sujeto).

**1 | Lado:ID** = "random effect", intersección dependiente del lado del ciclo anidada en el sujeto.

$\beta_0$  = intersección fija, valor del parámetro Y cuando la velocidad normalizada de marcha fuera cero en el grupo de control (valor teórico).

$\beta_1$  = predicción del cambio en el valor del parámetro Y por el aumento de un año de edad.

$\beta_2$  = predicción de la diferencia del parámetro Y en el grupo diagnosticado de DCL con respecto al grupo control. Es un indicador de la diferencia del efecto de grupo DCL.

$\beta_3$  = predicción de la diferencia del parámetro Y en el grupo diagnosticado de EAL con respecto al grupo control. Es un indicador de la diferencia del efecto de grupo EAL.

$\beta_4$  = predicción del cambio en el parámetro Y por cada aumento de 1/s en la velocidad normalizada de marcha (velocidad/longitud extremidad inferior).

$\beta_5$  = predicción del cambio en el parámetro Y por cada aumento de 1/s en la velocidad normalizada de marcha en los pacientes con DCL.

$\beta_6$  = predicción del cambio en el parámetro Y por cada aumento de 1/s en la velocidad normalizada de marcha en los pacientes con EAL.

Además, se calculó nuevamente la diferencia entre los coeficientes  $\beta_2$  y  $\beta_3$ , para poder determinar el cambio en el parámetro Y entre los grupos diagnosticados de DCL y EAL según este segundo modelo. De esta forma,  $\beta_2 - \beta_3$ , es un indicador de la diferencia entre los grupos DCL y EAL. También se analizó  $\beta_5 - \beta_6$ , que indicaría el cambio entre los dos grupos independizando la influencia de la velocidad normalizada de marcha.

Como puede observarse, este segundo modelo es complementario al presentado en el apartado 4.2 de análisis de los datos del capítulo de Pacientes y Métodos. Es posible que haya parámetros sin diferencias significativas cuando solo se considera el efecto "edad", pero que sí aparezcan diferencias cuando se tiene además en cuenta el efecto

“velocidad normalizada de marcha”, o viceversa, se minimice o anule el efecto.

Por último, los resultados del efecto de la edad, la velocidad normalizada de marcha, el declive cognitivo, y la interacción declive cognitivo y velocidad de marcha, se expresaron en Forest Plots (Figura 22). El ajuste y la interpretación de este modelo puede consultarse en el apartado 4.2 de análisis de datos.

#### **4.4. Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 4: evaluar cambios en la complejidad de los movimientos de marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL con respecto a los sujetos del GC mediante el análisis de la permutación de la entropía (PE) y la cantidad de irreversibilidad (IRR) de las series temporales cinemáticas articulares**

##### **4.4.1. Describir y comparar los valores de la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos de sujetos, GC, DCL y EAL mediante estadística univariante**

Para analizar el posible cambio en el control motor de los pacientes con declive cognitivo, se utilizaron las medidas de complejidad: permutación de la entropía escala simple (PE), y la cantidad de irreversibilidad temporal escala simple (IRR).

##### **Permutación de entropía:**

Para el cálculo de la PE se utilizó el procedimiento desarrollado por Bandt y Pompe (Bandt & Pompe, 2002). Esta metodología requiere extraer inicialmente la información ordinal de la serie temporal estudiada. Por tanto, dada una serie temporal  $X = \{x_t: t = 1 \dots N\}$ , es decir compuesta por  $N$  puntos de datos, puede asociarse un vector de los puntos consecutivos por cada índice de tiempo  $t$ , de la siguiente manera:  $S_t \rightarrow (x_t, x_{t+1}, \dots, x_{t+D+1})$ . Se fija  $D$ , conocida también como la dimensión de inserción (o embedding



dimensión) en 3, debido a la longitud limitada de las series temporales disponibles (Amigó, J. M., Zambrano, & Sanjuán, 2007). Además, se ha considerado un grado de solapamiento perfecto entre las series, fijando  $\tau = 1$ , siguiendo el formalismo utilizado para la PE (Zanin et al., 2012).

Después, cada vector debe de asociarse a un patrón de permutación, definido como la permutación que debería ser aplicada al vector para obtener una secuencia ordenada. A modo ilustrativo, supongamos que  $X = \{0,3,2,5,1\dots\}$ . El primer vector o  $s_1$  se definirá como  $s_1 = (0,3,2)$  siendo su patrón de permutación  $\varpi$  (132), ya que el elemento menor es el primero, seguido del tercero y por último el segundo, es decir:  $x_1 < x_3 < x_2$ . En general, solo pueden aparecer un número  $D!$  de patrones, en este caso  $3! = 6$ .

**El siguiente paso es construir una distribución de probabilidad,  $p(\varpi_1, \dots, \varpi_{D!})$  y definir la PE normalizada a través de la entropía de Shannon:**

$$PE = - \frac{1}{\log_2 D!} \sum_{i=1}^{D!} \varpi_i \log_2 \varpi_i$$

Los valores de PE se expresaron en valores de entre 0 y 1. La proximidad al 0 indicó series temporales con dinámicas fijas o estocásticas, y las próximas al valor 1 significaron que la serie fue más aleatoria y menos predecible.

### **Irreversibilidad de las series temporales:**

Se ha medido la irreversibilidad (IRR) de las series temporales cinemáticas articulares de la marcha adaptando la métrica basada en patrones de permutación (Zanin, Rodríguez-González, Menasalvas Ruiz, & Papo, 2018; Yao, Yao, Wang, & Dai, 2019).

Por lo tanto, comenzando con una serie temporal  $X$  y su correspondiente patrón de permutación  $\varpi$ , la irreversibilidad se basa en la idea de que cada patrón se corresponde a otro diferente al revertir el tiempo. A modo

de ejemplo, si dado un tiempo  $t$  encontramos el patrón  $\varpi$  (123), al revertir la serie temporal implicará necesariamente que  $\varpi_{t+2} = (321)$ , teniendo en cuenta que la constante 2 se añade a la explicación para la dimensión de inserción, aquí fijada en  $D = 3$ . A modo ilustrativo, si  $s = (4,5,6)$ , y por lo tanto  $\varpi = (123)$ , su regresión temporal será necesariamente  $s^{tr.} = (6,5,4)$ , conduciendo a  $\varpi^{tr.} = (321)$ . Se puede entonces diseñar un test simple por el que la serie temporal será irreversible cuando  $p(\varpi_{123})$  sea diferente de  $p(\varpi_{321})$  de una manera estadísticamente significativa, ya que la abundancia relativa de cualquiera de esos dos patrones puede ser utilizada para definir una dirección preferente de tiempo. Un argumento similar se sostendría para los pares de patrones  $(\varpi_{213}, \varpi_{312})$  y  $(\varpi_{231}, \varpi_{132})$ .

Utilizando una idea similar, se podría calcular fácilmente la medida de irreversibilidad de las series temporales. Si consideramos una distribución  $P_f = (\varpi_{123}, \varpi_{213}, \varpi_{231})$  y  $P_b = (\varpi_{321}, \varpi_{312}, \varpi_{132})$ , siendo este último el equivalente al inicial ante una operación de regresión temporal. Cuanto más difieran  $P_f$  y  $P_b$ , más clara será la irreversibilidad de las series temporales. **Esta diferencia puede ser medida de forma sencilla mediante el cálculo de la divergencia de Kullback-Leibler:**

$$D_{KL} = \sum_{i=1}^3 P_f(i) \log \frac{P_f(i)}{P(I)}$$

De esta fórmula se desprende que la serie será más reversible cuanto más cercano a 0 sea  $DKL$ , y por el contrario, un valor de  $DKL$  más alejado de 0 implicará cuánto más irreversible es la serie temporal estudiada. Los valores de  $IRR$  más elevados, próximos a 2, significaron comportamientos menos erráticos y variables, mientras que los cercanos a 0 indicaron una mayor aleatoriedad.

A modo descriptivo, se representaron la PE y la  $IRR$  de las series cinemáticas articulares de marcha mediante gráficos de violín para cada una de las tres cohortes, diferenciando los valores de cada medida de complejidad para

cada una de las cinco articulaciones en los tres planos de movimiento. Como se ha explicado anteriormente, cada serie temporal incluyó 200+1 puntos de cada medición cinemática para cada uno de los tres planos de movimiento durante la serie temporal comprendida entre dos taloneos consecutivos del mismo pie.

#### 4.4.2. Estudiar y comparar los efectos de la edad y del cambio en la velocidad de marcha en los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas articulares mediante modelos lineales mixtos

Para analizar en mayor profundidad las posibles diferencias en las medidas de complejidad, se estimó la diferencia de medias en la PE y la cantidad de IRR de las series temporales cinemáticas articulares de la marcha entre los grupos de pacientes, utilizando como referencia al GC de sujetos sanos. Para determinar el cambio de la PE y la IRR de las series temporales se empleó un modelo lineal mixto, considerando los sujetos y el lado "anidado" en el sujeto como interceptores aleatorios. Como efectos fijos se incluyeron: el grupo según el grado de deterioro cognitivo (DCL y EAL), la edad, la velocidad de marcha normalizada y la interacción de la velocidad de marcha normalizada adoptada por cada paciente y el grado de deterioro cognitivo. Este análisis fue realizado con el paquete lmer en R. Se utilizaron coeficientes beta (" $\beta_n$ ") para medir efectos fijos como estadístico del efecto, y su intervalo de confianza del 95% fue calculado mediante bootstrap paramétrico.

**La expresión del modelo empleado fue la siguiente:**

$$Y = \beta_0 + (\beta_1 * Edad) + (\beta_2 * Variable Dummy 1) + (\beta_3 * Variable Dummy 2) + (\beta_4 * VM) + (\beta_5 * Variable Dummy 1 * VM) + (\beta_6 * Variable Dummy 2 * VM) + (1|ID) + (1|Lado:ID)$$

**Donde:**

**Y** = cambio en la PE o la IRR de la serie temporal cinemática articular de un sujeto (variables dependientes).

**Edad** = edad de los sujetos en años.

**VM** = velocidad normalizada de los sujetos, medida en 1/s.

**Variable dummy 1** = operador de grupo con valor "1" para los sujetos del grupo DCL y valor "0" para los sujetos de los grupos GC y EAL.

**Variable dummy 2** = operador de grupo con valor "1" para los sujetos del grupo EAL y valor "0" para los sujetos de los grupos GC y DCL.

**1 | ID** = varianza del sujeto para los valores del parámetro de estudio en todos sus ciclos (como referencia: se recogen 5 ciclos de cada sujeto). Es una variable que da un valor al efecto aleatorio de "sujeto".

**1 | Lado:ID** = varianza del sujeto para los valores del parámetro de estudio en todos sus ciclos de un mismo lado (izquierdo o derecho). Es una variable que da un valor al efecto aleatorio de "sujeto y lado".

**$\beta_0$**  = valor del parámetro Y cuando la velocidad normalizada de marcha fuera cero en el grupo de control (valor teórico).

**$\beta_1$**  = predicción del cambio en el valor del parámetro Y por el aumento de un año de edad.

**$\beta_2$**  = predicción de la diferencia del parámetro Y en el grupo diagnosticado de DCL con respecto al grupo control. Es un indicador de la diferencia del efecto de grupo DCL.

**$\beta_3$**  = predicción de la diferencia del parámetro Y en el grupo diagnosticado de EAL con respecto al grupo control. Es un indicador de la diferencia del efecto de grupo EAL.

**$\beta_4$**  = predicción del cambio en el parámetro Y por cada aumento de 1/s en la velocidad normalizada de marcha (velocidad/longitud extremidad inferior).

**$\beta_5$**  = predicción del cambio en el parámetro Y por cada aumento de 1/s en la velocidad normalizada de marcha en los pacientes con DCL.

$B_s$  = predicción del cambio en el parámetro Y por cada aumento de 1/s en la velocidad normalizada de marcha en los pacientes con EAL.

Por último, los resultados del declive cognitivo en los cambios cinemáticos articulares de los pacientes al aumentar la edad y la velocidad normalizada de marcha, se expresaron mediante gráficos Forest Plot (Figura 12b y Figura 28). En el eje de abscisas se representaron los distintos coeficientes " $\beta_n$ " mencionados en el modelo. De este modo, " $\beta_n$ " expresa el cambio en la PE e IRR ante las distintas variables fijas.

#### **4.4.3. Analizar el grado de correlación entre los cambios de PE e IRR en las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos, para comprobar la independencia de las dos medidas.**

Para poder determinar si existía correlación entre la medición de la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas de los sujetos, se utilizaron regresiones Bayesianas bi-respuesta para variables continuas programadas según una distribución de probabilidad a priori no-informativa (1,300,000 repeticiones del algoritmo Monte Carlo Cadena de Markov, con un valor de "burn-in" de 300,000, y una densidad de 100) empleando el paquete del programa R MCMCglmm (Hadfield, 2010). Así hemos calculado el grado de correlación entre la PE y la IRR en las series temporales del movimiento cinemático articular durante la marcha de los tres grupos, y evaluado el grado de independencia en la información que éstas proveen.

Se calcularon dos coeficientes de correlación basados en las matrices de varianza-covarianza de los modelos descritos por Dingemans y Dochtermann (Dingemans & Dochtermann, 2013): uno para determinar el grado de correlación de PE e IRR intra-sujeto, y uno inter-sujeto (diferenciado para GC, DCL y EAL). Se utilizó el 95% del intervalo posterior más alto como intervalo creíble.

**Para realizar el cálculo se utilizó la siguiente fórmula:**

$$r_{PE,IRR} = (V_{PE,IRR} / \sqrt{(V_{PE} * V_{IRR})})$$

**Donde:**

$r_{PE,IRR}$  = coeficiente de la varianza entre la permutación de entropía y la irreversibilidad temporal.

$V_{PE}$  = varianza de la permutación de entropía de la serie temporal cinemática articular.

$V_{IRR}$  = varianza de la irreversibilidad temporal de la serie temporal cinemática articular

Se expresaron en forma de Forest Plots (Figura 30) los resultados del coeficiente de la varianza intra-sujeto e inter-sujeto de las medidas de PE e IRR de las series temporales cinemáticas para cada articulación en los tres planos de movimiento. El valor de la varianza intra-sujeto e inter-sujeto se representó mediante un cuadrado de color, diferenciando el resultado para cada grupo de la siguiente manera: verde =GC; rojo=DCL; y azul=EAL. El intervalo de confianza de cada correlación, calculado al 95% del valor más alto creíble, se representó mediante las líneas horizontales. El eje de abscisas indica el grado de correlación entre la PE y la IRR para cada una de las series temporales cinemáticas. De esta manera, si la línea horizontal no incluye el valor 0, significa que existe correlación para esa variable dentro del mismo sujeto, o entre los sujetos de un mismo grupo, según fuese el caso.

#### **4.4.4. Estudiar si las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares pueden discriminar por sí solas a los sujetos de cada grupo GC, DCL y EAL, mediante algoritmos de *Random Forest*.**

Conocer las variables de distinción entre los pacientes y el grupo de control sano es útil para caracterizar y comprender la alteración de la marcha en los diferentes grupos. Para realizar las tareas de clasificación se ha utilizado el modelo de Random Forest (Breiman, 2001). Este modelo se construye mediante la fusión de un conjunto de clasificadores, cada uno de ellos entrenado en un subconjunto diferente y aleatorio de características y variables explicativas. La clasificación final se realiza eligiendo el output seleccionado o "votado" por la mayoría de los árboles. Estos árboles de decisión (CARTs, del inglés: Classification and Regression Tree) en los que se construye el Random Forest, son una técnica no lineal capaz de buscar relaciones condicionales entre una variable dependiente y un conjunto muy numeroso de variables explicativas. Los CART pueden dividirse en clasificatorios, con variables dependientes de tipo cualitativa, o de regresión, con variables continuas. El funcionamiento de un CART se basa en dividir la muestra mediante una serie de divisores, también llamados "splits". Estos subgrupos se realizan en función de las combinaciones de las variables explicativas. El algoritmo en el que se basa el funcionamiento de un CART pretende homogeneizar la variable dependiente dentro de los subgrupos en los que se divide la muestra mediante la optimización de la selección de variables y sus divisores (Sullivan, 2012).

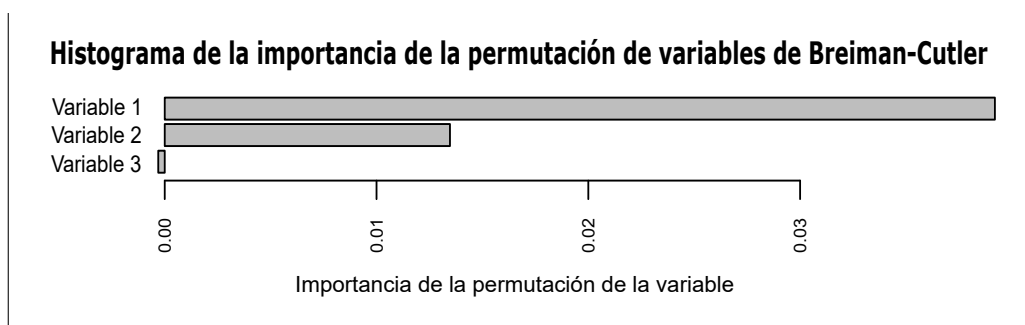
La decisión final se toma en base al resultado más votado por el conjunto de los CARTs. La muestra no seleccionada para formar un árbol ("out of the bag") se utiliza para medir el poder clasificatorio de cada árbol y se usa para calcular la importancia de las variables que se han quedado fuera de él. El número de covariables que usa cada árbol en cada split (*mtry*) se ha de definir primero, generalmente, se usa un tercio del total de

covariables en los Random Forest regresivos y la raíz cuadrada del total de variables en los clasificatorios, aunque se ensayan varios modelos para distintos valores  $m_{try}$ .

Hemos escogido el modelo de Random Forest por algunas ventajas básicas (Biau, 2012): a) esta técnica tiene una precisión en las tareas de clasificación generalmente superior a la de otros modelos; b) posee una buena resistencia al sobreajuste, especialmente en el caso de una disponibilidad limitada de supuestos en la fase de entrenamiento; y c) por su eficiencia computacional. Además, los Random Forest tienen una serie de ventajas especialmente importantes para el AIM, ya que poseen un buen funcionamiento en experimentos donde el número de casos es inferior al número de variables. Además, los métodos no lineales, como es el caso del RF, pueden explicar la existencia potencial de relaciones relevantes entre parámetros. Por otro lado, como los parámetros cinemáticos de la marcha son dependientes entre sí, es importante utilizar modelos que resistan bien la colinealidad, es decir, la relación estrecha entre variables independientes.

En todas las tareas se ha utilizado la implementación incluida en la biblioteca scikit-learn de Python (Pedregosa et al., 2011). Todos los parámetros dados por defecto se han mantenido, excepto por el número de árboles, que en este caso se ha fijado en 1.000. Para estimar la precisión de la generalización de todos los modelos, se ha implementado una estrategia de validación cruzada, o LOO-CV: del inglés "Leave-One-Out Cross-Validation" (Kohavi, 1995). Se ha entrenado también un modelo independiente en  $N$  veces, siendo  $N$  el número de variables en el conjunto de datos. Todos los datos, excepto los correspondientes a un único caso, han sido utilizados para su entrenamiento, para luego obtener la predicción sobre la variable excluida. La precisión final se ha calculado como la fracción de veces (es decir, de modelos) correspondiente a una clasificación correcta.

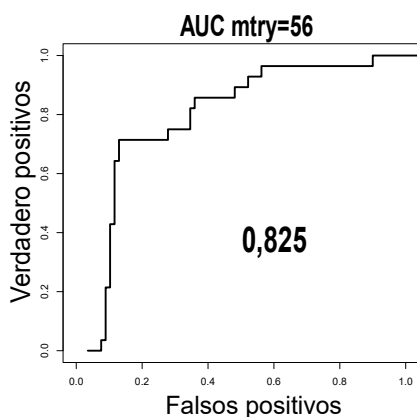
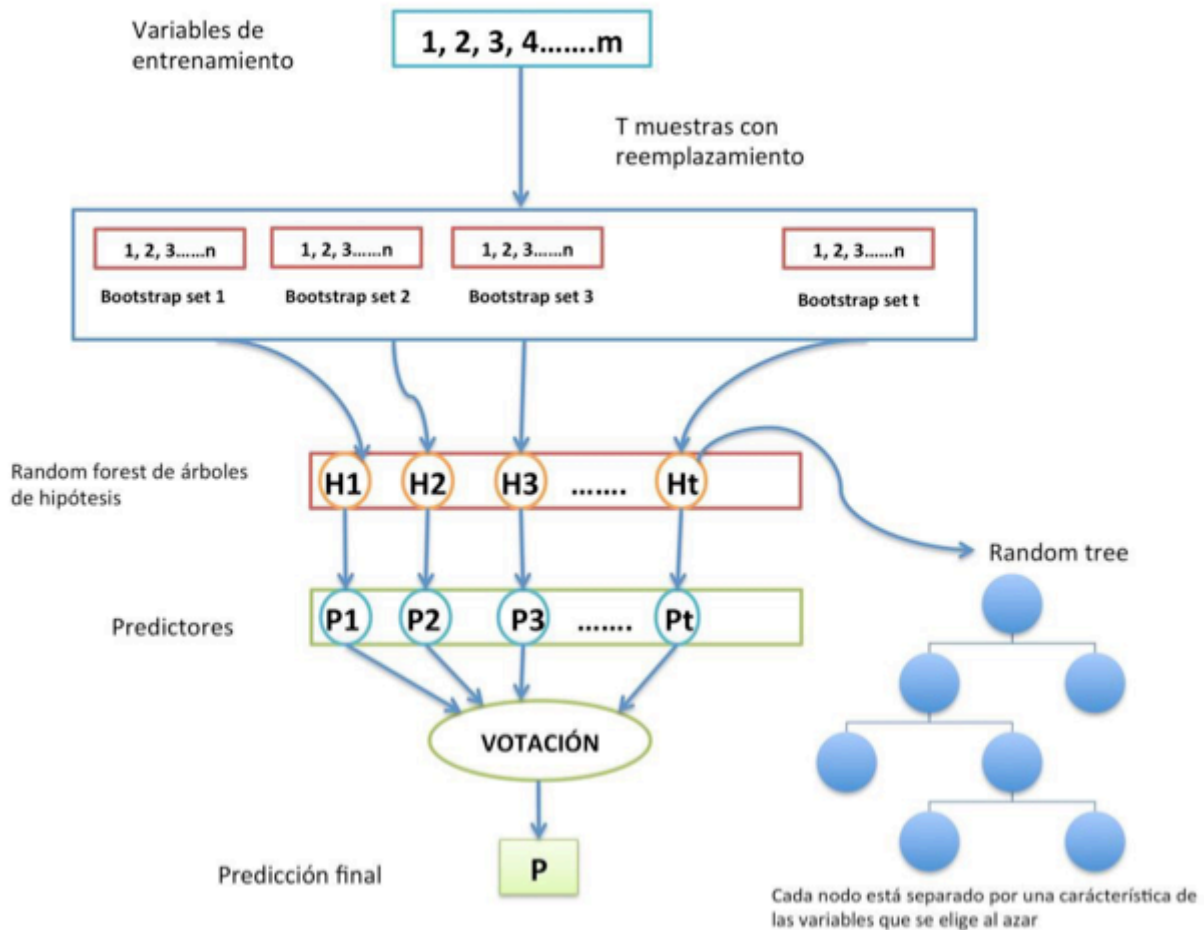




**Figura13.** Construcción de un árbol de decisión CART e histograma de la importancia de la permutación de la variable en la tarea de clasificación del Random Forest. (Arriba) Adaptado de <http://www.thefactmachine.com/classification-and-regression-trees-cart/>. Ejemplo de construcción de un árbol CART. Se utiliza como ejemplo el estudio de los factores predictores de supervivencia para los pasajeros del Titanic. El árbol CART divide a la muestra en submuestras más pequeñas cuya homogeneidad respecto a la supervivencia es mayor. Cada una de las ramificaciones del árbol se denomina "split". Estas separaciones ocurren en función de las variables independientes; en este caso el sexo, la edad y la clase del billete. Con estas variables independientes el modelo predice el comportamiento de la variable dependiente (sobrevivir o fallecer). (Abajo): representación mediante histograma de la medida de importancia de la permutación de la variable. Las barras horizontales muestran la magnitud de importancia de cada variable en valores de entre 0 y 1, siendo 0 ninguna importancia y 1 el máximo valor posible. De esta forma, la variable 1 del ejemplo es la más relevante para la clasificación de  $m \times x$ , la variable 2 tuvo menos importancia, y la variable 3 refleja un valor negativo o confusor para la clasificación.

Por último, los Random Forest permiten calcular con mucha eficiencia computacional y en términos interpretables, las medidas del grado de participación de cada variable en la clasificación: a estos estadísticos se los denomina medidas de importancia. Existen varias medidas de importancia y no hay un consenso sobre cuál de todas ellas es la más indicada en el uso habitual. En este caso, se ha seleccionado la disminución media de precisión cuando la variable es "out of the bag" y la medida interna de la importancia de permutación la variable porque son computacionalmente sencillas de obtener, son fácilmente interpretables o permiten su medición en categorías si la variable dependiente es categórica (Chen & Ishwaran, 2012).

Las variables clasificatorias introducidas en el Random Forest han sido: la medida de permutación de entropía; la medida de Irreversibilidad temporal; la suma de las medidas de permutación de entropía e irreversibilidad; la suma de la PE y la IRR más el valor de la velocidad normalizada de marcha. Se ha indicado el porcentaje de acierto de cada clasificación para las siguientes tareas: a) clasificación de los pacientes DCL frente a los sujetos del GC; b) clasificación de los pacientes con EAL frente a los sujetos del GC; y c: clasificación entre pacientes con DCL y EAL. Se muestra el resultado en la Tabla 17 y en forma de curva Receiver Operating Characteristic (ROC manteniendo el acrónimo Inglés) en la Figura 31. Una curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Por lo tanto, este gráfico señala la razón o ratio de verdaderos positivos frente a la razón o ratio de falsos positivos. Para determinar el rendimiento (efectividad) del clasificador se ha utilizado el área bajo la curva ROC o AUC (de su acrónimo Inglés "Area Under Curve") ver Figura 14-a.



**Figura14a.** Esquema del funcionamiento de los Random Forests e interpretación de la curva ROC. Arriba: de la muestra inicial se crean "t" muestras aleatorias de N variables. En cada t muestra se crea un árbol de hipótesis (es decir un CART) que da una predicción. El árbol de hipótesis se crea con una muestra parcial de todos los sujetos. Los puntos en que se separa un nodo se denominan los "splits". En cada "Split" de cada árbol, del subconjunto de variables seleccionadas aleatoriamente, se escoge aquella variable

que optimiza la predicción de la variable dependiente en la muestra parcial de sujetos seleccionada para ese árbol. El número de variables utilizados en cada "split" se debe determinar a priori y se denomina "mtry". Una vez obtenida la predicción de cada árbol, mediante un sistema ponderado, los árboles del bosque aleatorio pueden "votar" el resultado de predicciones y calcular los resultados para los sujetos "out-of-the-bag". (Modificación del esquema de <http://manish-m.com/?p=794>). Abajo izquierda: ejemplo de curva ROC con su índice de área bajo la curva (AUC). Este gráfico señala la ratio de verdaderos positivos (eje de ordenadas) frente a la razón o ratio de falsos positivos (eje de abscisas). A modo de ejemplo, el AUC de mtry=56 = 0,821; esto significa que existe un 8,21% de probabilidad de que la clasificación realizada por el Random Forest a un enfermo sea más acertada que el de una persona sana escogida al azar.

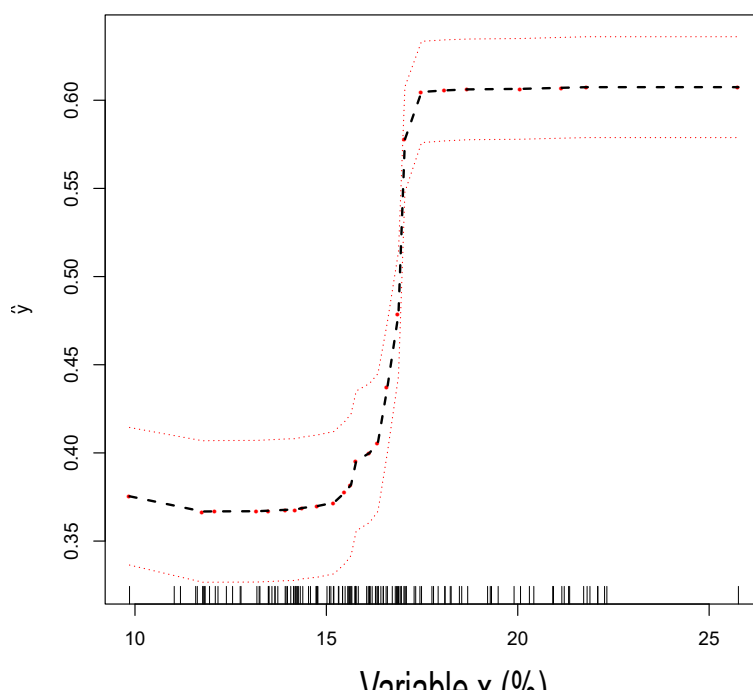
#### **4.5. Análisis de los datos para el desarrollo del Objetivo 5: evaluar si los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL pueden ser distinguidos por sus respectivas adaptaciones cinemáticas y espaciotemporales del ciclo de la marcha**

##### **4.5.1. Investigar si los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser clasificados en base a la importancia de sus parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares distintivos, mediante algoritmos de Random Forest.**

Se emplearon Random Forests para clasificar las diferencias en los patrones de marcha de los tres grupos (ver apartado 4.4 de análisis de datos para más detalles sobre el funcionamiento de los Random Forest). Los modelos de Random Forests se entrenaron mediante el paquete "randomForestSRC" del Software R. Se entrenaron Random Forests para las siguientes tareas de clasificación: 1) sujetos control frente a la totalidad del grupo de pacientes con declive cognitivo (DCL+EAL); 2) sujetos control frente a pacientes con DCL; 3) sujetos control frente a EAL; y 4) pacientes con DCL frente a EAL. Se utilizaron un total de 84 variables de marcha de cada sujeto como input del Random Forest. En particular, se incluyeron: los valores medios de los parámetros espaciotemporales (velocidad normalizada de marcha, cadencia, % del tiempo del ciclo en apoyo, % del tiempo del ciclo para el 1º apoyo bipodal, % del tiempo del ciclo en apoyo monopodal, y % del tiempo del ciclo en el 2º apoyo bipodal. Además, se incluyeron un total de 36 parámetros cinemáticos articulares y 6 parámetros espaciotemporales correspondientes a los ciclos de marcha izquierdos, y otros tantos para los ciclos derechos. Para cada una de las tareas clasificatorias se entrenaron 3 Random Forests con un número diferente de variables seleccionadas aleatoriamente como candidatas para el split del nodo ( $mtry= 14$ ,  $mtry= 28$  y  $mtry= 56$ ), y un total de 10.000 árboles. Se aplicó un algoritmo de profundidad de las variables para la selección de los parámetros para

cada Random Forest entrenado. Adicionalmente se entrenaron Random Forest con selección de variables. Los Random Forest con selección de variables son modelos en los que el propio algoritmo elimina las variables que tiene un grado de dependencia entre ellas en cada árbol de decisión, y se utilizan aquellas con un grado suficiente de independencia para simplificar la selección de los datos. Por último, se calculó el área bajo la curva ROC, usando los predictores out-of-the-bag para los Random Forests originales y con selección de variables, como indicadores de la capacidad de clasificación en cada una de las tareas de discriminación.

La determinación de las variables que tuvieron más peso o "fueron más importantes" para la clasificación se calculó mediante La importancia por permutación de las variables de Breiman-Cutler. Los valores predictivos ajustados para cada parámetro de marcha seleccionados por su importancia para el valor de la clasificación en el Random Forest con selección de variables se representaron gráficamente en curvas de regresión (ej. Figura 14-b). En este tipo de gráficos, el estimador "y" se representa por un valor de entre "0" y "1", siendo "0" la menor probabilidad de encontrarse en el grupo afectado por declive cognitivo, y "1" la máxima. Los resultados de clasificación, sus curvas ROC y sus curvas de regresión pueden ser consultados en las figuras 32 a 35. Los resultados de los Random Forests con  $mtry=14$  y  $mtry=28$ , junto a sus curvas ROC y sus curvas de regresión pueden ser consultados en las figuras del material suplementario MS 1 a 8.



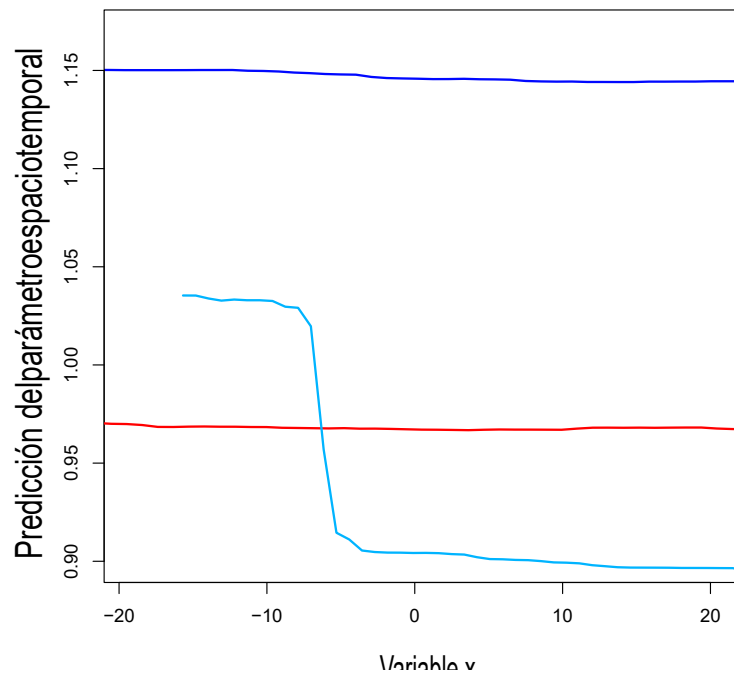
**Figura 14b.** Interpretación de una curva de regresión de la importancia de una variable concreta en la tarea de clasificación del Random Forest. En el eje de ordenadas se muestra el estimador "y", representado mediante un valor de entre 0 y 1. Un valor 0 representa la menor probabilidad de encontrarse en el grupo con mayor afectación cognitiva, y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático articular o espaciotemporal en su unidad de medida correspondiente. En el ejemplo, un cambio del valor de la Variable X de entre el 15% y el 18% se relaciona con un aumento marcado de la probabilidad de encontrarse en el grupo de pacientes con declive cognitivo, "y" =0,6.

#### 4.5.2. Investigar los parámetros cinemáticos que se seleccionan para el control de la velocidad y la cadencia en los grupos GC, DCL y EAL mediante algoritmos de Random Forest de efectos mixtos

Se emplearon Random Forests de efectos mixtos para identificar los conjuntos o configuraciones de parámetros cinemáticos articulares que mejor predijeran la velocidad de marcha y la cadencia en los tres grupos de sujetos GC, DCL y EAL. Los modelos fueron entrenados mediante el paquete "MixRF" del software R.

En este tipo de Random Forests se establece una relación agrupada de parámetros (o "clústeres") que es tomada en cuenta por el modelo para realizar la predicción o asociación empleando la totalidad de los datos.

Los Random Forests de modelos mixtos están basados en un algoritmo iterativo diseñado para tratar los datos agrupados en lugar de permitir que el modelo los agrupe libremente. En este caso, se agruparon las medidas recogidas en cada ciclo en la misma extremidad del mismo sujeto. Se establecieron la velocidad normalizada de la marcha y la cadencia de manera independiente como valores de salida (output), y 36 parámetros cinemáticos articulares (izquierdos o derechos) como valor de entrada (input) para cada uno de los tres grupos. Los Random Forests se ajustaron utilizando cada sujeto específicamente como intercept, y un intercept propio de cada lado anidado para cada sujeto. El algoritmo trabajó a 10.000 iteraciones y 0,01 unidades de error. El Random Forest de regresión utilizado en cada iteración tuvo 500 árboles y 12 variables seleccionadas aleatoriamente como candidatas para cada división (Split). Se ha utilizado Pseudo-R-cuadrado como un indicador del porcentaje de la varianza de las cohortes explicada por el Random Forest. Éste es un indicador del grado de relación entre el valor espaciotemporal utilizado como output (velocidad o cadencia) y la configuración concreta de movimientos articulares. Los resultados se representaron en heat maps. El peso, o "importancia", de cada parámetro cinemático para la predicción de la velocidad normalizada de la marcha y la cadencia se estimó mediante el cálculo de la pureza del nodo. Se representó el efecto marginal de cada parámetro cinemático en la predicción de la velocidad y la cadencia mediante gráficos de dependencia parcial (ver Figura 14-c) (Friedman, 2001). Los resultados pueden consultarse en las figuras 36 a 38.



**Figura14c.** Ejemplo de interpretación de los gráficos parciales de los valores cinemáticos articulares más relevantes para la predicción de los parámetros espaciotemporales. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático en grados articulares, y en el eje de ordenadas se muestra el valor del parámetro espaciotemporal predicho por el Random Forest de efectos mixtos. En verde se muestran los valores para el GC, en rojo para DCL y en azul para EAL. En este ejemplo, un aumento de la variable X de -10 a -5 grados destaca como predictor de la disminución del parámetro espaciotemporal en EAL, mientras que no predice el cambio espaciotemporal en el resto de grupos.

#### 4.5.3. Investigar si la clasificación de los sujetos DCL y EAL según sus configuraciones cinemáticas articulares puede predecir su clasificación neuropsicológica, mediante algoritmos de Random Forest.

Para analizar cuándo los trastornos de marcha se relacionan con la ejecución de las pruebas neuropsicológicas, se utilizaron de nuevo modelos de Random Forest. En este caso, los Random Forest se entrenaron para predecir los valores de los siguientes tests neuropsicológicos realizados en la valoración de los sujetos de nuestra muestra: 1) MMSE-valor absoluto, 2) la alteración del lenguaje - acorde a la evaluación subjetiva de la entrevista neuropsicológica, 3) amplitud de la memoria de dígitos de series directas, 4) amplitud de la memoria de dígitos en series inversas, 5)



*FCSRT, recuerdo inmediato, 6) FCSRT, recuerdo diferido, 7) FCSRT recuerdo diferido con claves, 8) fluencia verbal fonológica corregida, 9) fluencia verbal semántica corregida, 10) subtest verbal de las semejanzas, 11) test del dibujo del reloj, 12) figura compleja de Rey-Osterrieth- copia.* (ver apartado 3.2 y 3.3 de variables del capítulo de Pacientes y Métodos)

La metodología de Random Forest fue similar a la empleada en los apartados 4.4 y 5.1 de análisis de los datos, y la ejecución de los modelos fue evaluada con el coeficiente de correlación rho de Spearman para todas las escalas neuropsicológicas excepto para el caso de la alteración del lenguaje que se midió con el índice AUC de la curva ROC, (ver Figura 14-a). El resultado expresado por el coeficiente de correlación rho de Spearman oscila entre -1 y +1, siendo indicativo de asociaciones negativas o positivas, respectivamente, cuanto más se aleje del valor 0. El valor 0 indica la no asociación de las variables.

Los resultados se expresan en la Tabla 19. Las puntuaciones directas de la entrevista neuropsicológica realizada a los grupos DCL y EAL se documentan en las tablas del material suplementario MS 5a y 6a, y las puntuaciones corregidas por edad y nivel educativo en las Tablas MS 5b y 6b.



## RESULTADOS

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

La frecuencia, la media y la desviación estándar de las variables edad, sexo, IMC, nivel cognitivo general medido mediante el MMSE y el nivel educativo de los grupos GC, DCL y EAL se presentan en la Tabla 9. La resultante de las variables sociodemográficas y clínicas de los grupos de pacientes con DCL y EAL se presentan en la Tabla 10-a y 10-b. Se ha realizado el análisis de la diferencia de medias entre los grupos GC, DCL y EAL mediante ANOVA de un factor, y entre los grupos DCL y EAL mediante el estadístico t de student para la diferencia de medias entre dos muestras independientes, utilizando un intervalo de confianza en ambos casos del 95% y una significación estadística si el p valor  $\leq 0,05$ .

Variable	GC (n= 74)	DCL (n=28)	EAL (n=29)	p valor 95% IC
Edad (años) [Mediana (Q1-Q3)]	63,2 (11,2)	69,1 (5,2)	67,8 (3,4)	0,15
Sexo (% femenino)	42 (53%)	16 (57%)	17 (59%)	1
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) [Mediana (Q1-Q3)]	26,9 (24,13-30,83)	27,72 (23,13-31,25)	25,7 $\pm$ 3,4	0,247
MMSE [Mediana (Q1-Q3)]	30 (29-30)	25,5 (22-27)	20 (28-23)	<b>&lt;0,001</b>
Nivel Educativo [n(%)]				0,861
Iletrado	3 (4,1%)	1 (3,6%)	2 (6,9%)	
Básico	51(68,9%)	23 (82,1%)	22 (75,9%)	
Intermedio	8 (10,8%)	2 (7,1%)	2 (6,9%)	
Universitarios	12 (16,2%)	2 (7,1%)	3 (10,3%)	

**Tabla 9.** Características de los grupos control, DCL y EAL. Se muestra la media y la desviación estándar (DE) de los tres grupos, y la diferencia de medias entre los grupos a través del estadístico ANOVA de un factor, calculado con un IC al 95%. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si  $p \leq 0,05$ .

Las variables sociodemográficas y clínicas demuestran una edad muy similar entre los grupos DCL, EAL y GC. La edad de los sujetos sanos fue ligeramente inferior con una DE mayor. Pese a no ser esta diferencia estadísticamente

significativa, se ha realizado un modelo de regresión lineal que ha medido el efecto de la edad en los parámetros de marcha (ver apartados 2, 3 y 5.2 de este capítulo de resultados). El sexo muestra un porcentaje ligeramente superior de mujeres en los tres grupos, algo superior en los grupos DCL y EAL. El índice de masa corporal (IMC) ha sido similar entre los tres grupos, con el menor valor para el grupo EAL y sin diferencias significativas entre los grupos. Como era de esperar, el valor de la puntuación de la evaluación cognitiva general mediante el test MMSE ha sido estadísticamente significativo entre los grupos. El grupo EAL mostró la puntuación más baja, seguido del grupo DCL. Hubo también una diferencia significativa entre el MMSE del grupo de control y el grupo DCL. Pese a no ser esta diferencia estadísticamente significativa, se ha realizado un modelo de regresión lineal que ha medido el efecto de la edad en los parámetros de marcha (ver apartados 2, 3 y 5.2 de este capítulo de resultados). El sexo muestra un porcentaje ligeramente superior de mujeres en los tres grupos, algo superior en los grupos DCL y EAL. El índice de masa corporal (IMC) ha sido similar entre los tres grupos, con el menor valor para el grupo EAL y sin diferencias significativas entre los grupos. Como era de esperar, el valor de la puntuación de la evaluación cognitiva general mediante el test MMSE ha sido estadísticamente significativo entre los grupos. El grupo EAL mostró la puntuación más baja, seguido del grupo DCL. Hubo también una diferencia significativa entre el MMSE del grupo de control y el grupo DCL.

En las características sociodemográfico-clínicas entre los grupos DCL y EAL destaca que el porcentaje mayor de los sujetos vivía en familia, aunque hubo un porcentaje mayor de sujetos que vivieron solos en el grupo EAL. Cabe destacar que todos los sujetos residieron en su domicilio y ninguno de ellos se encontró institucionalizado en el momento de la evaluación de marcha. Además, el hábito de consumo de tabaco o de alcohol presentó una frecuencia muy baja en ambos grupos, destacando que el 100% de

Variable:	DCL	EAL	p valor 95% IC
T. quejas cognitivas (meses):	18±18,2	16,8±12	0,770
Progresión clínica (%)			
No progresa:	60,7	55,2	
Progresa a EAL:	25,0	-	
Progresa a EAM:	14,3	41,4	
Estado social			
Vive en familia	89,3%	82,8%	
Vive solo	10,7%	17,2%	
Consumo de tabaco:			
Nunca	85,7%	75,9%	
Pasado	3,6%	13,8%	
Presente	10,7%	10,3%	
Consumo de alcohol			
Nunca	100%	96,6%	
Sí >1 ud /día:		3,4%	
Antecedentes cardiovasculares:	17,9%	10,3%	
Historia de HTA	21,4%	20,7%	
Tiempo de HTA (% válido)			
< 5 años	33,3	76,9	
5-10 años	68,7	23,1	
Diabetes Mellitus (< 5 años, ADOs):	10,7	17,2	
Dislipemia:	60,7	44,8	
Apnea del sueño			
No	85,7	100	
Sí	3,6		
Roncopatía (CEPAP)	10,7		
HC Depresión			
No	42,9	48,3	
Sí, en tto	32,1	24,1	
Sí, sin tto	25,0	27,6	
Nivel de actividad física diaria:			
< 30 min /día	75,0	69,0	
>30 min /día	25,0	31,0	
Artrosis en rodilla /cadera	0,12	3,4	
Alteraciones en neuroimagen (n pruebas:% con alteración)			
TAC	(18:38,9%)	(20:40%)	
RMN	(14:35,7%)	(8:87,5%)	
SPECT	(28:66,7%)	(10:80%)	
PET-TAC	(1:100%)	(4:75%)	

**Tabla 10a.** Descripción de la muestra DCL y EAL (I). Se indica el p valor de la diferencia de medias entre los dos grupos usando el estadístico t de Student, con un IC del 95%. La diferencia se consideró estadísticamente significativa si  $p \leq 0,05$ .

los sujetos con DCL no fue consumidor de alcohol en ningún caso.

El tiempo medio de quejas cognitivas referidas por el paciente y el tiempo de seguimiento por parte de la unidad de demencia del Hospital Universitario Infanta Sofía, fue muy similar entre los grupos. La evolución tras 21±8 meses desde la visita inicial a la unidad, refleja que un 25% de los casos de DCL evolucionaron clínicamente hacia una EAL y un 14% tuvo una progresión más acusada (progresando hacia EAM). En el grupo EAL hubo una progresión hacia EAM de un 40,1%, permaneciendo el resto en un estado estable de deterioro clínico.

	DCL	EAL	p valor 95% IC
MMSE	24,8±3,5	20,1±3,9	<b>&lt;0,0001</b>
CDR:	0,62±0,32	0,94±0,45	<b>0,003</b>
Lenguaje alterado %	17,9%	37,9%	
Digit Span directo	9,3±2,9	7,3±2,9	<b>0,013</b>
Digit Span inverso	9,5±2,9	5,8±3,1	<b>&lt;0,0001</b>
FCSRT recuerdo inmediato	9,7±3,2	5,5±3,5	<b>&lt;0,0001</b>
FCSRT recuerdo libre diferido	5,6±3,5	2,5±1,4	<b>&lt;0,0001</b>
FCSRT recuerdo total con claves	8,7±5,5	4,6±3,1	<b>&lt;0,0001</b>
Fluidez semántica (animales)	8±2,8	5±2,3	<b>&lt;0,0001</b>
Fluidez fonológica (letra P)	7,2±2,7	4,7±2,6	<b>0,001</b>
Semejanzas (WAIS)	7±2,1	5±1,7	<b>&lt;0,0001</b>
Test del reloj (valor z)	-1±1,82	-2,8±2,5	<b>0,002</b>
Escala de Demencia de Blessed			
AVDs	2,6±2,7	4,7±2,4	<b>0,004</b>
Hábitos	0,57±1	1,4±1,4	<b>0,012</b>
Personalidad	3,2±3,1	4,2±2,9	<b>0,207</b>
Total	6,5±6,5	10,5±5,5	<b>0,017</b>
A+B	3,2±3,5	6,1±3,5	<b>0,003</b>
Figura compleja de Rey-Osterrieth:			
Copia directa	9,3±5,5	5,7±3,6	<b>0,006</b>
Recuerdo (30min)	5,3±3,7	2,3±1,1	<b>&lt;0,0001</b>

**Tabla 10b.** Descripción de la muestra DCL y EAL (II). Media y desviación estándar de las diferentes pruebas neuropsicológicas. Se indica el p valor de la diferencia de medias entre los dos grupos usando el estadístico t de Student, con un IC del 95%, y se marca en negrita si el p valor fue significativo. Se consideró la significación estadística si  $p \leq 0,05$ .

En las características sociodemográfico-clínicas entre los grupos DCL y EAL destaca que el porcentaje mayor de los sujetos vivía en familia, aunque hubo un porcentaje mayor de sujetos que vivieron solos en el grupo EAL. Cabe destacar que todos los sujetos residieron en su domicilio y ninguno de ellos se encontró institucionalizado en el momento de la evaluación de marcha. Además, el hábito de consumo de tabaco o de alcohol presentó una frecuencia muy baja en ambos grupos, destacando que el 100% de los sujetos con DCL no fue consumidor de alcohol en ningún caso. El tiempo medio de quejas cognitivas referidas por el paciente y el tiempo de seguimiento por parte de la unidad de demencia del Hospital Universitario Infanta Sofía, fue muy similar entre los grupos. La evolución tras  $21 \pm 8$  meses desde la visita inicial a la unidad, refleja que un 25% de los casos de DCL evolucionaron clínicamente hacia una EAL y un 14% tuvo una progresión más acusada (progresando hacia EAM). En el grupo EAL hubo una progresión hacia EAM de un 40,1%, permaneciendo el resto en un estado estable de deterioro clínico.

En la historia clínica, en torno a un 17% de los casos con DCL y un 10% de los casos con EAL tuvieron historia de afección cardiovascular (pueden consultarse los detalles en la Tabla 7-a y b). En cuanto a factores de influencia cerebrovasculares, el grupo DCL y EAL tuvieron un porcentaje similar de casos que padecieron HTA, aunque el tiempo de evolución de la HTA en el grupo de DCL fue mayor. El porcentaje de casos diagnosticados de Diabetes Mellitus representó en torno al 20% de los casos y la dislipemia fue superior en el grupo DCL.

Por otro lado, el porcentaje de apnea del sueño, representó un pequeño porcentaje de los casos en DCL y no estuvo presente en el caso de EAL.

En ambos grupos se registraron antecedentes de síntomas depresivos leves en un 50% de los casos, si bien en torno al 25-27% de los mismos no necesitaron tratamiento a la fecha de reclutamiento y de realización de

la prueba. Por otro lado, cabe destacar que entre el 75% de los casos con DCL y el 69% de los casos con EAL no realizaron una actividad física que superara los 30 minutos diarios.

Las pruebas de neuroimagen y neurofuncionales más realizadas en los pacientes fueron la TAC y la SPECT, y esta última técnica mostró el mayor porcentaje de cambios reportados (pueden consultarse los hallazgos específicos de cada prueba realizada en la Tabla 8 a y b). Los biomarcadores de LCR fueron recogidos en un grupo muy reducido de los sujetos con lo que no puede determinarse una relación de importancia en el diagnóstico de los pacientes de la muestra estudiada mediante AIM (ver Tabla 8 a y b). El nivel de estudios de los participantes fue en su mayor parte básico, con un porcentaje levemente superior tanto de iletrados como de sujetos con estudios universitarios en el grupo EAL. Además, la frecuencia de casos con alteración del lenguaje fue mayor en el grupo EAL, suponiendo casi el 40 % de los sujetos.

La evaluación neurocognitiva muestra una diferencia estadísticamente significativa en todos los test evaluados entre DCL y EAL, excepto en el caso de la dimensión de evaluación del cambio de personalidad de la escala BDRS. Los sujetos con DCL obtuvieron puntuaciones corregidas por nivel educativo y edad cercanas a la normalidad en los valores relativos a atención y memoria de trabajo (Span de dígitos en series directas e inversas). En las pruebas de memoria, los sujetos con DCL obtuvieron resultados normales en memoria inmediata, pero se encontró más de una DE por debajo de la media en el recuerdo libre diferido, mejorando su puntuación ante la memoria con claves. Las pruebas de fluidez verbal no llegan a representar un cambio superior a una DE respecto de la normalidad, aunque existió una gran variabilidad entre los sujetos. La función ejecutiva y las capacidades visuoconstructivas muestran disparidad y una importante DE, con sujetos que obtuvieron una DE por debajo de la media, pero otros que



sin embargo superaron la puntuación de grupos normales comparables en edad y nivel educativo. Cabe destacar que la prueba de la Figura de Rey-Osterrieth (ROCF) en su versión de recuerdo libre, útil para la evaluación de las capacidades de memoria, de planificación y visuoconstrucción, sí que obtuvo una diferencia de más de una DE en la mayoría de los casos con DCL. En el grupo EAL, todas las pruebas realizadas han mostrado diferencias significativas respecto de la normalidad, superiores a una o dos DE, excepto en el caso de la atención, medida a través del Span de dígitos directos. Los resultados de las características cognitivas basadas en exploración neuropsicológica de los grupos DCL y EAL, son similares a los perfiles de declive cognitivo reportados en población española para este tipo de pacientes (Sanchez-Benavides et al., 2014)

## **1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1: DESCRIBIR Y COMPARAR LOS PARÁMETROS ESPACIOTEMPORALES Y CINEMÁTICOS ARTICULARES DE LA MARCHA DEL GRUPO DE CONTROL (GC) Y DE LOS GRUPOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL) Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER LEVE (EAL), MEDIANTE ESTADÍSTICA UNIVARIANTE**

Se presentan los valores de la media, la desviación estándar y el coeficiente de variabilidad (CV) para las variables espaciotemporales de marcha del grupo de control (GC) en la Tabla 11, de pacientes con DCL en la Tabla 12, y de los pacientes con EAL en la Tabla 13.

Los valores de velocidad de marcha y velocidad normalizada de marcha (velocidad/longitud del miembro inferior) son menores en los grupos de pacientes DCL y EAL respecto del GC, siendo aún menores para el grupo EAL. También se observa una reducción de la longitud del paso con un aumento del tiempo de paso en los grupos DCL y EAL, lo que reduce la cadencia en ambos grupos respecto del grupo control. El tiempo en apoyo aumenta en los grupos DCL y EAL respecto al GC, con un mayor tiempo en el 2º apoyo bipodal y con la consiguiente reducción del tiempo en oscilación.

Variable (unidad de medida)	Variables izquierdas			Variables derechas		
	media	DE	CV	media	DE	CV
Velocidad de marcha (m/s)	0,94	0,13	0,138	0,94	0,12	0,128
Velocidad normalizada (1/s)	1,14	0,17	0,149	1,14	0,17	0,149
Longitud de la zancada (m)	1,14	0,11	0,096	1,14	0,1	0,088
Tiempo de zancada (s)	1,21	0,11	0,090	1,21	0,11	0,091
Zancadas por minuto	49,80	4,97	0,099	49,69	4,85	0,098
Longitud del paso (m)	0,57	0,05	0,087	0,57	0,06	0,105
Tiempo de paso (s)	0,60	0,06	0,1	0,61	0,05	0,082
Pasos por minuto	99,85	10,48	0,104	98,76	9,98	0,101
Cadencia (pasos por segundo)	1,66	0,17	0,102	1,64	0,16	0,098
Tiempo de apoyo (s)	0,79	0,08	0,101	0,79	0,08	0,101
Tiempo de apoyo (%)	65,28	1,88	0,028	65,08	1,86	0,029
Tiempo en oscilación (s)	0,42	0,03	0,071	0,42	0,03	0,071
Tiempo en oscilación (%)	34,71	1,88	0,054	34,91	1,86	0,053
1º tiempo de apoyo bipodal (s)	0,14	0,03	0,214	0,14	0,03	0,214
1º tiempo de apoyo bipodal (%)	11,82	1,80	0,152	11,92	1,99	0,167
Tiempo en apoyo monopodal (s)	0,46	0,04	0,086	0,46	0,04	0,087
Tiempo en apoyo monopodal (%)	38,61	2,03	0,052	37,99	2,15	0,057
2º tiempo de apoyo bipodal (s)	0,18	0,03	0,166	0,18	0,03	0,167
2º tiempo de apoyo bipodal (%)	14,84	2,09	0,140	15,15	1,84	0,121

**Tabla 11.** Resultados de las variables espaciotemporales del grupo control (GC). CV: coeficiente de variabilidad; DE: desviación estándar.

Variable (unidad de medida)	Variables izquierdas			Variables derechas		
	media	DE	CV	media	DE	CV
Velocidad de marcha (m/s)	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78
Velocidad normalizada (1/s)	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Longitud de la zancada (m)	0,231	0,231	0,231	0,231	0,231	0,231
Tiempo de zancada (s)	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78
Zancadas por minuto	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Longitud del paso (m)	0,231	0,231	0,231	0,231	0,231	0,231
Tiempo de paso (s)	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
Pasos por minuto	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Cadencia (pasos por segundo)	0,245	0,245	0,245	0,245	0,245	0,245
Tiempo de apoyo (s)	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
Tiempo de apoyo (%)	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Tiempo en oscilación (s)	0,235	0,235	0,235	0,235	0,235	0,235
Tiempo en oscilación (%)	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
1º tiempo de apoyo bipodal (s)	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
1º tiempo de apoyo bipodal (%)	0,157	0,157	0,157	0,157	0,157	0,157
Tiempo en apoyo monopodal (s)	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
Tiempo en apoyo monopodal (%)	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
2º tiempo de apoyo bipodal (s)	0,167	0,167	0,167	0,167	0,167	0,167
2º tiempo de apoyo bipodal (%)	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33

**Tabla 12.** Resultados de las variables espaciotemporales del grupo DCL. CV: coeficiente de variabilidad; DE: desviación estándar.

Variable (unidad de medida)	Variables izquierdas			Variables derechas		
	media	DE	CV	Media	DE	CV
Velocidad de marcha (m/s)	0,73	0,19	0,260	0,73	0,2	0,274
Velocidad normalizada (1/s)	0,92	0,22	0,239	0,93	0,24	0,258
Longitud de la zancada (m)	0,96	0,19	0,198	0,96	0,19	0,198
Tiempo de zancada (s)	1,35	0,15	0,111	1,35	0,17	0,126
Zancadas por minuto	44,95	4,67	0,104	45,08	5,18	0,115
Longitud del paso (m)	0,47	0,09	0,191	0,48	0,1	0,208
Tiempo de paso (s)	0,67	0,07	0,104	0,68	0,09	0,132
Pasos por minuto	90,25	9,47	0,105	89,37	10,69	0,120
Cadencia (pasos por segundo)	1,5	0,16	0,107	1,48	0,17	0,115
Tiempo de apoyo (s)	0,92	0,13	0,141	0,91	0,14	0,154
Tiempo de apoyo (%)	68,22	2,86	0,042	67,61	3,35	0,050
Tiempo en oscilación (s)	0,42	0,036	0,086	0,43	0,06	0,140
Tiempo en oscilación (%)	31,77	2,86	0,090	32,38	3,35	0,103
1º tiempo de apoyo bipodal (s)	0,19	0,05	0,263	0,19	0,06	0,316
1º tiempo de apoyo bipodal (%)	14	3,06	0,219	13,8	3,32	0,241
Tiempo en apoyo monopodal (s)	0,48	0,04	0,083	0,48	0,04	0,083
Tiempo en apoyo monopodal (%)	36,36	3,62	0,100	36,16	3,38	0,093
2º tiempo de apoyo bipodal (s)	0,24	0,07	0,292	0,24	0,05	0,208
2º tiempo de apoyo bipodal (%)	17,85	3,27	0,183	17,64	3,08	0,175

**Tabla 13.** Resultados de las variables espaciotemporales del grupo EAL. CV: coeficiente de variabilidad; DE: desviación estándar.

El coeficiente de variabilidad (CV) de los parámetros espaciotemporales es mayor en todas las variables de los grupos DCL y EAL respecto del GC, destacando el aumento del CV en las variables velocidad y velocidad normalizada, longitud de la zancada y 1º y 2º tiempo de apoyo bipodal. El CV es similar en los grupos DCL y EAL, con un ligero aumento en algunos parámetros, no mostrándose consistente en otros. Este aumento en el CV de los grupos de pacientes respecto del GC podría ser reflejo de una mayor heterogeneidad de marcha entre los integrantes de los grupos de pacientes, o ser consecuencia del cambio que se produce entre los valores espaciotemporales de los diferentes ciclos en el grupo de enfermos, una condición que podría ser reflejo de cambios en el control motor de la marcha de estos grupos. Los valores espaciotemporales de ambas

extremidades no presentan grandes diferencias entre lados (izquierdo-derecho), con lo que no han existido cambios en los parámetros debidos a este efecto en estos valores espaciotemporales en ninguno de los grupos (GC, DCL y EAL). Se muestra el resultado de la medición de las variables cinemáticas articulares para el GC en la Tabla 14, para el grupo DCL en la Tabla 15, y para el grupo EAL en la Tabla 16.

Variable (unidad)		Valores		Valores	
		izquierdos		derechos	
1	Balanceo pélvico medio (grados)	9,68	5,90	9,70	5,95
2	Rango del balanceo pélvico (grados)	3,65	1,15	3,55	1,02
3	Rotación pélvica en el contacto inicial (grados)	0,85	4,30	1,66	4,70
4	Flexión de cadera en el contacto inicial (grados)	36,51	8,97	36,57	8,72
5	Mínimo de flexión de cadera (grados)	-2,70	8,75	1,69	8,84
6	Flexión máxima de cadera en oscilación (grados)	37,71	8,61	38,09	8,97
7	Rango de flexión de cadera (grados)	41,06	4,99	40,28	5,00
8	Abducción media de cadera en el 1º apoyo bipodal y apoyo monopodal (grados)	7,06	5,27	8,06	4,91
9	Abducción máxima de cadera en oscilación (grados)	3,24	5,40	5,07	5,19
10	Rotación media de cadera en apoyo (grados)	4,88	10,19	0,67	7,05
11	Flexión de rodilla en el contacto inicial (grados)	5,88	6,31	6,40	6,19
12	Flexión de rodilla en el despegue del pie contralateral (grados)	17,74	6,77	18,11	6,89
13	Flexión máxima de rodilla (grados)	63,46	6,85	62,81	6,51
14	Tiempo para el valor pico de flexión de rodilla (% del ciclo)	73,86	1,42	73,44	1,58
15	Rango de flexión de rodilla (grados)	60,95	4,59	59,46	4,12
16	Dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial (grados)	-1,76	4,31	-1,97	5,68
17	Dorsiflexión máxima de tobillo en apoyo (grados)	11,82	3,61	12,24	5,42
18	Mínimo de dorsiflexión de tobillo en apoyo (grados)	-15,69	4,27	-16,10	6,16
19	Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo (grados)	27,52	4,07	28,34	9,60
20	Dorsiflexión del tobillo en el despegue del pie (grados)	-14,27	4,93	-14,30	6,90
21	Tiempo para la dorsiflexión máxima de tobillo en oscilación (% del ciclo)	88,31	4,54	88,65	4,95
22	Dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación (grados)	-16,39	5,30	-16,86	7,04
23	Rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación (grados)	18,39	5,65	19,63	9,92
24	Valor medio del ángulo de progresión del pie en apoyo (grados)	-5,19	7,53	-1,65	8,21

**Tabla 14.** Resultados de las variables cinemáticas articulares del Grupo Control (GC)

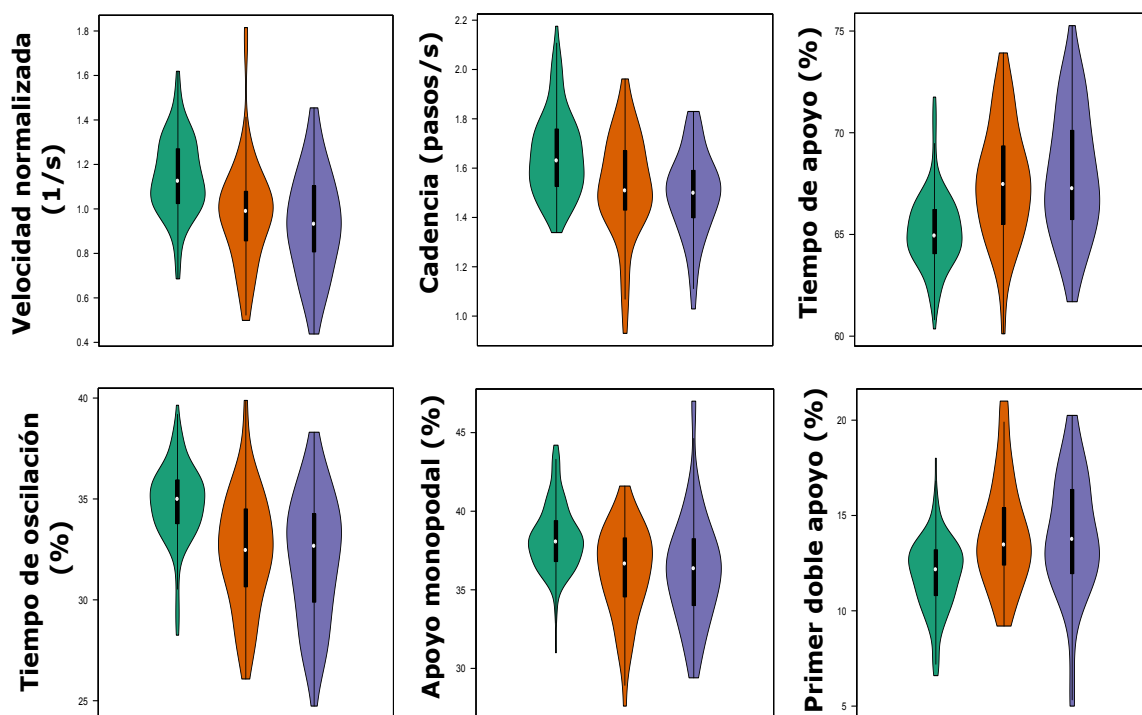
Variable (unidad)	Valores izquierdos		Valores derechos	
	1 Balanceo pélvico medio (grados)	9,40	6,69	9,43
2 Rango del balanceo pélvico (grados)	3,54	1,04	3,57	1,10
3 Rotación pélvica en el contacto inicial (grados)	0,91	4,90	1,29	4,86
4 Flexión de cadera en el contacto inicial (grados)	36,51	8,95	36,36	8,96
5 Mínimo de flexión de cadera (grados)	-0,23	11,46	2,19	11,28
6 Flexión máxima de cadera en oscilación (grados)	37,96	8,73	38,22	9,02
7 Rango de flexión de cadera (grados)	38,59	7,33	36,44	6,36
8 Abducción media de cadera en el 1º apoyo bipodal y apoyo monopodal (grados)	5,79	5,68	7,28	5,48
9 Abducción máxima de cadera en oscilación (grados)	2,44	5,27	4,18	4,71
10 Rotación media de cadera en apoyo (grados)	4,99	10,13	-0,68	9,68
11 Flexión de rodilla en el contacto inicial (grados)	8,19	8,69	7,36	9,10
12 Flexión de rodilla en el despegue del pie contralateral (grados)	17,74	9,42	17,32	9,52
13 Flexión máxima de rodilla (grados)	62,42	7,64	62,34	7,84
14 Tiempo para el valor pico de flexión de rodilla (% del ciclo)	74,09	1,59	73,80	1,92
15 Rango de flexión de rodilla (grados)	57,86	6,59	57,78	6,15
16 Dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial (grados)	-3,09	4,18	-3,77	3,91
17 Dorsiflexión máxima de tobillo en apoyo (grados)	11,71	3,96	11,81	4,07
18 Mínimo de dorsiflexión de tobillo en apoyo (grados)	-15,91	5,14	-15,09	5,15
19 Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo (grados)	27,63	4,79	26,92	4,13
20 Dorsiflexión del tobillo en el despegue del pie (grados)	-13,80	6,98	-12,84	6,87
21 Tiempo para la dorsiflexión máxima de tobillo en oscilación (% del ciclo)	84,93	5,10	85,68	4,60
22 Dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación (grados)	-14,76	6,41	-14,59	7,06
23 Rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación (grados)	16,65	5,84	16,87	6,95
24 Valor medio del ángulo de progresión del pie en apoyo (grados)	-5,26	7,45	-2,39	9,77

**Tabla 15.** Resultados de las variables cinemáticas articulares del grupo de DCL.

Variable (unidad)	Valores izquierdos		Valores derechos	
1 Balanceo pélvico medio (grados)	11,64	5,47	11,72	5,66
2 Rango del balanceo pélvico (grados)	3,65	1,09	3,64	1,12
3 Rotación pélvica en el contacto inicial (grados)	0,71	4,29	0,88	4,68
4 Flexión de cadera en el contacto inicial (grados)	37,05	7,79	36,81	7,62
5 Mínimo de flexión de cadera (grados)	0,68	9,25	2,13	10,52
6 Flexión máxima de cadera en oscilación (grados)	38,47	8,19	38,80	8,73
7 Rango de flexión de cadera (grados)	38,21	5,86	37,18	5,76
8 Abducción media de cadera en el 1º apoyo bipodal y apoyo monopodal (grados)	4,37	5,26	8,08	6,16
9 Abducción máxima de cadera en oscilación (grados)	1,50	4,26	5,41	5,76
10 Rotación media de cadera en apoyo (grados)	4,99	8,64	1,69	10,19
11 Flexión de rodilla en el contacto inicial (grados)	6,54	7,40	6,52	6,95
12 Flexión de rodilla en el despegue del pie contralateral (grados)	16,37	7,07	15,65	7,93
13 Flexión máxima de rodilla (grados)	60,21	8,01	59,01	5,75
14 Tiempo para el valor pico de flexión de rodilla (% del ciclo)	74,49	1,96	73,91	2,74
15 Rango de flexión de rodilla (grados)	56,68	7,60	55,52	6,13
16 Dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial (grados)	-3,09	4,42	-2,77	4,76
17 Dorsiflexión máxima de tobillo en apoyo (grados)	11,53	3,72	11,54	3,59
18 Mínimo de dorsiflexión de tobillo en apoyo (grados)	-12,69	4,23	-12,77	3,79
19 Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo (grados)	24,23	3,15	24,31	3,05
20 Dorsiflexión del tobillo en el despegue del pie (grados)	-9,97	5,90	-9,69	4,84
21 Tiempo para la dorsiflexión máxima de tobillo en oscilación (% del ciclo)	85,94	4,57	85,23	5,64
22 Dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación (grados)	-10,77	5,03	-11,23	4,92
23 Rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación (grados)	13,70	3,72	13,97	4,05
24 Valor medio del ángulo de progresión del pie en apoyo (grados)	-5,40	7,73	-3,82	5,76

**Tabla 16.** Resultados de las variables cinemáticas articulares del grupo de EAL.

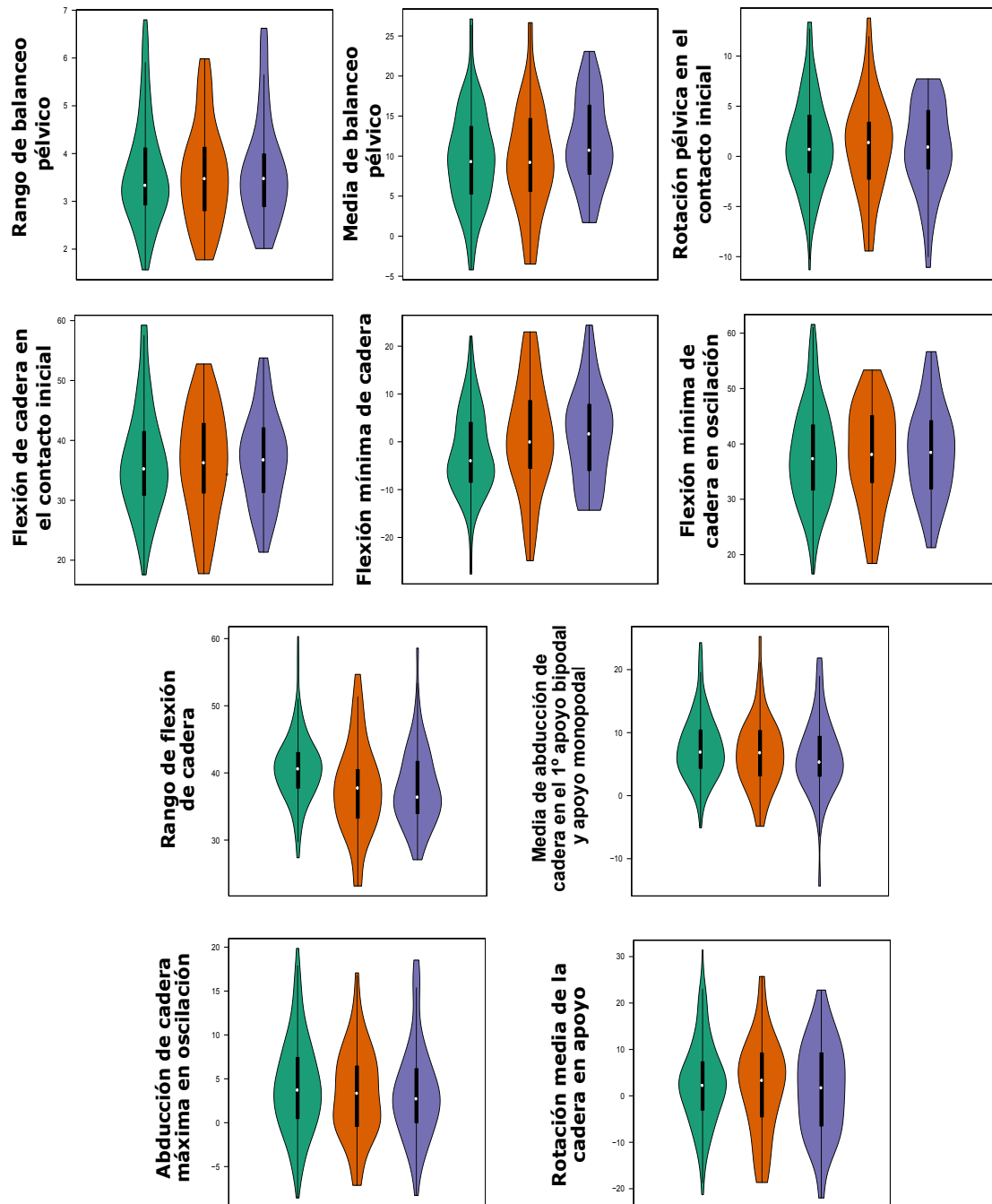
Para entender y representar mejor las diferencias de los valores medios de las variables espaciotemporales y cinemáticas se construyeron gráficos de violín (Figura 15). Estos gráficos incluyen una indicación de dónde se encuentra la mediana de los datos y una caja indicando el rango intercuartílico. Alrededor del gráfico de cajas se representa una estimación de densidad que indica la probabilidad de la densidad de los datos en función de los valores tomados (Hintze & Nelson, 1998).



**Figura 15.** Gráficos de violín de los parámetros espaciotemporales del grupo control, DCL y EAL. En color verde, se representan los valores del grupo GC, en color rojo para el grupo DCL, y en azul los del grupo EAL. Las unidades de los parámetros de marcha se representan en el eje de ordenadas con su correspondiente unidad de medida, (véase la Figura 11 del apartado de métodos para recordar su modo de interpretación).

En cuanto a los parámetros espaciotemporales (Figura 15), en estos gráficos puede observarse cómo la distribución de los valores en el grupo de control tuvo una menor dispersión frente a los grupos DCL y EAL. Esto representa que los valores de DCL y EAL fueron más extremos y tuvieron una mayor variación. Destacan los valores extremos inferiores en los grupos de enfermos para las variables velocidad normalizada de marcha, cadencia, tiempo de oscilación y tiempo en apoyo monopodal, mientras que aumentan sus valores extremos superiores en los porcentajes de doble apoyo. Además, la mediana y la densidad de los datos en torno a ella, están escalonadas ascendente o descendentemente, situando al grupo DCL entre los grupos sano y EAL, pese a que los valores extremos son similares entre los grupos de enfermos o incluso con una mayor dispersión en el DCL, como es el caso Las variables cinemáticas de la rodilla (Figura 17), muestran valores más

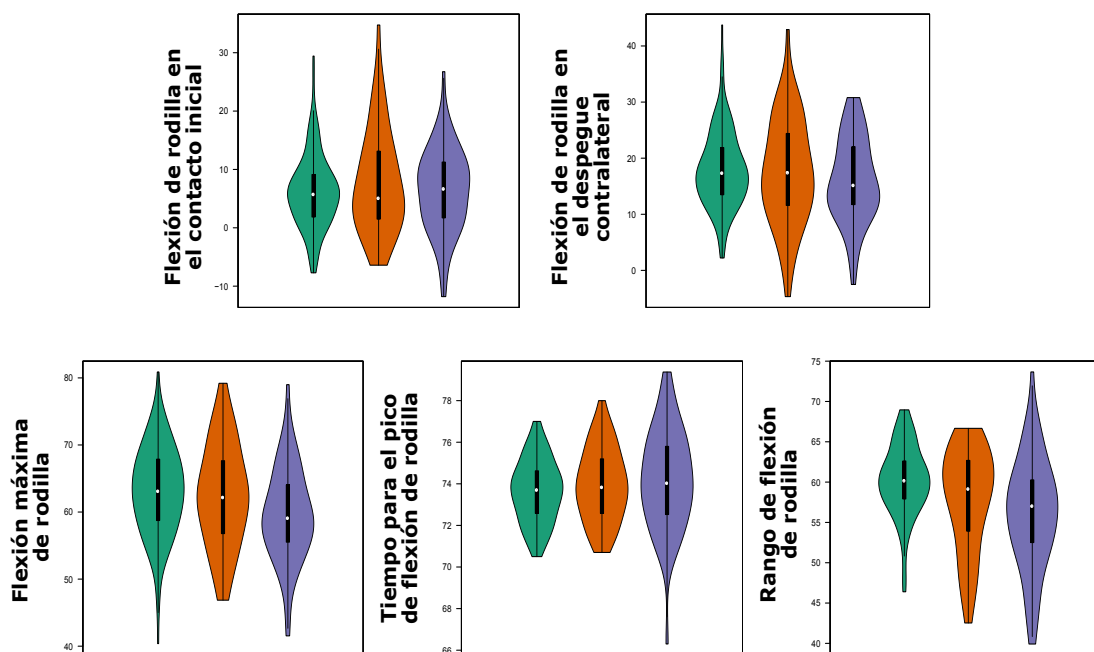




**Figura 16.** Gráficos de violín de las variables cinemáticas articulares de la pelvis y de la cadera en los grupos GC, DCL y EAL. En verde se representan los parámetros para el grupo de control de sujetos sanos, en rojo se muestran las variables para el grupo DCL, y en azul para el grupo EAL. Los valores representados en el eje de ordenadas pueden ser consultados en la Tabla 8 del apartado de variables.

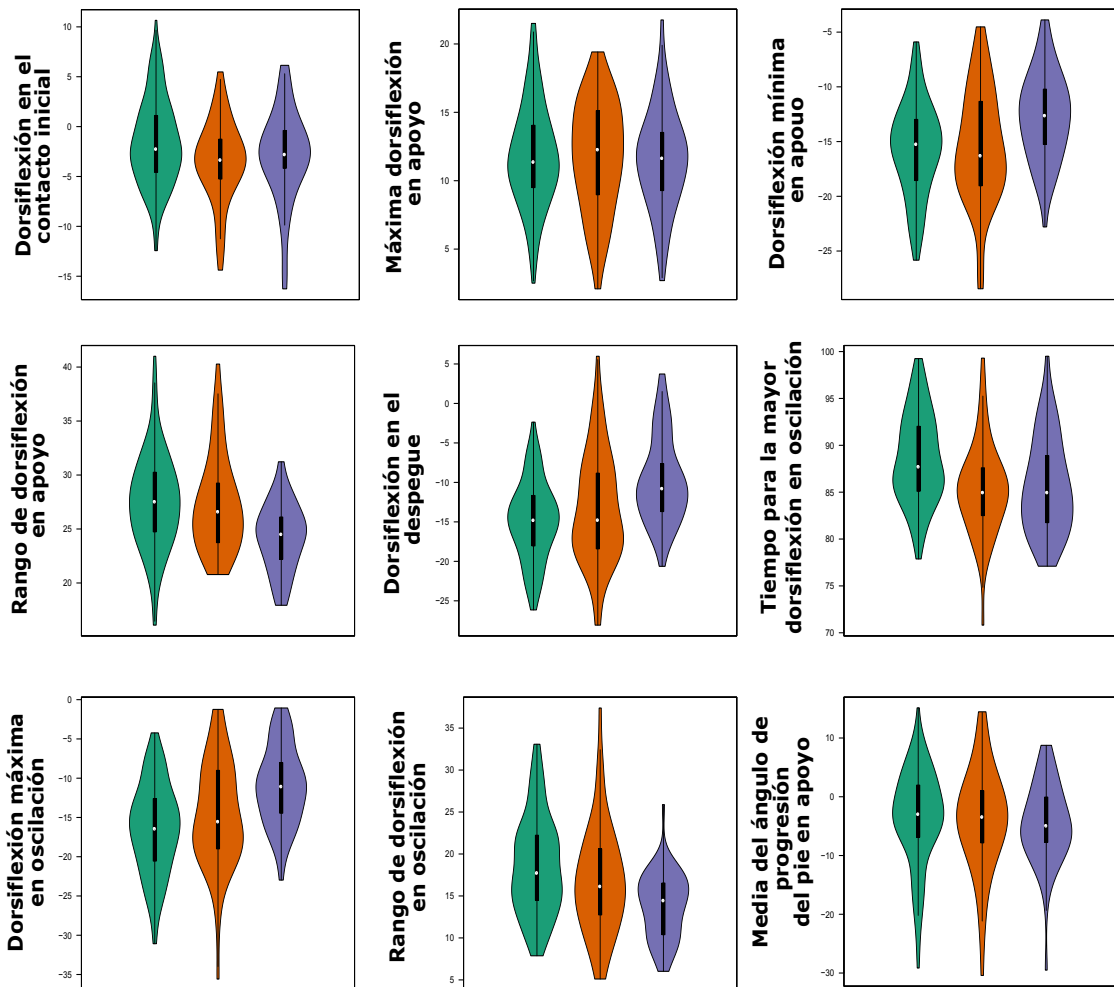
dispersos en el caso de los grupos de enfermos, exceptuando el valor de la flexión máxima de rodilla. Cabe destacar que el parámetro de flexión máxima de rodilla tuvo un valor de mediana más bajo para el grupo DCL, y aún menor para el grupo EAL. El tiempo para el pico de flexión de la

El estudio de los gráficos de violín para las variables cinemáticas articulares de la pelvis y de la cadera (Figura 16), muestran un valor medio del balanceo pélvico sagital más elevado para el grupo EAL y un rango de flexión de cadera más reducido con un valor mínimo de flexión de cadera más elevado, es decir, con una pérdida de la extensión de cadera frente a los grupos GC y DCL. En el grupo EAL también existe un valor medio de abducción de cadera disminuido, que puede estar relacionado con el rango de basculación de la pelvis mencionado anteriormente. Sin embargo, no es así en el caso del movimiento pélvico durante la fase de oscilación, donde los valores son muy parecidos entre los tres grupos. Los gráficos de violín de las variables de flexión mínima de cadera y rango de flexión de cadera se muestran escalonados entre los tres grupos, siendo el valor en el grupo DCL intermedio entre los valores mostrados por los grupos de control y EAL.



**Figura 17.** Gráficos de violín de las variables cinemáticas articulares de la rodilla en los grupos GC, DCL y EAL. En verde se representan los parámetros para el grupo de control, en rojo se muestran las variables para el grupo DCL, y en azul para el grupo EAL. Los valores representados en el eje de ordenadas pueden ser consultados en la tabla 15 del apartado variables.

rodilla es mucho más disperso en el grupo EAL con un valor de mediana algo más aumentado respecto de los otros dos grupos. Por último, el rango de flexión de rodilla, también se presentó más disperso en el grupo EAL, y vuelve a mostrar unos valores escalonados, siendo inferior en el grupo EAL y algo superior en el grupo DCL, pero viéndose ambos reducidos respecto a los valores del grupo control.



**Figura 18.** Gráficos de violín de las variables cinemáticas articulares del tobillo y del pie en los grupos GC, DCL y EAL. En verde se representan los parámetros para el grupo de control, en rojo se muestran las variables para el grupo DCL, y en azul para el grupo EAL. Los valores representados en el eje de ordenadas pueden ser consultados en la Tabla 15 del apartado variables.

Las diferencias entre variables cinemáticas relativas al tobillo y al pie varían dependiendo de cuál sea el parámetro estudiado (Figura 18). La máxima dorsiflexión de tobillo en apoyo muestra valores muy similares entre los tres grupos, mientras que la mínima dorsiflexión en apoyo muestra unos valores superiores en EAL, es decir, que realizan una menor extensión de tobillo respecto a los otros dos grupos. Además, este valor en DCL tiene una mayor dispersión respecto al GC. Además, este parámetro es consistente en la máxima dorsiflexión en el momento del despegue. El rango de dorsiflexión en apoyo está reducido en la EAL, seguida del DCL y por último del GC, que muestra una mediana más elevada pero una dispersión de valores mayor respecto de los otros dos grupos. El tiempo para la mayor dorsiflexión en oscilación muestra valores más elevados en el GC, es decir, que retrasan el momento dorsiflexor frente a los grupos de enfermos, pero el valor de dorsiflexión máximo en el balanceo de la extremidad es mayor para el grupo EAL, seguido del grupo DCL, que además muestra una mayor dispersión de los valores de esta variable y del rango de dorsiflexión en oscilación frente al grupo GC y EAL. El rango de dorsiflexión en el contacto inicial muestra unos valores algo más dispersos en el grupo de control y no se observan grandes diferencias en el valor medio del ángulo de progresión del pie durante la marcha entre los tres grupos.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 1:

La marcha de los grupos de pacientes, estudiada con estadística convencional y sin tener en cuenta las diferencias en edad y en velocidad de marcha, se ha caracterizado por presentar una mayor lentitud y una menor cadencia de paso, con un mayor tiempo en apoyo y una reducción del tiempo en oscilación. Además, los valores espaciotemporales han sido más variables y dispersos respecto al grupo de control, lo que puede indicar un mayor espectro de alteraciones de marcha entre los grupos de pacientes. No hubo cambios destacables debidos al efecto del lado (izquierdo-derecho) en ninguno de estos valores en ninguno de los grupos.

Los cambios cinemáticos articulares difirieron según el grupo estudiado, y fueron mayores en el grupo EAL, especialmente en las variables relacionadas con el movimiento de pelvis y cadera. Los movimientos de la rodilla también mostraron una mayor alteración en los grupos de declive cognitivo. Algunas variables distales referentes al movimiento de tobillo y pie, indican un patrón distinto entre los grupos de pacientes y el grupo sano, especialmente en valores relativos a la fase de impulso previa al despegue del pie y al movimiento de preparación del pie durante la fase de vuelo, fases críticas para el desplazamiento del peso y la preparación de toda la extremidad previamente al impacto con el suelo.

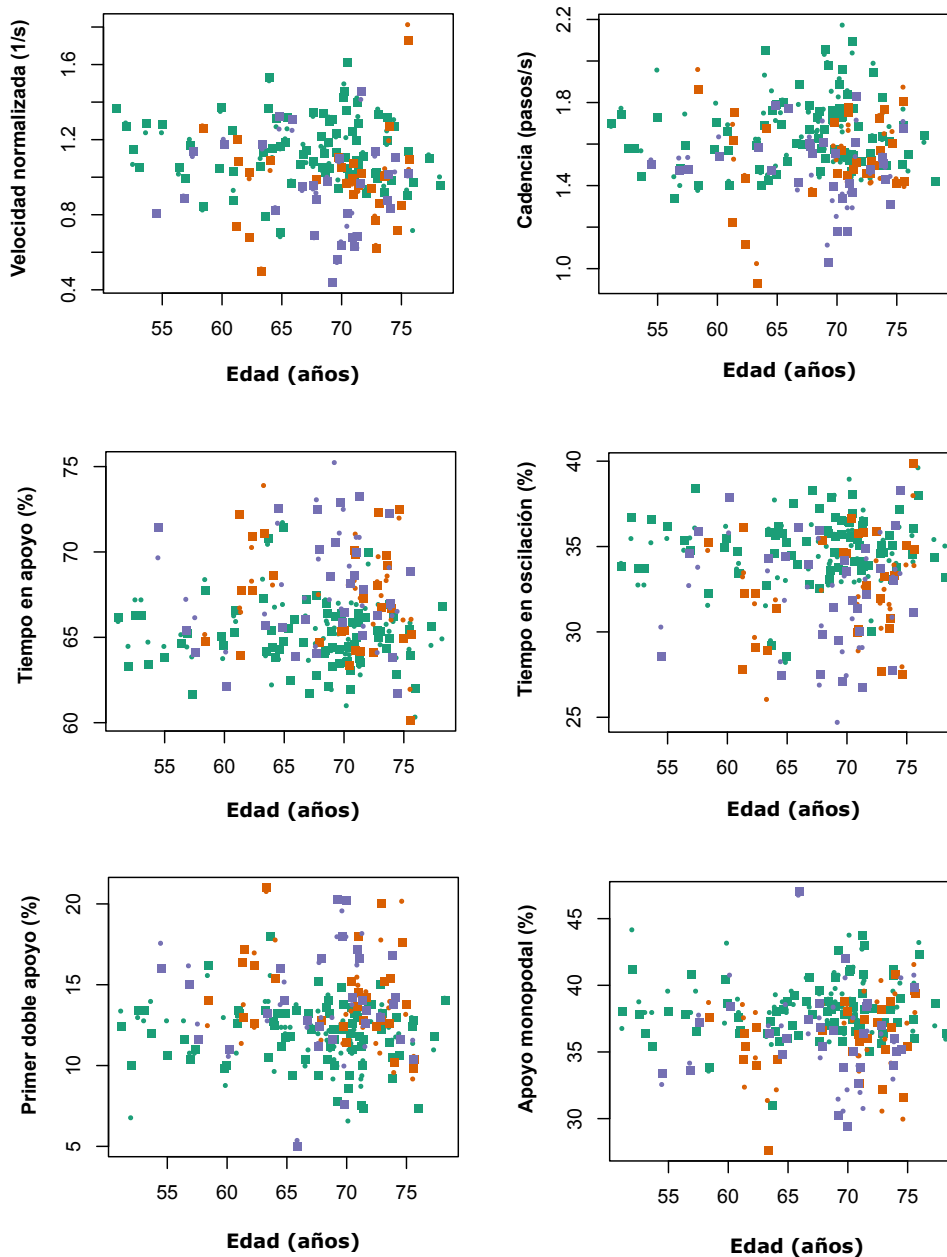
Sin embargo, los cambios cinemáticos articulares fueron en general reducidos, especialmente entre los grupos de pacientes, siendo difícil identificar diferencias destacables en una gran cantidad de parámetros entre los grupos DCL y GC con este método de análisis. Por eso, en los capítulos siguientes se exploran estos aspectos con metodologías que pueden independizar los parámetros de marcha de algunas influencias como la edad o la velocidad de marcha preferida de cada paciente, para poder ver si realmente los parámetros espaciotemporales y cinemáticos están afectados o no por el deterioro cognitivo.

## 2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2: ESTUDIAR EL EFECTO DE LA EDAD EN LAS DIFERENCIAS OBSERVADAS EN LOS PARÁMETROS ESPACIOTEMPORALES Y CINEMÁTICOS ARTICULARES DE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON RESPECTO AL GC, MEDIANTE MODELOS LINEALES MIXTOS Y APROXIMACIÓN BAYESIANA

Debido a que el DCL y la EAL son condiciones fuertemente asociadas al proceso de envejecimiento, era importante conocer el cambio que el efecto de la edad produce sobre las diferentes variables de marcha, diferenciando (o abstrayendo) dicho efecto del producido por la condición cognitiva per se. Se muestran a continuación los resultados del análisis de las variables espaciotemporales y cinemáticas mediante el modelo lineal mixto expresado en el capítulo 4.2 de los métodos de esta tesis

La Figura 19, muestra el diagrama de dispersión con los valores espaciotemporales de todos los sujetos estudiados, controles, DCL y EAL. Como puede observarse, no hubo una relación clara de estos parámetros en función de la edad (en años) de los sujetos control, y alguna tendencia leve a la disminución de la velocidad normalizada de marcha en el grupo DCL y EAL ante el aumento de la edad.

El panel A de la Figura 20 muestra el Forest Plot que indica el valor del cambio en las variables espaciotemporales ante el aumento de un año de edad, calculado mediante el coeficiente de regresión  $\beta_1$ . Como puede observarse, el aumento de edad no fue suficiente para demostrar diferencias de los parámetros espaciotemporales de los sujetos entre las tres cohortes estudiadas. Luego la edad no afecta los parámetros de marcha. Los resultados del cambio en las variables debido a la condición DCL y EAL se exponen en los Forest Plots de los paneles B y C de la Figura 20. Como se puede observar, la condición clínica DCL (coeficiente estandarizado  $\beta_2$ ) se relacionó con una reducción significativa de la velocidad de marcha y un



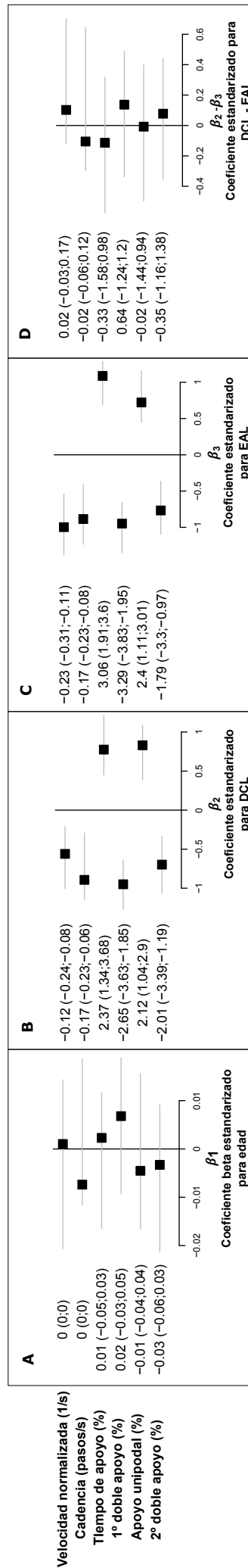
- GC, parámetros izquierdos   ● EAL, parámetros izquierdos   ● DCL, parámetros izquierdos
- GC, parámetros derechos   ■ EAL, parámetros derechos   ■ DCL, parámetros derechos

**Figura 19.** Diagrama de dispersión de las variables espaciotemporales en función de la edad de los sujetos. Los círculos representan el valor de la variable de ciclos izquierdos, y el cuadrado de ciclos derechos. Los valores en verde representan al grupo de control, los valores en rojo a sujetos con DCL, y los valores en azul a sujetos con EAL. Como puede observarse, no puede apreciarse una relación directa o inversa de ninguno de estos parámetros en ninguno de los grupos de estudio en función de la edad.

aumento del tiempo de apoyo. Este efecto sobre las variables mencionadas es aún mayor en el caso del grupo EAL (coeficiente estandarizado  $\beta_3$ ), no llegando a ser suficientes como para demostrar una diferencia entre ambos grupos de pacientes, tal y como puede verse en el panel C de la Figura 20, que muestra la predicción del cambio al aplicar la diferencia entre los coeficientes estandarizados de regresión  $\beta_2-\beta_3$ .



## Parámetros espaciotemporales de marcha



**Figura 20.** Forest Plots del efecto de la edad y del declive cognitivo en las variables espaciotemporales de marcha de los sujetos del grupo GC, DCL y EAL. El cuadrado negro indica el valor de cada coeficiente estandarizado de regresión " $\beta_n$ ", del modelo lineal mixto empleado para cada variable. La línea horizontal indica el intervalo de credibilidad mediante aproximación bayesiana. Cuando el intervalo de credibilidad no incluye el cero (la línea horizontal no toca la línea vertical) indica que el cambio es significativo. A la izquierda se muestran los valores medios y el intervalo de credibilidad para cada variable. A:  $\beta_1$ , indica la predicción del cambio en las variables espaciotemporales ante el aumento de un año de edad. El efecto de la edad no fue significativo en ninguna de las variables. B:  $\beta_2$ , indica el cambio por pertenecer al grupo diagnosticado de DCL. El intervalo de credibilidad (líneas horizontales) no incluye el cero para ninguna de las variables, lo que indica que todas las variables pueden diferenciar el grupo DCL del grupo GC. C: ( $\beta_3$ ), cambio debido a la condición EAL. El intervalo de credibilidad (líneas horizontales) tampoco incluye el cero para ninguna de las variables, lo que indica que todas las variables pueden diferenciar también al grupo EAL del grupo GC. D: Diferencia del cambio entre ambas condiciones, DCL y EAL. El cuadrado negro representa la diferencia  $\beta_2 - \beta_3$ . Se observa que ninguna de las variables puede diferenciar la condición de DCL de la EAL, ya que ninguna de ellas muestra un efecto significativo.

Estos resultados indican que los pacientes con DCL y EAL pudieron ser diferenciados de los sujetos control debido a una disminución significativa de la velocidad de marcha y de la cadencia, y por la ampliación del tiempo en apoyo, aislándolo del efecto de la edad. Sin embargo, no hubo diferencias entre los dos grupos de declive cognitivo.

El panel A de la Figura 21 muestra el Forest Plot del efecto de la edad en las variables cinemáticas articulares de marcha mediante el cálculo del coeficiente estandarizado de regresión  $\beta_1$  del modelo lineal mixto expresado en el punto 4.2 del capítulo de métodos. Como puede observarse, el aumento de edad no produce un cambio significativo en ninguna de las variables cinemáticas estudiadas. Cabe destacar el efecto que la edad tiene en algunas variables distales de la extremidad inferior, como en el caso del rango de dorsiflexión en apoyo, el rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación y la mínima dorsiflexión de tobillo en oscilación, si bien en ninguna de estas llega a ser significativo.

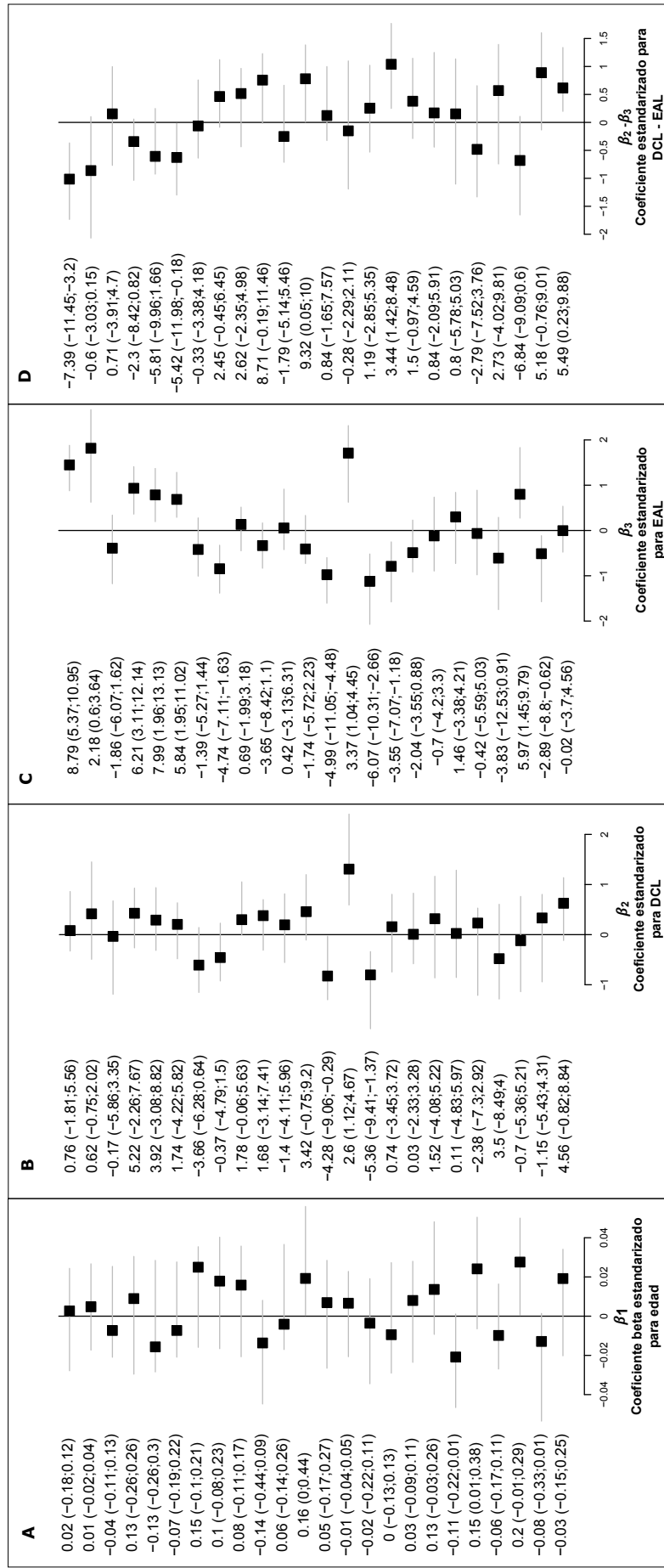
El efecto de la condición DCL, expresado mediante el coeficiente de regresión  $\beta_2$ , sí que produjo diferencias significativas de algunas variables cinemáticas articulares, según muestra el panel B de la Figura 21. Concretamente, la condición DCL tuvo efecto sobre el rango de la flexión de la rodilla, y más acusadas en el tiempo para el valor pico de flexión de la rodilla. De esta manera, puede interpretarse que la condición DCL se relacionó con variables articulares de rodilla, en concreto, con un aumento del valor de flexión y del tiempo para obtener el valor pico de flexión articular durante el ciclo de marcha. Este efecto es independiente de la edad, que ya hemos abstraído con el uso del modelo, y por lo tanto podemos deducir que el cambio en estas variables con respecto al GC es efecto del deterioro cognitivo en el grupo DCL.

Como puede observarse en el panel C de la Figura 21, la condición EAL

produjo un efecto diferente de los parámetros cinemáticos articulares al encontrado para la condición DCL. En el caso de la EAL, el efecto de la condición se relacionó inversamente con el rango de flexión de cadera, la media de abducción de la cadera durante el primer doble apoyo y el apoyo unipodal, el rango de la flexión de la rodilla, el rango de la dorsiflexión de tobillo en apoyo y el rango de la dorsiflexión de tobillo en oscilación; y de forma directa con la dorsiflexión mínima en apoyo y la dorsiflexión mínima en oscilación. De esta manera, la condición EAL supone una perturbación mayor de variables cinemáticas respecto al grupo DCL, manteniendo una importante reducción del movimiento sagital de cadera, rodilla y tobillo, al que se asocia también una reducción del movimiento frontal de cadera en apoyo relacionado con la estabilidad transversal de la pelvis en la marcha y una disminución del movimiento de tobillo durante la fase oscilante.

Los resultados de la diferencia entre los efectos de la condición DCL y EAL fueron significativos en algunas variables, tal y como puede verse en el panel D de la Figura 21, donde se representan el resultado de la resta de los coeficientes de regresión  $\beta_2$ - $\beta_3$ . Este Forest Plot muestra un efecto significativo para las variables media del balanceo pélvico, dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial y media del ángulo de progresión del pie en el apoyo. Por lo tanto, las variables cinemáticas mencionadas permitieron distinguir a los grupos DCL y EAL y asegurar, al menos en nuestra muestra, que los cambios en estas variables no son debidos a la edad sino a diferentes configuraciones de marcha evocadas por el deterioro cognitivo.

## Parámetros cinemáticos articulares de marcha



**Figura 21.** Forest Plots del efecto de la edad y del declive cognitivo en las variables cinemáticas articulares de marcha de los sujetos del grupo GC, DCL y EAL. El cuadrado negro indica el valor de cada coeficiente de regresión estandarizado, " $\beta_n$ ", del modelo lineal mixto empleado para cada variable. La línea horizontal indica el intervalo de credibilidad ajustado mediante aproximación bayesiana. Cuando el intervalo de credibilidad no incluye el cero (la línea horizontal no toca la línea vertical) indica que el cambio es significativo. A la izquierda se muestran los valores medios y el intervalo de credibilidad para cada variable. A:  $\beta_1$ , predicción del cambio en las variables cinemáticas articulares ante el aumento de un año de edad. El efecto de la edad en algunas variables, como la flexión de rodilla en el despegue contralateral y la dorsiflexión de tobillo es importante, pero ninguna de ellas llega a ser significativa. B:  $\beta_2$ , indica el cambio por debido al diagnóstico de DCL, que produjo un cambio significativo sobre el rango de la flexión de la rodilla, y más acusado en el tiempo para el valor pico de flexión de la rodilla C:  $\beta_3$  indica el cambio por diagnóstico de EAL. Esta condición produjo cambios significativos en el rango de flexión de cadera, la media de abducción en el 1º apoyo bipodal y apoyo unipodal, el rango de flexión de la rodilla, la máxima flexión de rodilla, el tiempo para el pico de flexión de rodilla y la dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación. D: se representa la diferencia del cambio producida por  $\beta_2$ -  $\beta_3$ , e indica el efecto entre las condiciones DCL y EAL. La media del balanceo pélvico, la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial, y la media del ángulo de progresión del pie en el apoyo muestran diferencias entre los grupos DCL y EAL, y permiten distinguir entre ambas condiciones.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 2:

El análisis del efecto del aumento de edad y el declive cognitivo por medio de modelos lineales mixtos en los parámetros de marcha espaciotemporales mostró que los grupos de pacientes pudieron ser diferenciados de los sujetos del grupo control (GC) debido a una disminución significativa de la velocidad de marcha y de la cadencia, y debido al aumento del tiempo en apoyo. Estas diferencias no se asociaron al efecto de la edad. Sin embargo, aun independizando el efecto de la edad de los pacientes, los cambios en las variables observado en los grupos de pacientes no fueron suficientemente significativos como para diferenciar entre los sujetos de los grupos DCL y EAL.

El aumento de edad tampoco tuvo efecto en las variables cinemáticas articulares, del grupo control, exceptuando algún cambio en variables distales relativas al movimiento del tobillo en las fases de impulso y apoyo, pero que no fueron determinantes. Sin embargo, el grupo de pacientes si mostró, una vez abstraído el efecto de la edad, alteración de movimientos de la extremidad inferior. Esta alteración pudo distinguir entre los grupos de pacientes respecto del grupo control. La condición DCL presentó alteraciones especialmente relacionadas con la rodilla y la posición del pie en la marcha, mientras la condición EAL se asoció a perturbaciones del movimiento pélvico y de cadera. Estas diferencias también pudieron distinguir entre los grupos DCL y EAL con significación estadística.

En conclusión, la mayor alteración cinemática se asoció al grupo con mayor declive cognitivo, independientemente del efecto del envejecimiento.

### 3. RESULTADOS DEL OBJETIVO 3: ESTUDIAR EL EFECTO QUE EL AUMENTO DE LA VELOCIDAD DE MARCHA PRODUCE EN LOS PARÁMETROS CINEMÁTICOS ARTICULARES DE LOS SUJETOS DEL GC Y ANALIZAR LAS DIFERENCIAS ENTRE ESTE EFECTO Y EL PRODUCIDO EN PACIENTES CON DCL Y EAL, MEDIANTE MODELOS LINEALES MIXTOS Y APROXIMACIÓN BAYESIANA

Pese a observarse que las diferencias en algunos de los parámetros cinemáticos articulares entre los grupos con declive cognitivo y el grupo de control pueden ser explicadas con independencia del efecto del envejecimiento, era importante determinar cuánto del cambio cinemático descrito en los apartados anteriores se podría encontrar relacionado con la disminución de la velocidad de marcha preferida por los grupos de enfermos, o si la condición clínica tiene un efecto más allá del propiamente explicado por la reducción de la velocidad al caminar (ver el punto 4 de la introducción y el punto 2.1 de los resultados para más detalles). Para ello, se desarrolló un segundo modelo lineal mixto (ver el punto 4.3 de capítulo de material y método), para independizar el efecto de la velocidad normalizada de marcha en las variables cinemáticas, el efecto del declive cognitivo, y la velocidad normalizada de marcha en interacción con la condición clínica.

La Figura 22 muestra el efecto de la edad, la velocidad normalizada de marcha y la interacción entre la velocidad de marcha y la condición cognitiva en las variables cinemáticas articulares de los tres grupos. En el panel A de la Figura 22 se representa el Forest Plot con el resultado de aplicar el coeficiente  $\beta_1$ , lo que indica el cambio en cada parámetro articular en el GC por cada unidad de cambio de la edad (en años) para el modelo que incluyó la velocidad normalizada de marcha. En este caso, puede observarse un cambio mayor de las variables cinemáticas rango de flexión

de cadera, flexión de rodilla en el contacto inicial, dorsiflexión mínima de tobillo en apoyo, dorsiflexión de tobillo en el despegue, dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación, rotación de cadera en apoyo, rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo, tiempo para la máxima dorsiflexión en el apoyo, y rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación, respecto del modelo lineal mixto que incluyó únicamente la edad, siendo significativo el efecto para la flexión de la rodilla en el despegue contralateral, si bien el efecto es leve (ver Figura 21-A para la comparativa). Esto significa que el aumento de edad tuvo una importancia moderada en el aumento de la flexión articular de cadera, rodilla y tobillo, y en la reducción de la dorsiflexión de tobillo en la oscilación y de la posición extensora del tobillo en el impulso. El panel B de la Figura 22, muestra el coeficiente de regresión  $\beta_4$ , que indica el cambio de cada parámetro articular por cada unidad de cambio en la velocidad normalizada de marcha (velocidad de marcha / longitud de la extremidad medida en 1/s) en el GC. Como puede observarse, el cambio de la velocidad de marcha en el grupo control produce un efecto significativo de los valores del rango de balanceo pélvico, la flexión de cadera en el contacto inicial, el rango de flexión de cadera, la flexión de la rodilla durante el despegue contralateral, el tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla, el rango de flexión de rodilla, el rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo, el rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación; la mínima flexión de cadera, el tiempo para el valor pico de flexión de rodilla y la mínima dorsiflexión de tobillo en apoyo. Esto puede ser interpretado como que el aumento de 1/s de la velocidad normalizada de marcha produjo un efecto significativo en las variables cinemáticas articulares, y se ha relacionado positivamente con el rango de balanceo pélvico, la flexión de cadera en el contacto inicial, el rango de flexión de cadera, la flexión de la rodilla durante el despegue contralateral, el tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla, el rango de flexión de rodilla, el rango

de dorsiflexión en apoyo y el rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación; mientras que se relacionó inversamente con la mínima flexión de cadera (es decir la máxima extensión de la articulación durante la marcha), el tiempo para el valor pico de flexión de rodilla, la dorsiflexión mínima de tobillo en apoyo (es decir la máxima extensión de tobillo durante la marcha), y la dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación. Por lo tanto, el aumento de la velocidad normalizada de marcha tiene efecto en el aumento de los rangos articulares sagitales y en los valores pico de la extensión articular de la cadera y la plantiflexión del tobillo. Otras variables, como la media de balanceo pélvico, la rotación pélvica en el contacto inicial, la media de abducción de cadera en el 1º doble apoyo y en el apoyo unipodal, la media de la rotación de cadera en apoyo, la flexión de rodilla en el contacto inicial, la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial, el tiempo para la mayor dorsiflexión del tobillo en oscilación, y la media del ángulo de progresión del pie durante la marcha, fueron independientes del aumento de la velocidad.

El efecto del declive cognitivo y la interacción entre el declive cognitivo y la velocidad de marcha se muestra en los paneles C a F de la Figura 22. El panel C de la Figura 22 muestra el Forest Plot con el resultado del cambio en los parámetros cinemáticos articulares ante el efecto de pertenencia al grupo de DCL con respecto al GC, aislado del efecto de la velocidad normalizada de marcha escogida por el sujeto al caminar, indicado al aplicar el coeficiente de regresión  $\beta_2$ . Como puede observarse, la pertenencia al grupo DCL aumenta el efecto sobre el tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla y el rango de la flexión de rodilla. Además, el efecto de la interacción de la velocidad de marcha y la condición clínica DCL al aplicar  $\beta_5$  (panel D de la Figura 22), mantuvo significativo el efecto sobre dichas variables, pero además produjo un efecto significativo en la variable media del ángulo de progresión del pie durante el apoyo, lo que

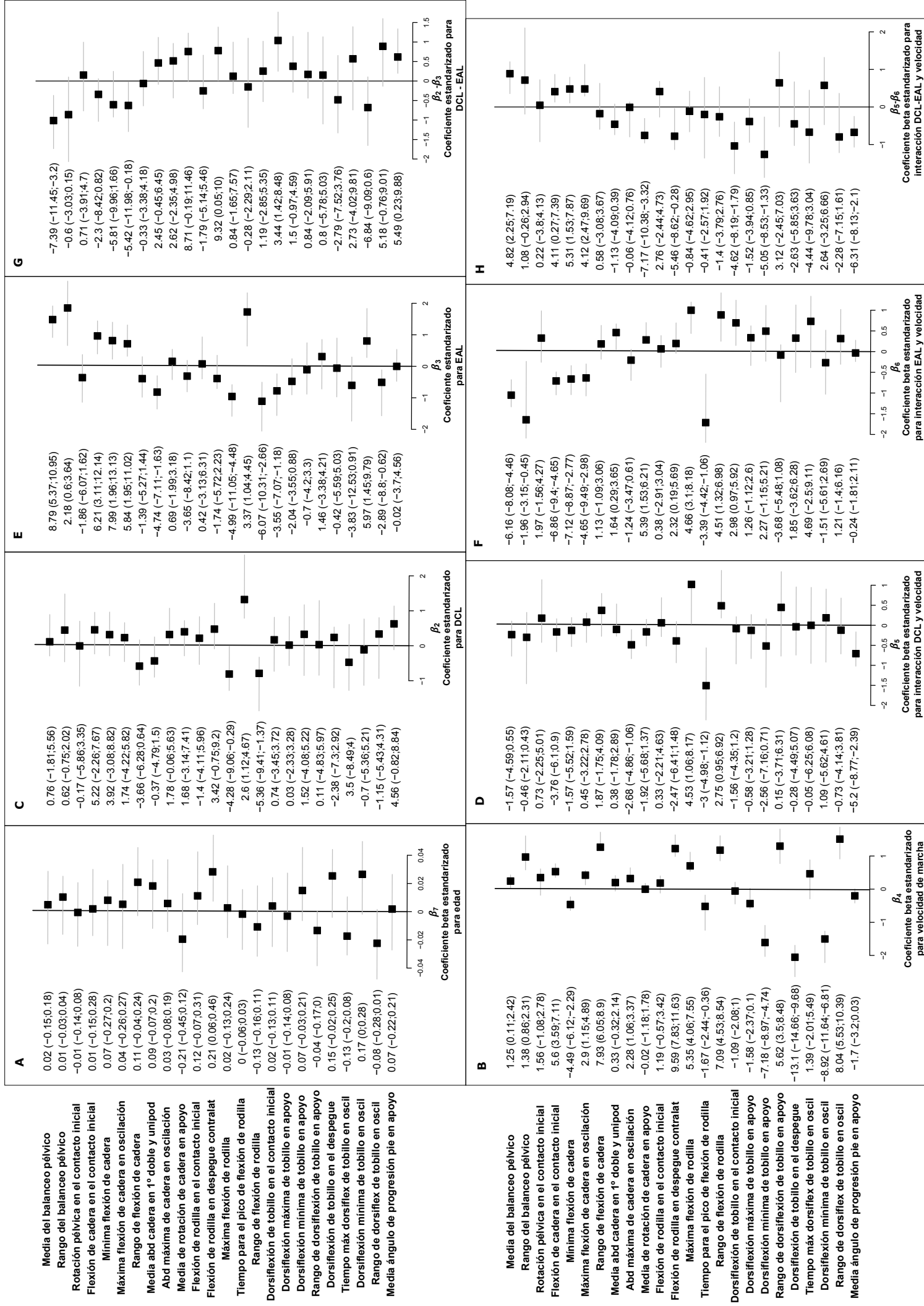


indica que esta variable se haya reducida en el grupo de pacientes con DCL a velocidades de marcha más bajas respecto al GC.

Por otro lado, el efecto de la condición EAL (panel E de la Figura 22) sobre los parámetros cinemáticos articulares, indicado por el coeficiente  $\beta_3$  aumentó significativamente las variables, media del balanceo pélvico y rango de balanceo pélvico, media de la abducción de la cadera en el 1º doble apoyo y apoyo unipodal, máxima flexión de la rodilla, tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla y dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación. La interacción de la velocidad de marcha y la condición EAL expresada por el coeficiente de regresión  $\beta_6$ , mantuvo este efecto significativo en todas las variables mencionadas con excepción de la variable dorsiflexión mínima del tobillo en oscilación. De esta manera, la condición EAL produce una alteración de parámetros cinemáticos preferentemente proximales que permanecen incluso ante velocidades de marcha más bajas. Por el contrario, la condición EAL minimizó el efecto sobre variables cinemáticas distales, especialmente ante la interacción de la velocidad. Esto puede indicar que en el grupo EAL la alteración cinemática distal se hace menos patente ante velocidades de marcha más elevadas frente al GC.

Las diferencias entre los grupos con declive cognitivo, con y sin interacción de la velocidad, pueden observarse en los paneles G y H de la Figura 22. Sin interacción de la velocidad normalizada de marcha (panel G), la variable media del balanceo pélvico, dorsiflexión del tobillo en el contacto inicial y media del ángulo de progresión del pie en apoyo se mantienen significativas al aplicar la diferencia de los coeficientes de regresión  $\beta_2 - \beta_3$ . El efecto aumenta ante la interacción de la velocidad, tal y como muestra el Forest Plot del panel H de la Figura 22. La diferencia del efecto producido en las variables tras aplicar  $\beta_5 - \beta_6$ , mantiene los resultados en las variables antes mencionadas, sumándose las variables flexión de cadera en el contacto inicial, mínima flexión de cadera y máxima flexión de cadera en

# Parámetros cinemáticos articulares de marcha



**Figura 22.** Forest Plots del efecto de la edad, la velocidad normalizada de marcha, el declive cognitivo, y la interacción entre la velocidad de marcha y el declive cognitivo en las variables cinemáticas articulares de marcha de los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL. El cuadrado negro indica el valor del coeficiente de regresión estandarizado " $\beta_n$ " del modelo lineal mixto empleado para cada variable. La línea horizontal indica el intervalo de credibilidad mediante aproximación bayesiana. Cuando el intervalo de credibilidad no incluye el cero (la línea horizontal no toca la línea vertical) indica que el cambio es significativo. A la izquierda se muestran los valores medios y el intervalo de credibilidad para cada variable. A:  $\beta_1$ , predicción del cambio en las variables cinemáticas articulares ante el aumento de un año de edad. El efecto de la edad es significativo para la flexión de la rodilla en el despegue contralateral, aunque el cambio es leve. Otras variables, como la dorsiflexión de tobillo en el despegue o la dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación es importante, pero no llegan a ser significativa. B:  $\beta_4$ , indica la predicción del cambio de la variable ante el aumento de 1/s de la velocidad normalizada de marcha. El efecto de la velocidad produce cambios significativos en un gran número de variables, como en el rango de flexión de cadera, el rango de flexión de la rodilla, o el rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación. C:  $\beta_2$  indica el cambio debido al diagnóstico de DCL, que es significativo sobre el rango de la flexión de la rodilla, y más acusado en el tiempo para el valor pico de flexión de la rodilla; D:  $\beta_3$  indica el cambio de la variable ante la interacción entre la condición DCL y el aumento de la velocidad normalizada de marcha en 1/s. El rango de la flexión de la rodilla y el tiempo para el valor pico de flexión de la rodilla permanecen significativas y se añade el ángulo de progresión del pie en el apoyo, que no era significativo sin el efecto de la velocidad. E:  $\beta_3$ , indica el cambio de la variable debido al diagnóstico de EAL. Esta condición produce cambios significativos en un gran número de variables, como la media y el rango de balanceo pélvico, el rango de flexión de cadera, la media de abducción en el 1º apoyo bipodal y apoyo unipodal, el rango de flexión de la rodilla, la máxima flexión de rodilla, el tiempo para el pico de flexión de rodilla y la dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación. F:  $\beta_6$  indica el cambio de la variable ante la interacción entre la condición EAL y el aumento de la velocidad normalizada de marcha en 1/s. Todas las variables mencionadas sufrieron cambios significativos, aumentando el efecto sobre las variables media y el rango de balanceo pélvico y el tiempo para el pico de flexión de rodilla G: se representa la diferencia de  $\beta_2$  -  $\beta_3$ , entre las condiciones DCL y EAL. La media del balanceo pélvico, la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial, y la media del ángulo de progresión del pie en el apoyo muestran diferencias entre los grupos DCL y EAL, y permiten distinguir entre ambas condiciones. H: se representa la diferencia:  $\beta_5$  -  $\beta_8$ , que indican el cambio entre las condiciones DCL y EAL, ante el aumento de la velocidad normalizada de marcha en 1/s. La variable media del balanceo pélvico, la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial, y la media del ángulo de progresión del pie en el apoyo se mantienen significativas, y se añaden la flexión de cadera en el contacto inicial, mínima flexión de cadera y máxima flexión de cadera en oscilación, la media en la rotación de cadera en apoyo, la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial, la dorsiflexión mínima del tobillo en apoyo y la media del ángulo de progresión del pie en apoyo. En este caso, las variables citadas permiten diferenciar entre los casos DCL y EAL cuando se tiene en cuenta la velocidad de marcha

oscilación, aunque el efecto es leve. La media de la rotación de cadera en apoyo, la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial, la dorsiflexión mínima del tobillo en apoyo y la media del ángulo de progresión del pie en apoyo aumentaron su efecto ante la interacción con la velocidad, pudiendo distinguir a los grupos de pacientes a velocidades de marcha más reducidas. De esta forma, el efecto de la condición EAL produjo un número mayor de alteraciones significativas del patrón de marcha respecto a la condición DCL, especialmente en variables proximales para el caso de la EAL.

### RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 3:

El aumento de la velocidad normalizada de marcha se relacionó con cambios específicos del patrón cinemático del GC, produciendo un aumento de los rangos articulares sagitales y de los valores pico de extensión articular de la cadera y del tobillo durante el impulso. Sin embargo, algunos parámetros cinemáticos relativos a movimientos del plano frontal y rotacional de la pelvis, la cadera y el pie, no se afectaron tanto con el cambio de velocidad, lo cual indica que permanecen estables incluso a velocidades más elevadas. El análisis del efecto conjugado del de edad y de la velocidad de marcha en el GC con este segundo modelo, demostraron cambios moderados en el aumento de la flexión de todas las articulaciones del miembro inferior, y en posiciones extensoras de articulaciones distales de la extremidad. Sin embargo, el efecto fue mucho menor que el relativo exclusivamente al aumento de la velocidad de marcha. Estos resultados indican que el mayor cambio o adaptación de la cinemática articular de marcha en el GC estaría relacionada con el cambio de la velocidad escogida, y no con el efecto aislado del envejecimiento.

El cambio cinemático de los grupos DCL y EAL mostró patrones diferentes de alteración dependientes de la velocidad escogida de marcha. El cambio en las variables sagitales de la rodilla al aumentar la velocidad de marcha puede distinguir a pacientes con DCL de sujetos sanos. Este efecto fue más notable al incluir la interacción de la velocidad, que además produjo alteraciones de la cinemática horizontal de la posición del pie. El aumento de velocidad en el grupo EAL produjo cambios significativos especialmente en variables proximales relativas al movimiento de la pelvis y de la cadera que los diferenció del grupo control (GC).

**Nuestros resultados indican que la perturbación de la cinemática articular se asoció a la severidad del declive cognitivo, siendo más acusada en el caso de la EAL, donde el número de parámetros articulares alterados fue mayor. Además, los cambios cinemáticos proximales dependientes de la velocidad de marcha del grupo EAL y los distales del grupo DCL fueron suficientemente significativos como para permitir diferenciar entre ambas condiciones de declive cognitivo.**

## **4. RESULTADOS DEL OBJETIVO 4: EVALUAR CAMBIOS EN LA COMPLEJIDAD DE LOS MOVIMIENTOS DE MARCHA EN LOS GRUPOS DE PACIENTES DCL Y EAL CON RESPECTO A LOS SUJETOS DEL GC MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA PERMUTACIÓN DE LA ENTROPÍA (PE) Y LA CANTIDAD DE IRREVERSIBILIDAD (IRR) DE LAS SERIES TEMPORALES CINEMÁTICAS ARTICULARES**

### **4.1. Describir y comparar los valores de la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos de sujetos, GC, DCL y EAL mediante estadística univariante**

Las Figuras 23 a 26 muestran los gráficos de violín que describen la mediana y la dispersión de los valores de la Permutación de Entropía (PE) y la Irreversibilidad temporal (IRR), de las series temporales cinemáticas articulares de la marcha de los grupos GC, DCL y EAL. Para poder destacar las posibles diferencias, primero se muestran los gráficos de violín separando al GC de un grupo combinado con todos los pacientes que sufrieron deterioro cognitivo (DCL/EAL). Después, se separaron los resultados en los tres grupos para poder discriminar las diferencias entre los grupos con declive cognitivo frente al grupo de sanos.

De forma generalizada, se observa una gran similitud en la distribución de los valores medios de la PE y de la IRR entre el grupo de sanos y el grupo mixto (DCL/EAL). En la PE (Figura 23), los valores de flexión y rotación de cadera, flexión y rotación de rodilla, y el valor rotacional del tobillo muestran valores extremos superiores en el grupo combinado de los pacientes, lo que demuestra una variabilidad levemente superior al GC.

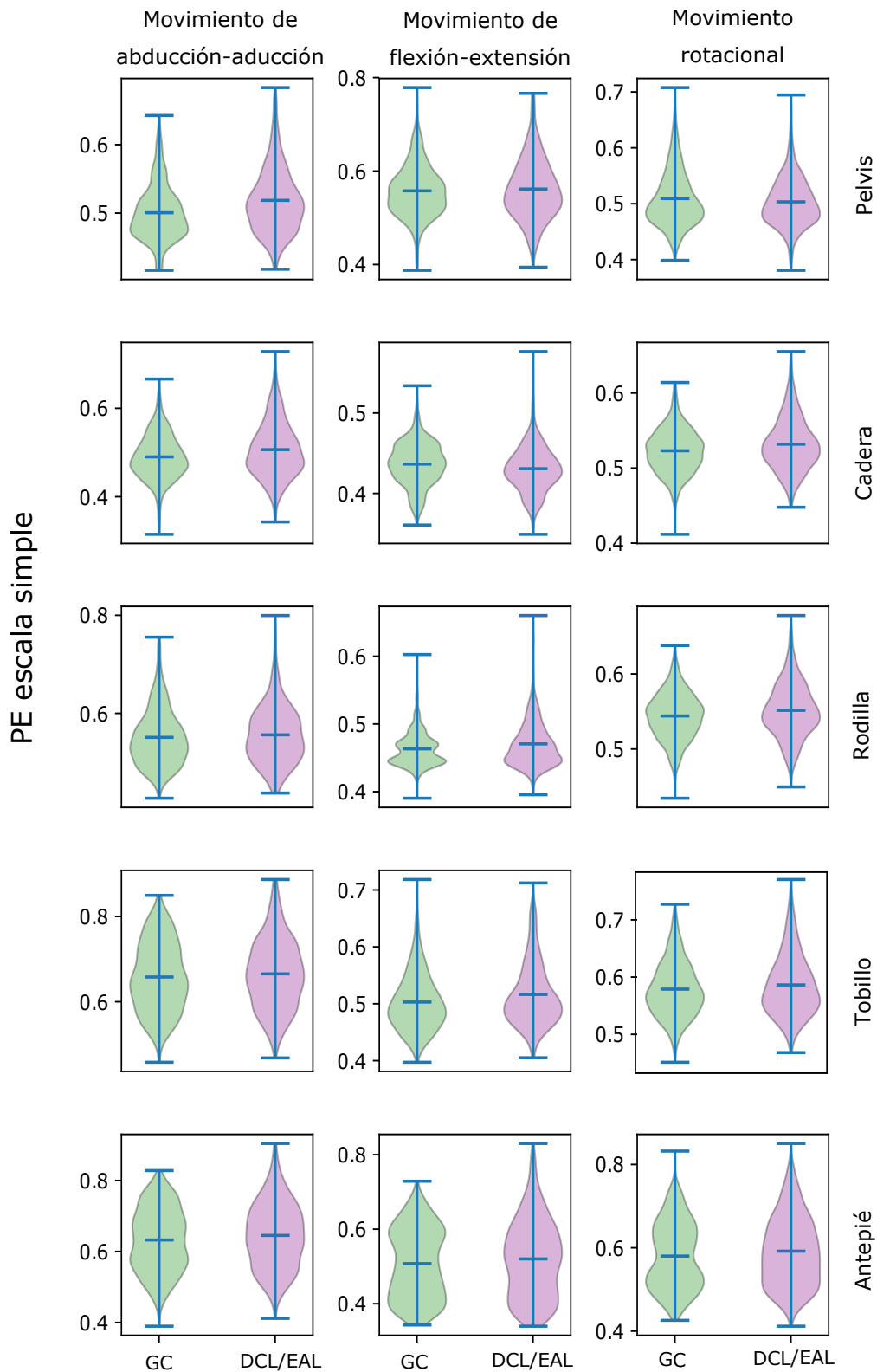
En el caso de la IRR (Figura 24), se observa que la mediana de todos los valores de las series cinemáticas articulares en los grupos GC y DCL/EAL, se distribuyó entre 0,0 y 0,1; con valores extremos mayores en el grupo de controles sanos en el movimiento de pelvis, cadera y rodilla en los planos

frontal y horizontal, y en el antepié en el plano horizontal, así como valores más extremos en el grupo combinado de pacientes (DCL/EAL) en los valores sagitales de pelvis, cadera, rodilla y tobillo.

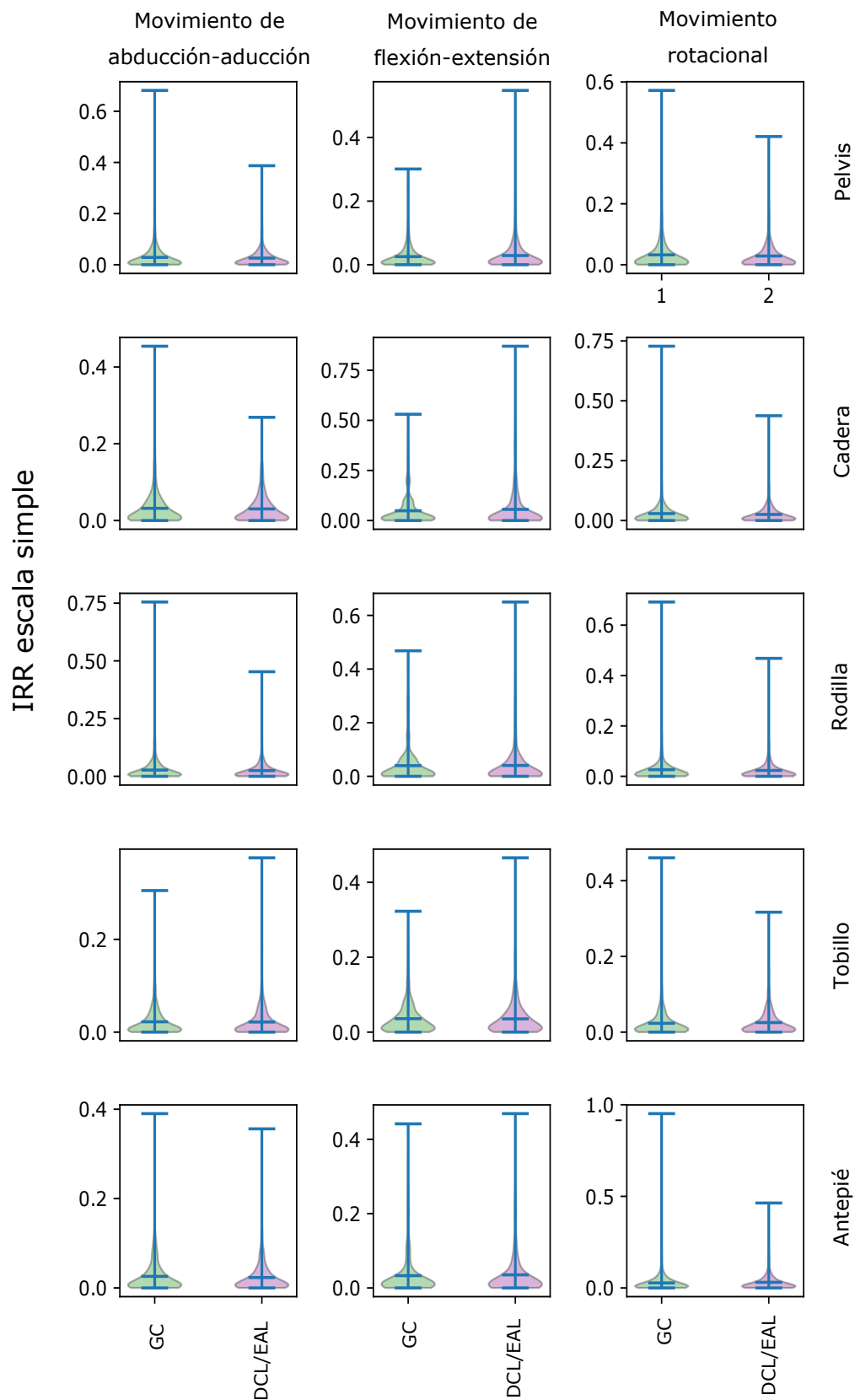
Los valores de las variables de PE discriminando entre tres grupos, GC, DCL y EAL se muestran en la Figura 25. La media y la distribución de los valores de PE de las variables cinemáticas articulares en los tres planos se muestran de nuevo muy similares, con valores extremos superiores en el GC para la cinemática de la pelvis en los tres planos y en la rodilla en el plano horizontal, y valores extremos superiores en el grupo EAL para la variable rotacional de cadera, supinación de tobillo y antepié. El grupo DCL muestra valores algo menos dispersos y valores algo menos extremos que los grupos GC y EAL.

En la Figura 26, se pueden observar los gráficos de violín de la irreversibilidad temporal de las variables cinemáticas articulares en los tres planos de movimiento diferenciando entre los grupos GC, DCL y EAL, se observa una media y una dispersión de los valores muy similar entre los tres grupos, con valores extremos superiores en el grupo de sanos para la cinemática pélvica en el plano frontal y sagital, y la cinemática del movimiento de rotación de la rodilla en el plano rotacional. El grupo EAL mostró valores extremos superiores en la cinemática del movimiento frontal del tobillo y sagital del antepié.

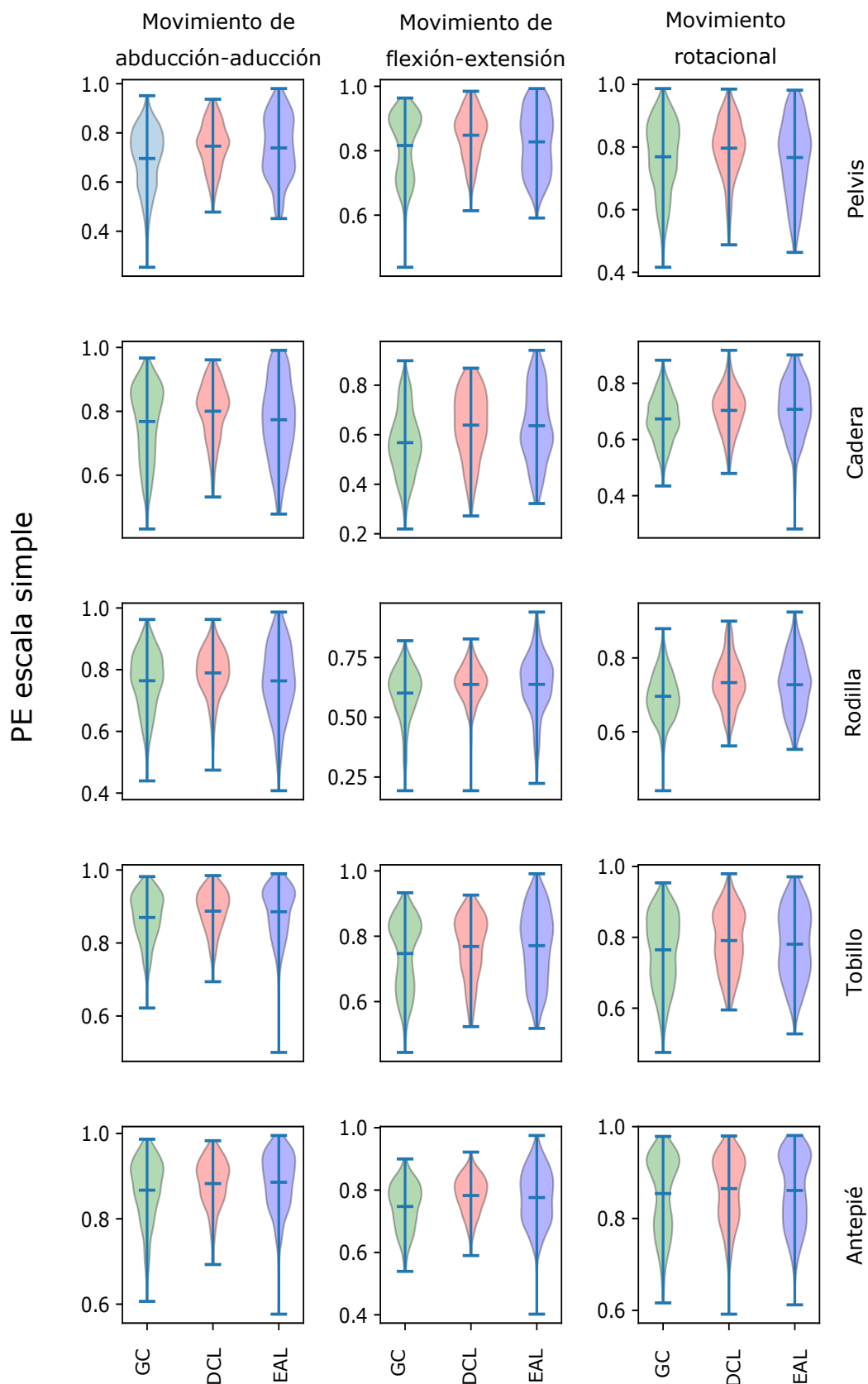




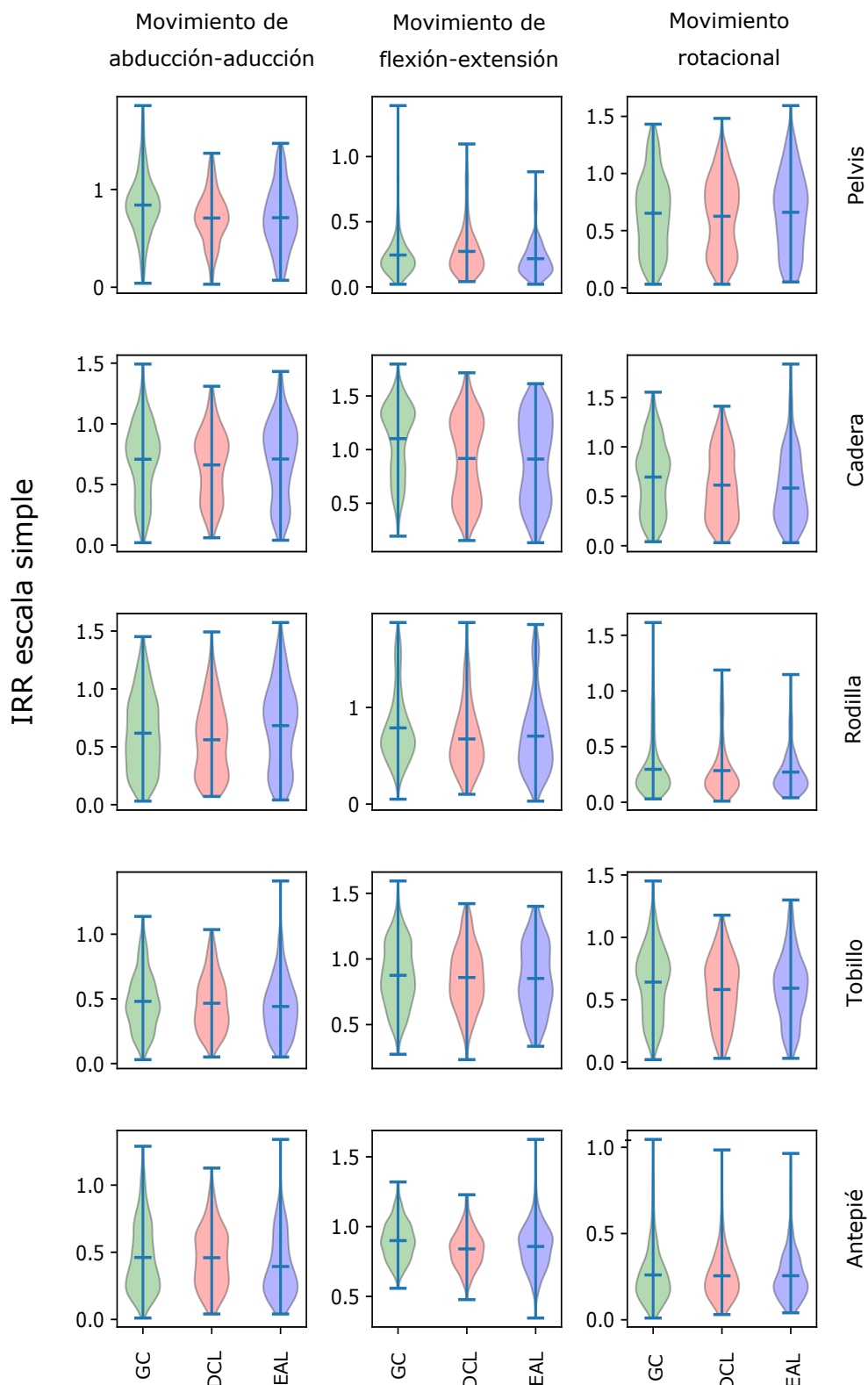
**Figura 23.** Gráficos de violín de la PE de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control y el grupo de pacientes DCL/EAL. Se representa la mediana, rango intercuartílico y distribución de la densidad de los datos de la permutación de la entropía del conjunto de todas las series temporales cinemáticas articulares de marcha del grupo de controles sanos (GC) y del conjunto de pacientes (DCL/EAL). Las filas representan la cinemática articular durante el ciclo de marcha (de arriba a abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo) y antepié); y en las columnas se representa el plano de movimiento articular (de izquierda a derecha: frontal, sagital y horizontal).



**Figura 24.** Gráficos de violín de la IRR de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control y el grupo de pacientes DCL/EAL. Se representan la mediana, rango intercuartílico y distribución de la densidad de los datos de la irreversibilidad temporal de todas las series temporales cinemáticas articulares de marcha del grupo de controles sanos (GC) y el conjunto de pacientes (DCL/ EAL). Las filas representan la cinemática articular durante el ciclo de marcha (de arriba a abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo) y antepié); y en las columnas se representa el plano de movimiento articular (de izquierda a derecha: frontal, sagital y horizontal).



**Figura 25.** Gráficos de violín de la PE de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control, el grupo DCL y el grupo EAL. Se representan la mediana, rango intercuartílico y distribución de la densidad de los datos de la permutación de la entropía del conjunto de series temporales cinemáticas articulares del grupo de control sano (GC), el grupo DCL y EAL por separado. Las filas representan la cinemática articular durante el ciclo de marcha (de arriba a abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo) y antepié); y en las columnas se representa el plano de movimiento articular (de izquierda a derecha: frontal, sagital y horizontal)



**Figura 26.** Gráficos de violín de la IRR de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control y el grupo de pacientes de DCL y de EAL. Se representan la mediana, rango intercuartílico y distribución de la densidad de los datos de la permutación de la irreversibilidad temporal de todas las series temporales cinemáticas articulares de la marcha del grupo de control sano (GC), del grupo de DCL y del grupo de EAL. Las filas representan la cinemática articular durante el ciclo de marcha (de arriba a abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo) y antepié); y en las columnas se representa el plano de movimiento articular (de izquierda a derecha: frontal, sagital y horizontal)

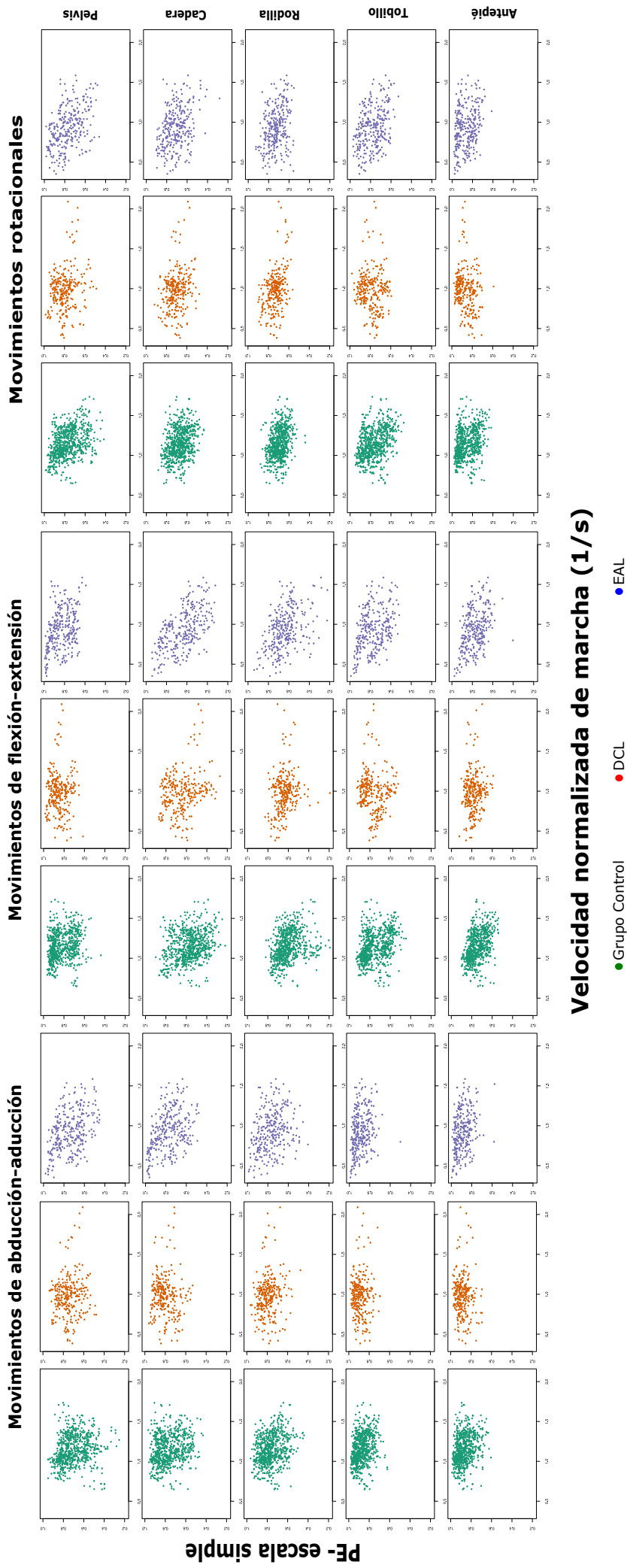
## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 4.1:

De manera descriptiva, la distribución de los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas de marcha no presenta grandes diferencias entre los grupos de declive cognitivo y el grupo de sujetos sanos. Tan solo algunos valores de PE de ciertos movimientos de la cadera y el pie muestran valores extremos superiores en el grupo combinado de los pacientes, siendo estas diferencias muy pequeñas. La IRR también fue muy similar, con valores extremos superiores en el grupo de sanos para la cinemática pélvica en el plano frontal y sagital, y la cinemática del movimiento de rotación de la rodilla. Al analizar las diferencias entre los tres grupos, los valores de PE e IRR son de nuevo muy parecidos. En esencia, destaca que hay más diferencias entre los grupos DCL y EAL que entre los sujetos sanos y éstos, aunque las diferencias son mínimas.

#### 4.2. Estudiar y comparar los efectos de la edad y del cambio en la velocidad de marcha en los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas articulares mediante modelos lineales mixtos

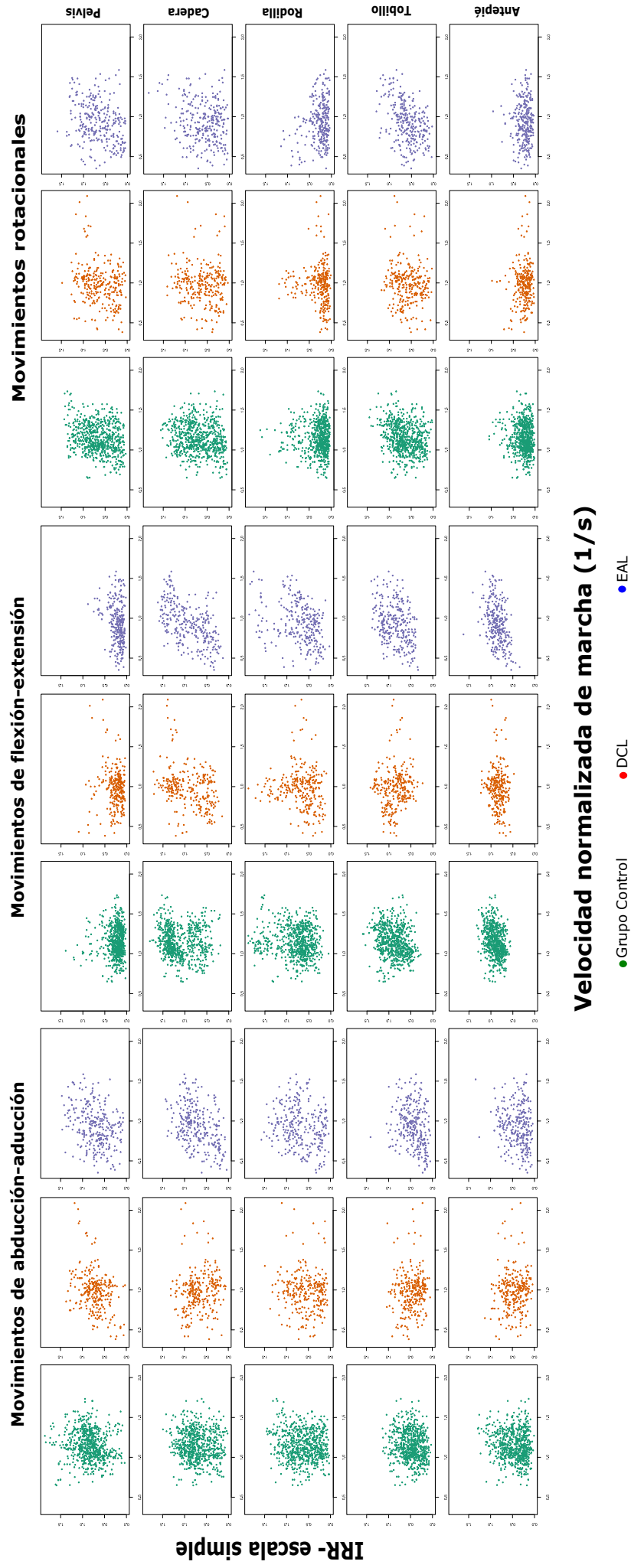
El panel de diagramas de dispersión de las Figura 27-a y 27-b muestran respectivamente, la relación entre la PE en función de la velocidad normalizada de la marcha y la IRR en función de la velocidad normalizada de marcha. En el eje de abscisas se representó el valor de la velocidad, y en el eje de ordenadas el valor de PE o IRR de todas las series temporales cinemáticas articulares de los ciclos de marcha. Las columnas de gráficos representan el movimiento cinemático estudiado: abducción-aducción; flexión-extensión y movimiento rotacional. Se han representado consecutivamente los gráficos relativos a cada uno de los grupos de estudio para su mejor comparativa. La columna izquierda dentro de cada movimiento representa el valor del GC (puntos verdes), la columna central representa a los casos de DCL (puntos rojos), y la columna derecha representa a los casos de EAL (puntos azules). Por otro lado, las filas de gráficos representan las cinco articulaciones estudiadas, de arriba abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié. Como puede observarse en la Figura 27-a, existe una relación inversa entre ambas variables, es decir, que un aumento de la velocidad normalizada de marcha se relacionó con una reducción de la PE, especialmente en el GC. Sin embargo, en el grupo DCL esta relación es algo menos clara en el movimiento de flexo-extensión y rotacional pélvicos, así como en el rotacional de tobillo y frontal y rotacional de antepié. En el caso de la EAL, esta relación es menos clara en el movimiento sagital pélvico, rotacional de cadera, rotacional pélvico y rotacional de antepié. La Figura 27-b muestra la relación entre la IRR en función de la velocidad normalizada de la marcha de todas las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos. Como puede observarse, existe una relación directa entre ambas variables, es decir, que

un aumento de la velocidad normalizada de marcha se relaciona con un aumento de la IRR, aunque esta relación es menos clara para algunas variables de movimiento en los grupos de pacientes.



**Figura 27-a.** Diagrama de dispersión de la permutación de entropía de cada ciclo de marcha en función de la velocidad normalizada de marcha del grupo de control. Las filas de este panel muestran la gráfica por articulación, de arriba abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié. Las columnas representan los planos de movimiento: de izquierda a derecha: abducción aducción, flexión-extensión, rotaciones. En el eje de abscisas se representa el valor de PE y en el eje de ordenadas el valor de la velocidad de marcha normalizada (1/s). Como puede observarse, existe una relación inversa entre ambas variables, es decir, que un aumento de la velocidad normalizada de marcha se relaciona con una reducción de la PE, pero de manera menos clara en los grupos DCL y EAL, especialmente en el movimiento sagital pélvico, rotacional de cadera, rotacional pélvico y rotacional de antepié





**Figura 27-b.** Diagrama de dispersión de la irreversibilidad temporal de cada ciclo de marcha en función de la velocidad normalizada de marcha del grupo de control. Las filas de este panel muestran la gráfica por articulación, de arriba abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié. Las columnas representan los planos de movimiento: de izquierda a derecha: abducción-aducción, flexión-extensión, rotaciones. En el eje de abscisas se representa el valor de IRR y en el eje de ordenadas el valor de la velocidad de marcha normalizada (1/s). Como puede observarse, existe una relación directa entre ambas variables, es decir, que un aumento de la velocidad normalizada de marcha se relaciona con un aumento de la IRR, aunque esta relación es menos clara para las variables de movimiento pélvico en el plano sagital y el movimiento frontal y rotacional de antepié

Se analizó a continuación el efecto de la edad, la velocidad de marcha, el declive cognitivo, y la interacción del declive cognitivo con la velocidad de marcha preferida por el sujeto, en las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos. Para ello se utilizó el modelo lineal expresado en el punto 4.4.2. del capítulo de métodos, cuyos resultados se muestran en la Figura 28.

Los gráficos de Forest Plot de esta figura, muestran la estimación de los intervalos de confianza al 95% de los coeficientes " $\beta_n$ " del modelo de regresión lineal mixto que relacionaron la PE y la IRR con la edad, la velocidad preferida de marcha, el grupo de declive cognitivo (DCL o EAL), y la interacción entre el grupo de declive cognitivo y la velocidad de marcha.

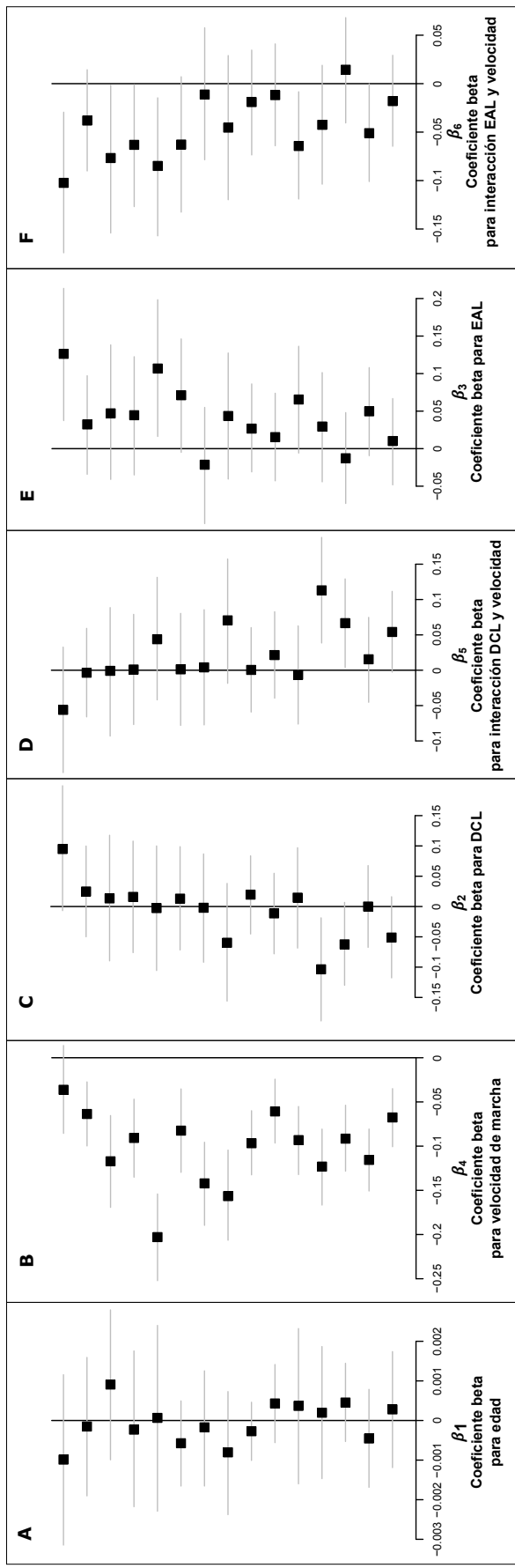
Como puede observarse en el panel A de la Figura 28, existió un efecto limitado de la edad en las variables PE e IRR de las series cinemáticas articulares del grupo control. De hecho, Ninguna de las variables articulares de la PE de las series temporales cinemáticas mostraron un efecto significativo ante el cambio de edad, es decir, al aplicar el coeficiente de regresión  $\beta_1$ , que indica el cambio en la variable ante el aumento de un año de edad. En el caso de la IRR, tan solo la variable del movimiento rotacional de cadera y de abducción-aducción del antepié muestra un efecto significativo, aunque con un tamaño del efecto relativamente pequeño.

Sin embargo, como puede observarse en el Panel B de la Figura 28, la velocidad preferida de marcha influye tanto en la PE como en la IRR de las series temporales cinemáticas, aunque no de una manera equivalente. En el caso de la PE de todas las series cinemáticas articulares, exceptuando la referente a la oblicuidad pélvica, muestran un descenso de la PE ante una velocidad de marcha más alta. En contraste, ante un aumento de la

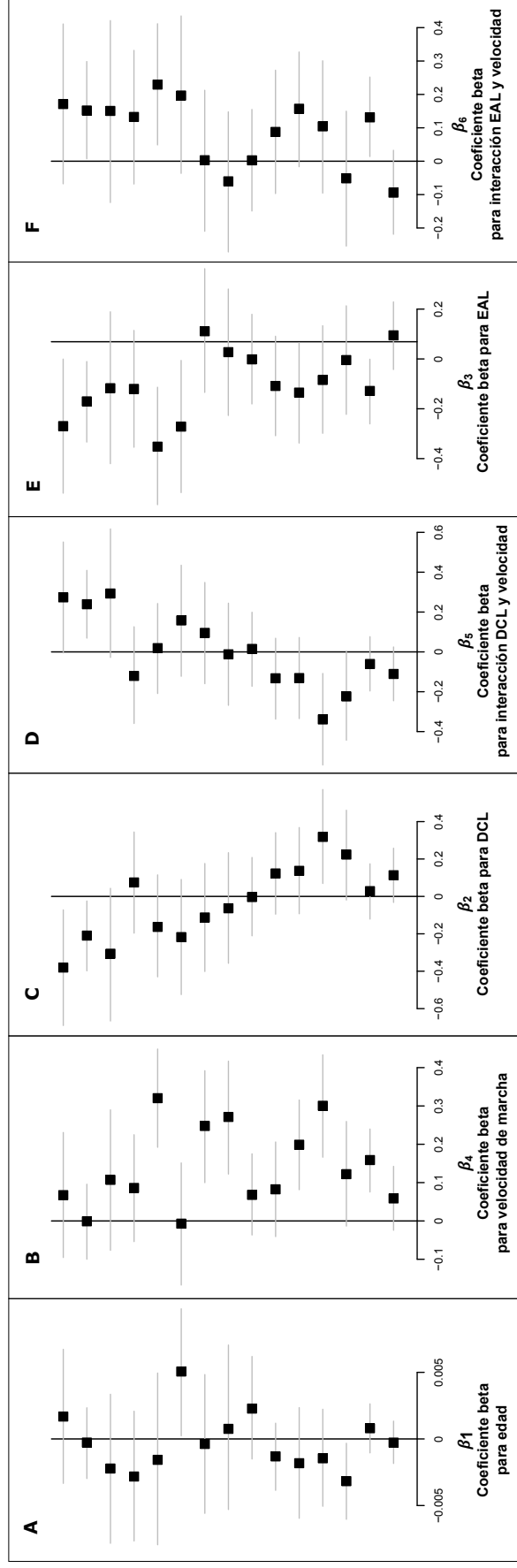
velocidad de marcha, la IRR únicamente se reduce en los movimientos de la flexión de cadera, aducción de rodilla, flexión de rodilla, flexión de tobillo, rotación de tobillo y flexión de antepié. Esto significa que el aumento de 1/s al aplicar el coeficiente de regresión  $\beta_4$ , se correlaciona con una disminución significativa de la PE y un aumento de la IRR de los movimientos, es decir, que el patrón de movimientos se vuelve más predecible entre distintos ciclos de marcha.

El panel C de la Figura 28, representa el efecto de  $\beta_2$ , para el caso de DCL; y  $\beta_3$ , para el caso de la EAL. Estos coeficientes muestran el cambio de los valores de PE e IRR respecto al grupo control debidos al efecto de sufrir la condición clínica DCL y EAL, sin tener en cuenta el efecto producido por la velocidad de marcha adoptada por los pacientes. Por otro lado, la interacción del grupo de deterioro cognitivo con la velocidad de marcha presentada en el panel D de la Figura 28, muestra el efecto al aplicar  $\beta_5$  y  $\beta_6$ , que demuestran el efecto de la condición clínica ante el aumento de la velocidad normalizada de marcha en 1/s. Por lo tanto,  $\beta_5$  y  $\beta_6$  son indicadores del cambio de las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas de los grupos de pacientes relacionados con la velocidad de marcha. Como puede observarse, la PE de las series temporales no sufre cambios de manera generalizada en el grupo de pacientes con DCL. Únicamente la PE de la rotación de tobillo se reduce en pacientes con DCL, siendo este efecto mayor ante el cambio de la velocidad de marcha. El efecto de la condición DCL en la PE de la aducción del antepié, fue dependiente de la interacción con la velocidad de marcha. A velocidades de marcha más altas, hubo una reducción de la PE de la aducción del antepié en comparación con los sujetos del GC. La PE de las series temporales presentó cambios diferentes en el grupo de EAL. La PE de la oblicuidad pélvica y de la flexión de la cadera, muestran una

# PE-simple escala



# IRR-simple escala



**Figura 28.** Forest Plots del efecto de la edad, la velocidad normalizada de marcha, el declive cognitivo, y la interacción entre la velocidad de marcha y el declive cognitivo en la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares de marcha de los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL. El cuadrado negro indica el valor del coeficiente de regresión " $\beta_n$ " del modelo lineal mixto empleado para cada variable. La línea horizontal indica el intervalo de confianza calculado por "bootstrap" paramétrico. Cuando el intervalo de confianza no incluye el cero (la línea horizontal no toca la línea vertical) indica que el efecto es significativo. A:  $\beta_1$ , predicción del cambio en la variable ante el aumento de un año de edad. El efecto de la edad no produjo cambios en la PE, y tan solo la variable del movimiento rotacional de cadera y de abducción-aducción del antepié muestran un efecto leve en el caso de la IRR. B:  $\beta_4$ , indica la predicción del cambio de la variable ante el aumento de 1/s de la velocidad normalizada de marcha. En el caso de la PE, se produjo un efecto de descenso significativo sobre todas las variables a excepción de la oblicuidad pélvica en el caso de la PE. La IRR únicamente se redujo en los movimientos de la flexión de cadera, aducción de rodilla, flexión de rodilla, flexión de tobillo, rotación de tobillo y flexión de antepié. C:  $\beta_2$ , indica el cambio de la variable debido al diagnóstico de DCL. La condición DCL produjo un cambio significativo de la PE de la variable rotacional de tobillo y de aducción del antepié, y de reducción de la oblicuidad pélvica y rotacional de tobillo en el caso de la IRR; D:  $\beta_3$ , indica el cambio de la variable ante la interacción de la velocidad de marcha y la pertenencia al grupo diagnosticado de DCL. La interacción grupo DCL y velocidad aumenta significativamente el efecto en la PE del movimiento rotacional de tobillo y disminuye el efecto de la IRR de la oblicuidad pélvica. D:  $\beta_3$  indica el cambio en la variable debido al diagnóstico de EAL. La PE de la oblicuidad pélvica y de la flexión de la cadera son significativas para diferenciar a sujetos con EAL, además, hubo un efecto significativo de la IRR en la flexión de la cadera y en la flexión del tobillo. D:  $\beta_6$  indica el efecto el cambio ante la interacción de la velocidad de marcha y la pertenencia al grupo diagnosticado de EAL la disminución de la PE en la flexión del tobillo a velocidades de marcha más elevadas es más pronunciada en pacientes con EAL, y la IRR de la flexión de la cadera, la rotación de la cadera, y en la flexión fueron menos importantes ante el aumento de la velocidad, con la excepción de la rotación de cadera.

gran diferencia respecto a los sujetos sanos del GC, siendo dependiente de la velocidad de marcha. Los pacientes con una velocidad de marcha más baja mostraron un mayor incremento de la PE de estas dos series temporales cinemáticas. Además, la disminución de la PE en la flexión del tobillo a velocidades de marcha más elevadas es más pronunciada en pacientes con EAL respecto del GC. La IRR del balanceo pélvico muestra cambios diferentes entre los grupos DCL y EAL. Por un lado, hubo una reducción en comparación con los sujetos control si la velocidad de marcha no es tomada en cuenta, pero se elevó más que en los sujetos sanos (en los que no hubo un efecto de la velocidad de marcha), cuando la velocidad aumentó en el grupo de EAL. En el caso del grupo DCL, la IRR de la rotación del tobillo se incrementa en comparación con los sujetos sanos, pero esta diferencia fue menor a velocidades de marcha más elevadas. En el caso de la EAL hubo un efecto significativo de la IRR en la flexión de la cadera, la rotación de la cadera, y en la flexión del tobillo, y fue menor en todos los casos respecto del GC. Estas diferencias son menos marcadas si la velocidad de marcha se incrementa, con la excepción de la rotación de cadera, que no se mostró significativo al aplicar el coeficiente de regresión  $\beta_6$ , de la intercepción entre la condición EAL y la velocidad de marcha.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 4.2:

Estos resultados muestran que la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas a lo largo de los ciclos de marcha exhibieron patrones diferentes entre los grupos con distintos grados de declive cognitivo. Además, la PE y la IRR fueron medidas dependientes de la velocidad de marcha, lo que también tuvo implicación reseñable en los resultados de diferenciación y caracterización de los grupos de DCL y EAL. Estos patrones de movimiento establecidos a través del análisis de la PE y la IRR, mostraron diferencias dependientes de la velocidad exhibida (preferida) por los sujetos con declive cognitivo, que fue más reducida respecto al grupo de control (ver Figura 19 para más detalles). El efecto de la edad tuvo un menor impacto sobre las medidas de PE e IRR en comparación con el efecto mencionado de la velocidad de marcha y el declive cognitivo.

Por lo tanto, hubo cambios en la complejidad del patrón de marcha que fue compartida por ambos grupos de declive cognitivo. La medida de IRR del balanceo pélvico se redujo en ambos grupos y exhibió diferencias más acusadas entre los grupos DCL y EAL en pacientes con una velocidad de marcha más baja, lo que denota una disminución de la complejidad de este movimiento, especialmente en pacientes con marchas más lentas. Además, hubo cambios en la complejidad de las series cinemáticas que fueron diferentes entre ambos grupos de pacientes. En concreto, los pacientes con DCL mostraron un incremento de la complejidad de los movimientos de articulaciones distales de la extremidad inferior, como la flexión y rotación de tobillo, siendo aún mayor en pacientes con velocidades de marcha más bajas, y no apareciendo en pacientes con EAL. Por otro lado, los pacientes con EAL mostraron una reducción de la complejidad de articulaciones proximales, mediante el incremento de la

PE de la flexión de cadera y la disminución de la IRR de la flexión y rotación de la cadera. Estas diferencias fueron aún más marcadas en pacientes que sufrían EAL y caminaron con mayor lentitud.

Cabe destacar, que las diferencias de las medidas de PE e IRR en los grupos de pacientes fueron mayores en pacientes que desarrollan una marcha más lenta. En términos de complejidad, esto podría indicar que los pacientes con declive cognitivo utilizan un patrón cinemático distinto cuando caminan más despacio. Por otra parte, puede reflejar que los pacientes que caminan con mayor lentitud de marcha se encuentran con una mayor perturbación de su capacidad motora y, por tanto, la complejidad se encuentra más alterada.

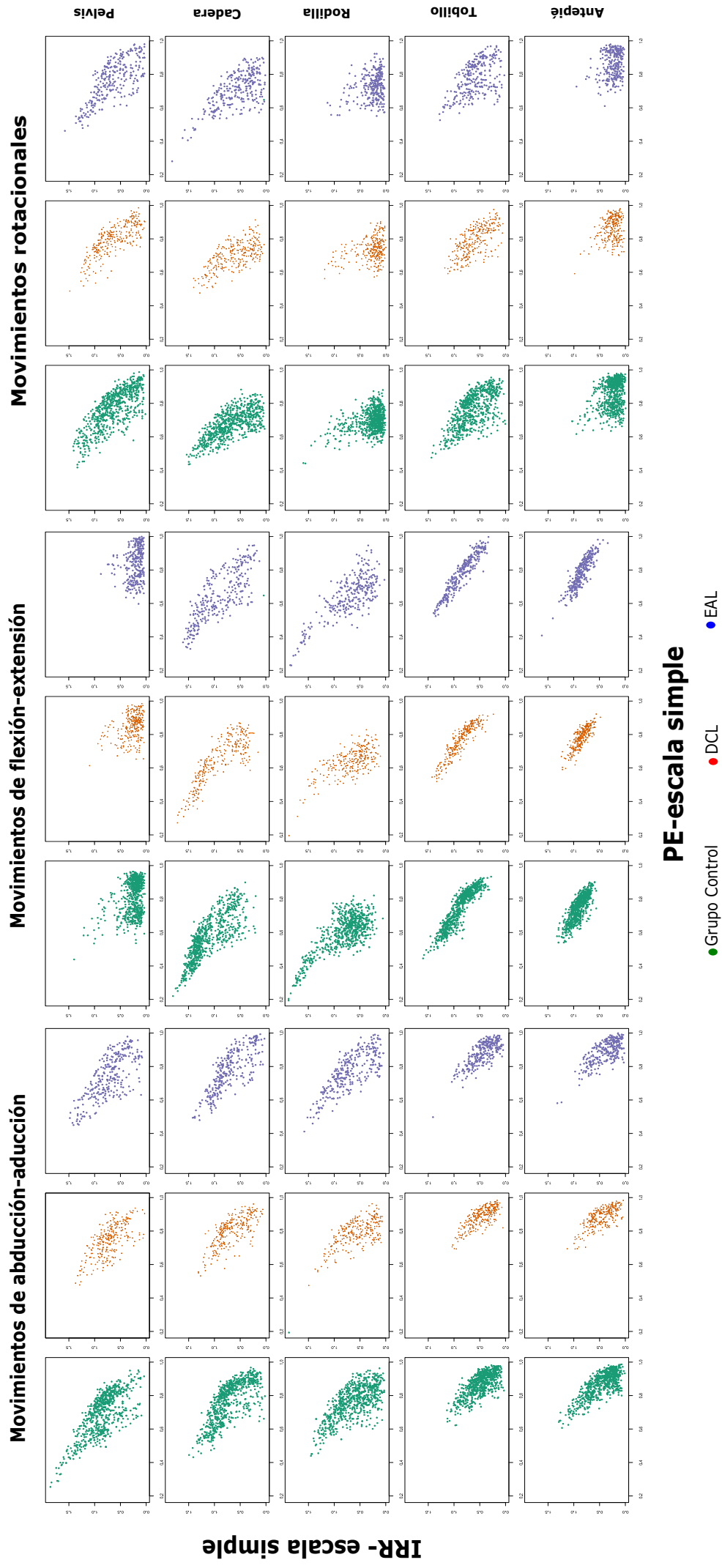


### **4.3. Analizar el grado de correlación entre los cambios de PE e IRR en las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos para comprobar la independencia de las dos medidas**

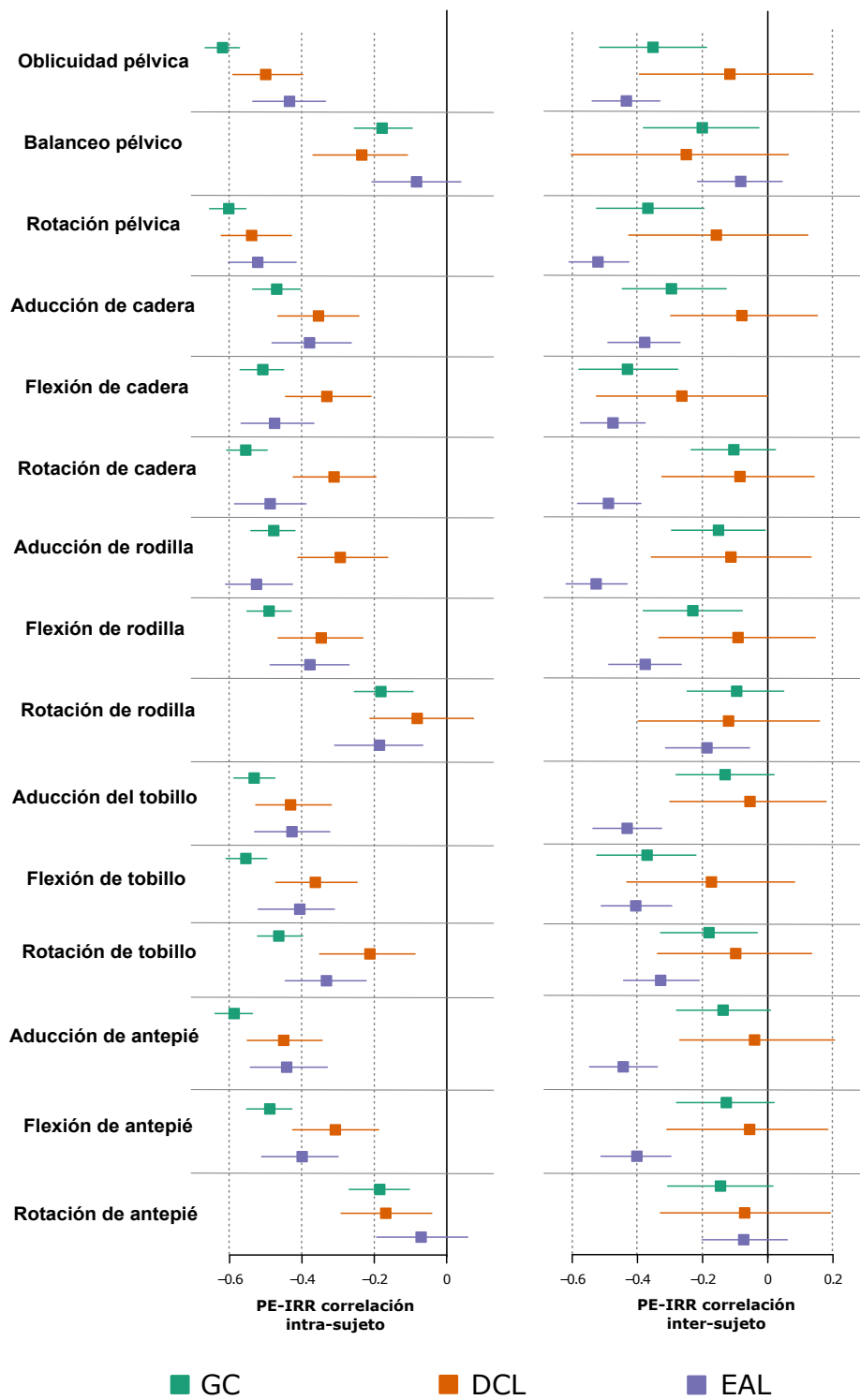
Debido a que se han utilizado dos medidas experimentales para la evaluación del control motor de los diferentes movimientos articulares durante las series temporales cinemáticas, era importante conocer el grado de dependencia de ambas mediciones para poder saber si la PE y la IRR proveen diferente información sobre la marcha en los tres grupos de sujetos estudiados. La relación entre los valores de PE e IRR de las series temporales cinemáticas de marcha para cada articulación y para el mismo ciclo de marcha se muestran en la Figura 29. Como puede observarse, el valor de la PE y la IRR han seguido una distribución de relación inversa en los tres casos. De este modo, un aumento de la PE se relaciona con una disminución de la IRR, es decir, que el aumento de la variabilidad y, por lo tanto, de la menor previsibilidad de los valores de las variables de marcha medidas durante las series temporales-ciclo de la marcha, estarán caracterizadas por un aumento de su entropía y una disminución de su irreversibilidad temporal.

Para analizar la correlación entre la PE y la IRR se aplicaron dos coeficientes, uno para la varianza intra-sujeto y otra para la varianza inter-sujeto, es decir, la varianza entre los sujetos que componen el GC, el grupo de DCL y el grupo de EAL por separado. La Figura 30 muestra los resultados en forma de Forest Plots, de los coeficientes de la varianza intra-sujeto e inter-sujeto, diferenciando los resultados para el grupo de sanos (GC), para el grupo DCL, y para el grupo EAL. Como puede observarse, de forma general, la correlación es significativamente mayor en el caso de la varianza intra-sujeto respecto de la varianza inter-sujeto. Además, cabe destacar que la mayoría de las correlaciones intra-sujeto muestran ser estadísticamente significativas, mientras que en el caso de las correlaciones

inter-sujeto, se encontraron como significativas únicamente algunas de las series temporales cinemáticas articulares. El grado de correlación varió dependiendo principalmente debido al tipo de serie temporal cinemática articular.



**Figura 29.** Diagrama de dispersión de la irreversibilidad temporal en función de la permutación de entropía de las series temporales para cada articulación y para el mismo ciclo de marcha de los grupos GC, DCL y EAL. Las filas de este panel muestran la gráfica por articulación, de arriba abajo: pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié. Las columnas representan los planos de movimiento: de izquierda a derecha: abducción-aducción, flexión-extensión, rotaciones. En el eje de abscisas se representa el valor de PE y en el eje de ordenadas el valor de IRR. Como puede observarse, existe una relación inversa entre los valores de PE e IRR de todas las series temporales cinemáticas del grupo de control sano. De este modo, ante un mayor valor de IRR, más bajo será el valor de PE para ese movimiento articular, aunque esta relación es menos clara para el movimiento de balanceo pélvico en el grupo EAL y en el movimiento rotacional de antepié en DCL.



**Figura 30.** Forest Plots de la correlación entre la permutación de entropía y la irreversibilidad temporal de todas las series temporales cinemáticas articulares intra-sujeto e inter-sujeto. El cuadro de color representa la media muestral y la línea horizontal el intervalo de confianza de cada grupo para cada variable: el color verde representa a los controles sanos, el rojo al grupo de DCL y el azul al grupo de EAL. El grado de correlación se considera significativo si la línea horizontal no toca la línea vertical del 0. Como puede observarse el grado de correlación intra-sujeto entre la PE y IRR se considera significativo para todas las variables en el caso del grupo de control sano, mientras que la correlación de la PE y la IRR de la variable de rotación de rodilla en el caso del grupo DCL, y el balanceo pélvico y el movimiento rotacional del antepié en el caso del grupo EAL, no demuestran dependencia. La correlación inter-sujeto es más baja respecto a la intra-sujeto, y la mayor correlación fue encontrada en el grupo de control, aunque no para todos los movimientos estudiados.

### RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 4.3:

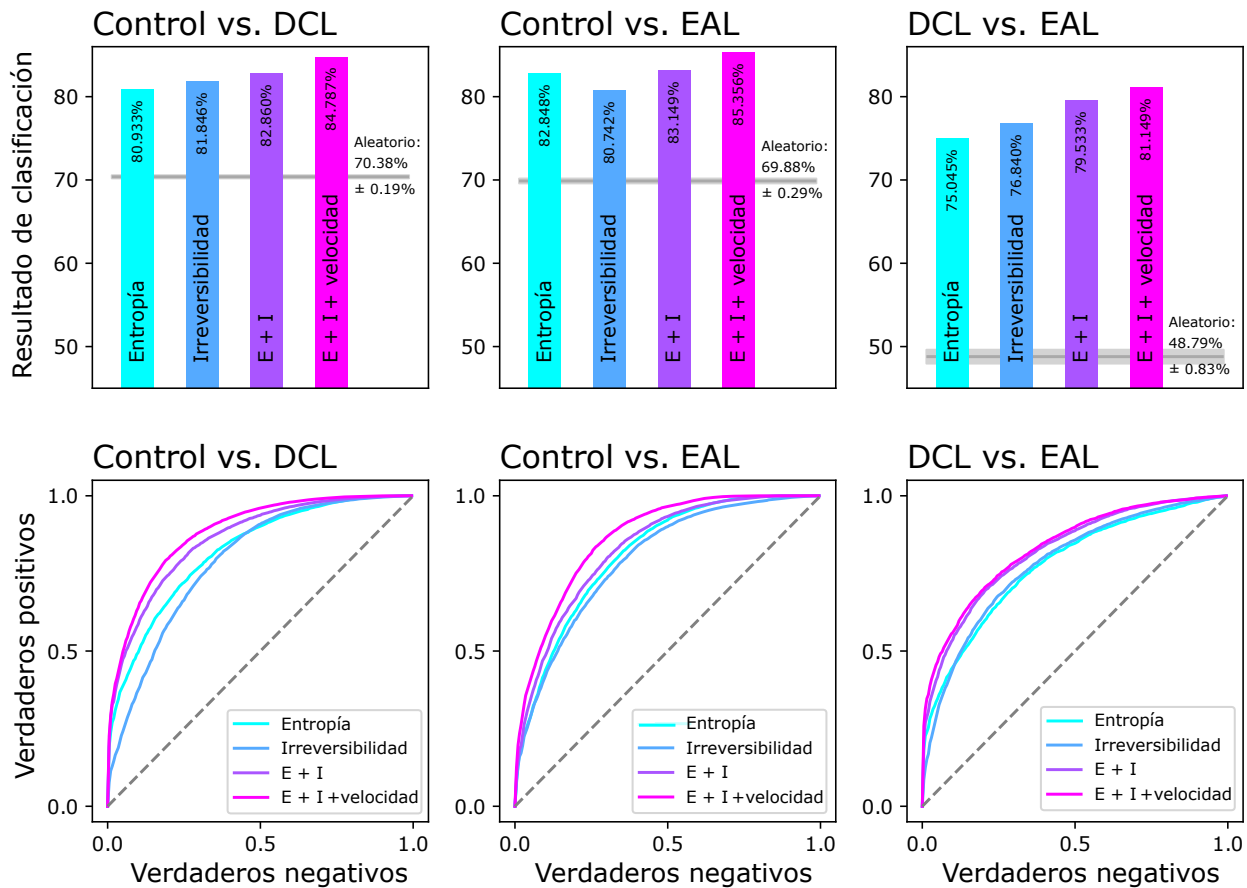
La PE y la IRR proveen información complementaria en la evaluación de series temporales biológicas, pese a que existe cierto solapamiento entre ellas. La correlación intra-sujeto, muestra que la PE y la IRR guardan una mayor proporción de la varianza intra-sujeto. Esto significa que los cambios de la PE se acompañan además de cambios de la IRR dentro del mismo individuo. Sin embargo, la correlación inter-sujeto es generalmente baja, lo que indica que, excluyendo el potencial efecto de la velocidad de marcha adoptada por el sujeto, y analizado en el apartado 4.2, un sujeto con una mayor PE no se encuentra condicionado en tener una IRR más baja. Esto implica que la IRR y la PE muestran información diferente al comparar dos sujetos distintos, y dependen de la serie temporal cinemática articular y del grupo de pacientes estudiados. En términos biológicos, las medidas de complejidad, como la PE y la IRR, pueden ayudar a entender mejor el proceso de adaptación o alteración ocurrido en la marcha de personas con deterioro cognitivo.

#### 4.4. Estudiar si las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares pueden discriminar por sí solas a los sujetos de cada grupo GC, DCL y EAL, mediante algoritmos de Random Forest

Con el objetivo de conocer si las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas pueden distinguir entre sujetos control de pacientes con DCL y EAL, o sujetos entre ambas condiciones de declive cognitivo, se utilizó un modelo de Random Forest no supervisado. Para ello, se introdujeron todos los ciclos de marcha de los sujetos, y el de PE e IRR de todas las series temporales cinemáticas articulares de los tres grupos. Las tareas de clasificación incluyeron, el porcentaje de acierto en la clasificación para cada una de las medidas y el índice AUC de la Curva ROC de: PE e IRR por separado; la suma de las dos medidas de complejidad, PE+IRR, ya que, según lo expuesto en el punto 4.3, ambas medidas proveen información complementaria, especialmente al valorar la marcha entre diferentes sujetos; y la velocidad normalizada de marcha, ya que es uno de los factores determinantes en la evaluación del declive cognitivo, tal y como se ha demostrado en los apartados 2, 4, y 5.2 de los resultados de esta tesis.

	PE	IRR	PE +IRR	PE+IRR +velocidad	Valor base
GC / DCL	80,933%	81,846%	82,860%	84,787%	70.38%(±0.19%)
GC /EAL	82,848%	80,742%	83,149%	85,356%	69.88%(±0.29%)
DCL/ EAL	75,045%	76,840%	79,533%	81,149%	48.79%(±0.83%)

**Tabla 17.** Clasificación de los sujetos en base a la PE, la IRR y la velocidad normalizada de marcha mediante Random Forest. Abrev: PE: Permutación de Entropía; IRR: irreversibilidad temporal.



**Figura 31.** Resultados de las tareas de clasificación con Random Forest mediante la PE y la IRR de las series temporales cinemáticas articulares. Parte superior: representación del porcentaje de acierto de las tareas de clasificación mediante Random Forest basados en la permutación de entropía, la irreversibilidad, la combinación de la PE y la IRR, y la combinación de PE + IRR + velocidad preferida de marcha. La línea gris horizontal representa el resultado de la clasificación cuando los datos son aleatorizados. Parte inferior: Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), agrupadas de acuerdo a las tres tareas de clasificación consideradas. Como puede onservarse, las tareas de clasificación muestran una capacidad moderadamente buena para discriminar entre los grupos en base a la complejidad de las series temporales cinemáticas de marcha. El éxito de la clasificación mejora en la distinción de los grupos con declive cognitivo (DCL y EAL) frente al grupo de control (CG) respecto de la diferenciación entre ambos grupos con deterioro cognitivo (DCL y EAL). Este resultado mejora al incluir la PE, la IRR y la velocidad de marcha, aunque sigue existiendo un porcentaje de solapamiento entre los tres grupos.

La Tabla 24 y la Figura. 31 muestran el porcentaje de acierto y las respectivas curvas ROC de la distinción entre sujetos sanos frente a DCL, sujetos sanos frente a EAL, y por último su porcentaje de éxito para diferenciar sujetos con DCL y EAL. Como puede observarse, el modelo no supervisado pudo distinguir entre sujetos sanos y DCL con valores de alrededor del 70%, tanto en el caso del DCL como de EAL. Sin embargo, para la distinción entre DCL y EAL el porcentaje de acierto no consiguió llegar al 50% de posibilidades. Al usar el valor de PE e IRR, el porcentaje de acierto entre DCL y el GC, o entre EAL y el GC mejora sensiblemente, llegando a valores de entorno al 80%, y la distinción entre DCL y EAL supera ligeramente el 75%. La suma de los valores de PE e IRR aumentan la capacidad de clasificación, y el mayor porcentaje se ha logrado al introducir junto a las variables de PE e IRR la velocidad normalizada de marcha, dando un porcentaje de acierto en la clasificación de entre el 85 y 86% en la distinción de sujetos con DCL y EAL frente a GC, y llegando al 81% para distinguir DCL de EAL.



## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 4.4:

Las diferencias en las medidas de complejidad extraídas de las series temporales cinemáticas articulares distinguen moderadamente bien a los pacientes con declive cognitivo de sujetos control. La capacidad de clasificación mejora al incluir la suma de la PE y la IRR de las series, y es aún mayor al sumar el parámetro de la velocidad de marcha.

Los sujetos con distintos grados de declive cognitivo también pueden ser diferenciados en base a las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas, aunque el éxito de la clasificación fue menor al diferenciar los pacientes de los sujetos control. La suma de la PE y la IRR, así como la inclusión de la velocidad de marcha, mejoraron significativamente la capacidad de clasificación del modelo, llegando hasta un 84,7% en la distinción de DCL frente a GC, un 85,3% en la distinción EAL frente a GC, y un 81,1% en la distinción entre DCL y EAL.

Estos resultados reflejan que la complejidad de las señales biológicas extraídas de las series temporales cinemáticas articulares de marcha experimentan cambios en fases tempranas de deterioro cognitivo, y que los cambios de marcha difieren entre pacientes con distintos grados de alteración cognitiva, permitiendo distinguir el DCL de la EAL, aunque sigue habiendo un porcentaje de solapamiento entre los grupos.

## **5. RESULTADOS DEL OBJETIVO 5: EVALUAR SI LOS SUJETOS DE LOS GRUPOS GC, DCL Y EAL PUEDEN SER DISTINGUIDOS POR SUS RESPECTIVAS ADAPTACIONES CINEMÁTICAS Y ESPACIOTEMPORALES DEL CICLO DE LA MARCHA**

### **5.1. Investigar si los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser clasificados en base a la importancia de sus parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares distintivos, mediante algoritmos de Random Forest**

Se presentan a continuación los resultados de los modelos de Random Forest empleados para clasificar a los grupos GC, DCL y EAL en base los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de marcha (ver apartado 4.5.1 del capítulo de pacientes y métodos para más detalles). La Tabla 18 muestra los resultados del área bajo la curva (AUC) ROC para los Random Forests originales y para los modelos entrenados con selección de variables para las siguientes tareas de clasificación: GC frente a la totalidad del grupo de declive cognitivo (DCL y EAL); GC frente a DCL; GC frente a EAL; y DCL frente a EAL. Como puede observarse, los mejores valores bajo la curva (AUC) fueron obtenidos con selección de variables y  $mtry=56$  para todas las tareas de clasificación. El modelo fue bastante bueno para la clasificación del GC frente a todo el grupo de sujetos con declive cognitivo y para la clasificación del GC frente a los grupos DCL y EAL por separado. El modelo tuvo más problemas para clasificar al grupo DCL frente a EAL.

Las Figuras 32-a, 33-a, 34-a y 35-a, muestran la importancia de cada uno de los parámetros empleados con  $mtry=n56$  con selección de variables y los resultados del índice AUC de las curvas ROC de cada una de las tareas de clasificación (Random Forest original y con selección de variables). Se observa a veces que algunas variables bilaterales tienen distinta importancia para cada lado del cuerpo (izquierda o derecha). Esto se

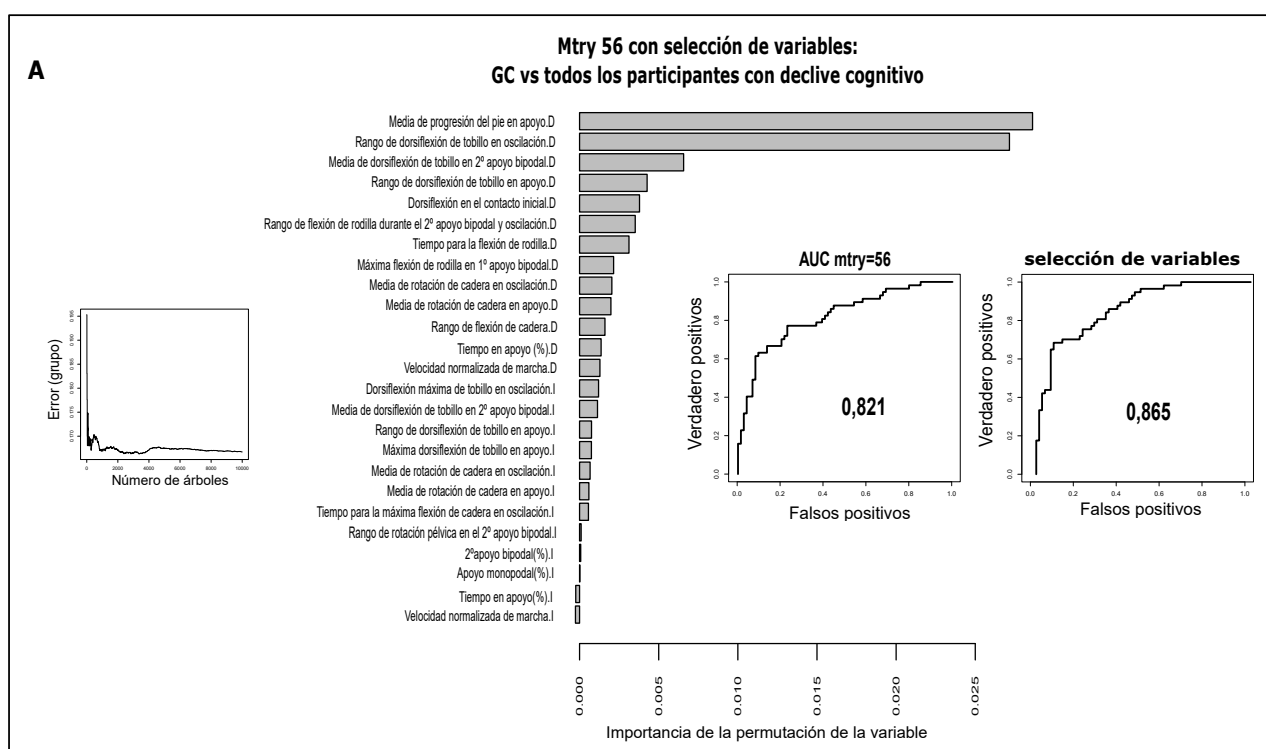
debe al algoritmo utilizado por el Random Forest, que escoge en ocasiones el parámetro de mayor importancia entre ellos cuando son dependientes entre sí.

		<i>Random Forest original. (AUC)</i>	<i>Random Forest con selección de variables.(AUC)</i>
GC vsDCL+EAL	<i>mtry=28</i>	0.822	0.842
	<i>mtry=14</i>	0.817	0.849
	<i>mtry=56</i>	0.821	0.865
GCvsDCL	<i>mtry=28</i>	0.819	0.819
	<i>mtry=14</i>	0.820	0.878
	<i>mtry=56</i>	0.825	0.883
GCvsEAL	<i>mtry=28</i>	0.784	0.786
	<i>mtry=14</i>	0.793	0.786
	<i>mtry=56</i>	0.775	0.817
DCLvsEAL	<i>mtry=28</i>	0.518	0.632
	<i>mtry=14</i>	0.505	0.632
	<i>mtry=56</i>	0.515	0.749

**Tabla 18.** Valores del cálculo del área bajo la curva ROC de los Random Forests que mejor clasificaron los grupos de participantes en base a sus variables cinemáticas y espaciotemporales de marcha. Se presentan los resultados de los *mtry* entrenados (56,28 y 14) de los modelos de Random Forest para la distinción GC versus todos los sujetos con declive cognitivo, (DCL+EAL), GC versus DCL, GC versus EAL, y DCL versus EAL. El mayor valor del área bajo la curva ROC se obtuvo para *mtry=56* con selección de variables en todas las tareas de clasificación. La clasificación entre el GC y los sujetos con declive cognitivo es muy buena, y es algo peor para discriminar los pacientes con DCL respecto de pacientes con EAL.

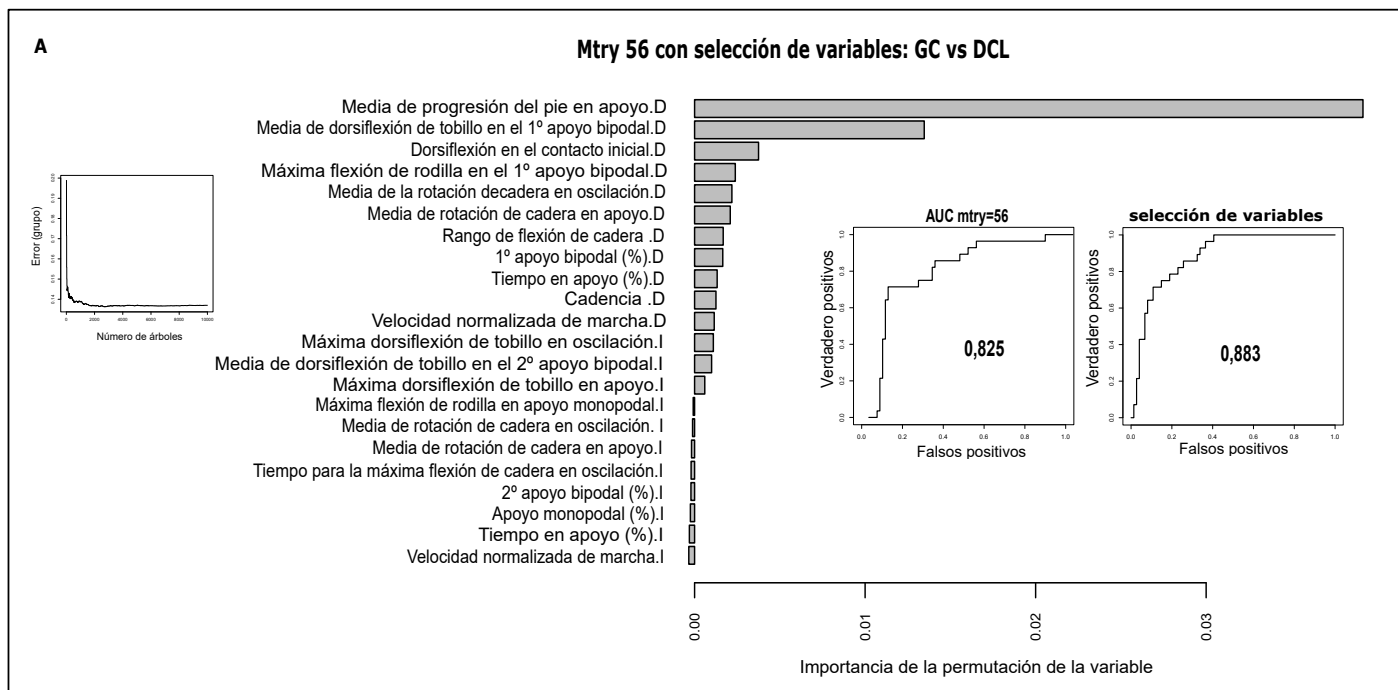
Los parámetros escogidos con  $mtry=14$  y  $mtry=28$  junto a sus curvas ROC, pueden ser consultados en las figuras del material suplementario MS1a- 8a.

Como puede observarse en la Figura 32-a, los parámetros de mayor importancia escogidos por  $mtry=56$  para la distinción GC versus DCL+EAL pertenecen a parámetros de movimiento del pie, del tobillo y de la rodilla, especialmente en el parámetro de la media de progresión del pie en apoyo y el rango de dorsiflexión del tobillo en oscilación.



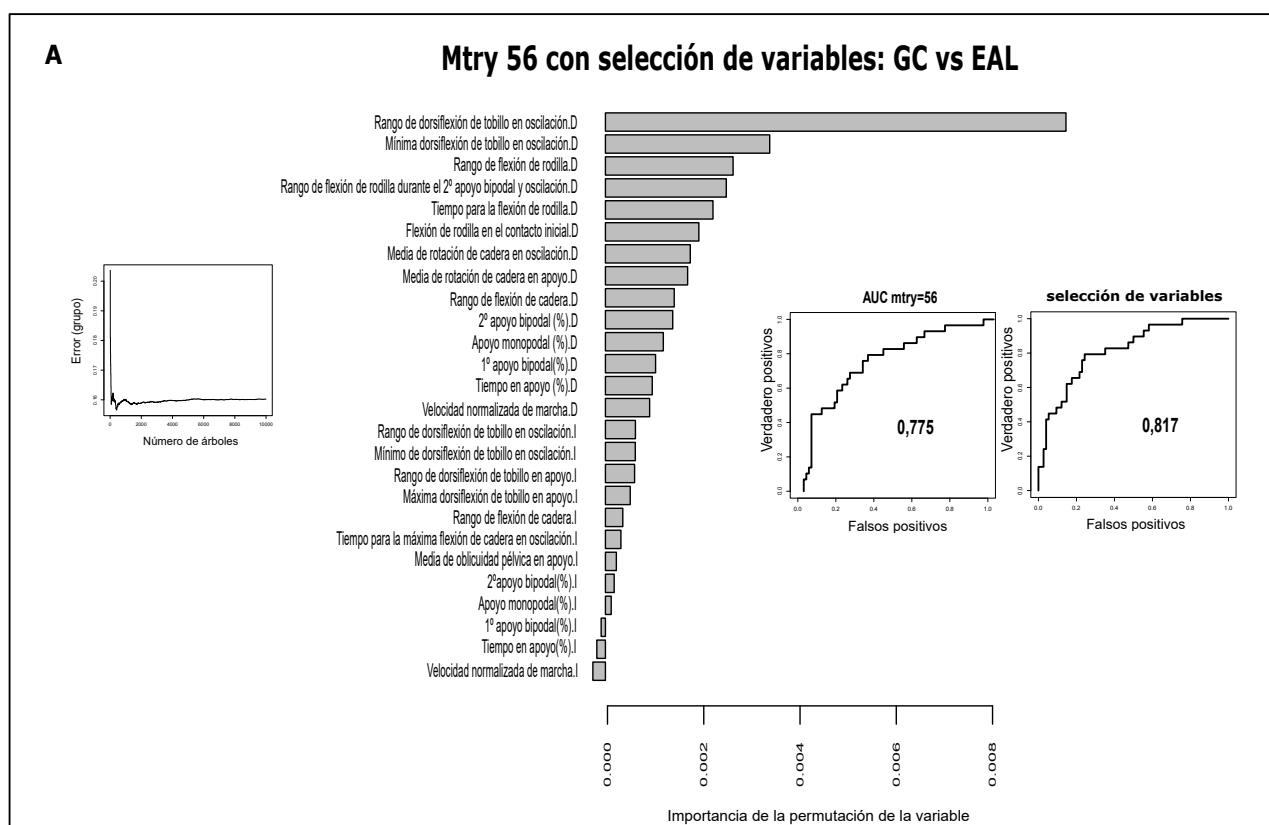
**Figura 32-a.** Configuración de Variables importantes para la discriminación mediante Random Forest de GC versus DCL+EAL. El histograma central representa la importancia de la permutación de las variables cinemáticas y espaciotemporales seleccionadas por  $mtry=56$  del Random Forest. A la derecha se representan las curvas ROC calculadas para  $mtry=56$ , y  $mtry=56$  con selección de variables y el resultado del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC respectivo. A la izquierda del histograma se muestra el error del modelo de Random Forest en la decisión para 10.000 árboles. Los parámetros de mayor importancia para la discriminación pertenecen al movimiento del tobillo y de la rodilla, con un valor de área bajo la curva bastante buena (AUC=0,865).

La Figura 33-a muestra que las variables más importantes escogidas por el Random Forest  $mtry= 56$  con selección de variable para la distinción del GC versus DCL son la media de progresión en el apoyo y la media de dorsiflexión del tobillo en el 1º apoyo bipodal, seguidos de parámetros sagitales de la rodilla.



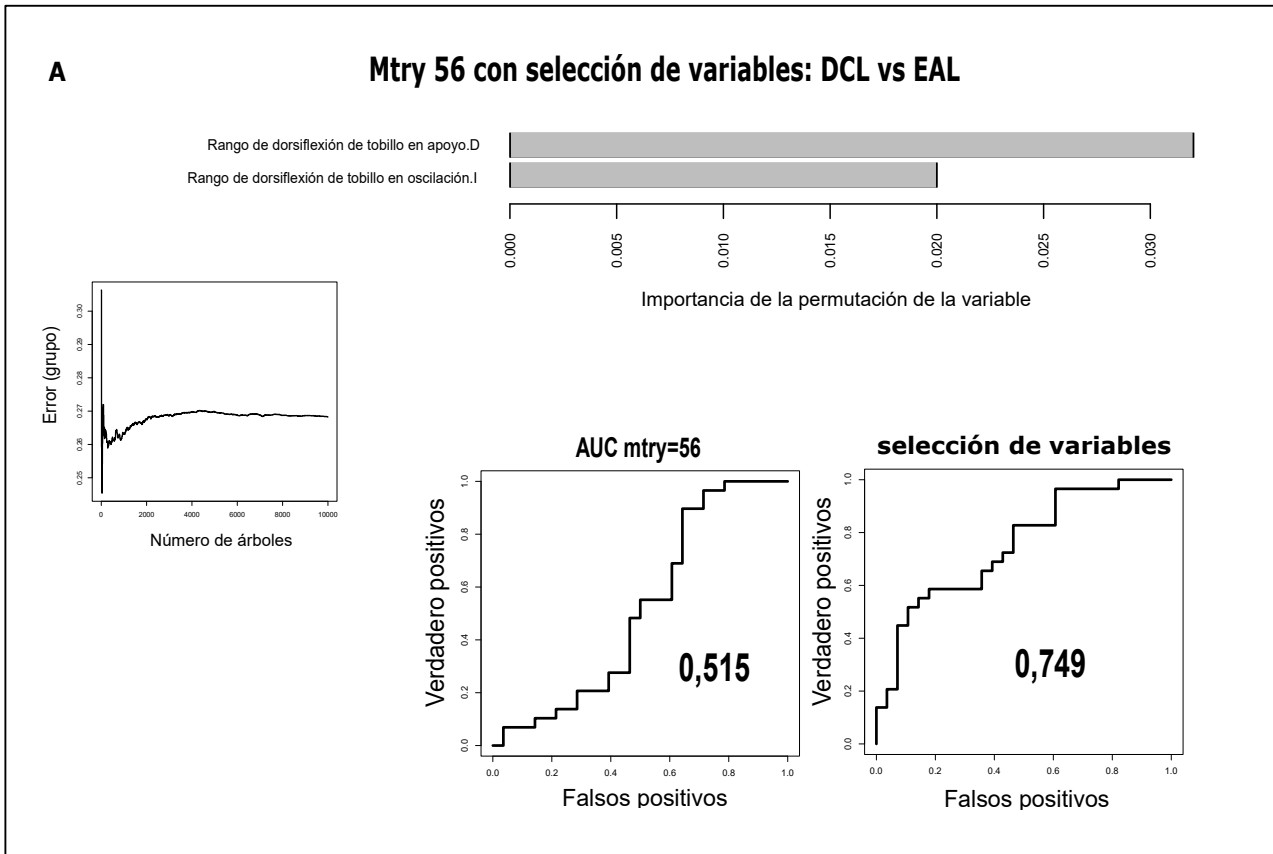
**Figura 33-a.** Configuración de Variables importantes para la discriminación mediante Random Forest de GC versus DCL. El histograma central representa la importancia de la permutación de las variables cinemáticas y espaciotemporales seleccionadas por  $mtry= 56$  del Random Forest. A la derecha se representan las curvas ROC calculadas para  $mtry= 56$ , y  $mtry 56=$  con selección de variables y el resultado del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC respectivo. A la izquierda del histograma se muestra el error del modelo de Random Forest en la decisión para 10.000 árboles. Los parámetros de mayor importancia para la distinción entre el GC y el grupo DCL pertenecen al movimiento de progresión del pie durante el apoyo, y a parámetros del tobillo y de la rodilla, con un área bajo la curva ROC moderadamente buena para la clasificación (AUC=0,883).

La figura 34-a, muestra las variables más relevantes escogidas para la distinción de los grupos GC y EAL. Como puede observarse, dichos parámetros pertenecen a los rangos de dorsiflexión del tobillo en la fase oscilante, diferentes parámetros de flexión de la rodilla en el apoyo, y se añaden parámetros relacionados con el movimiento sagital de la cadera en la oscilación.



**Figura 34-a.** Configuración de Variables importantes para la discriminación mediante Random Forest de GC versus EAL. El histograma central representa la importancia de la permutación de las variables cinemáticas y espaciotemporales seleccionadas por  $mtry=56$  del Random Forest. A la derecha se representan las curvas ROC calculadas para  $mtry=56$ , y  $mtry=56$  con selección de variables y el resultado del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC respectivo. A la izquierda del histograma se muestra el error del modelo de Random Forest en la decisión para 10.000 árboles. Los parámetros de mayor importancia para la distinción entre el GC y el grupo con EAL pertenecen a parámetros sagitales del tobillo, de la rodilla y de la cadera, con un área bajo la curva moderadamente buena para la clasificación (AUC=0,817).

La Figura 35-a, muestra la importancia de los parámetros que clasificaron a los sujetos de los grupos DCL frente a EAL. Los parámetros de mayor importancia fueron relativos al rango de dorsiflexión del tobillo en la fase de apoyo y oscilación.



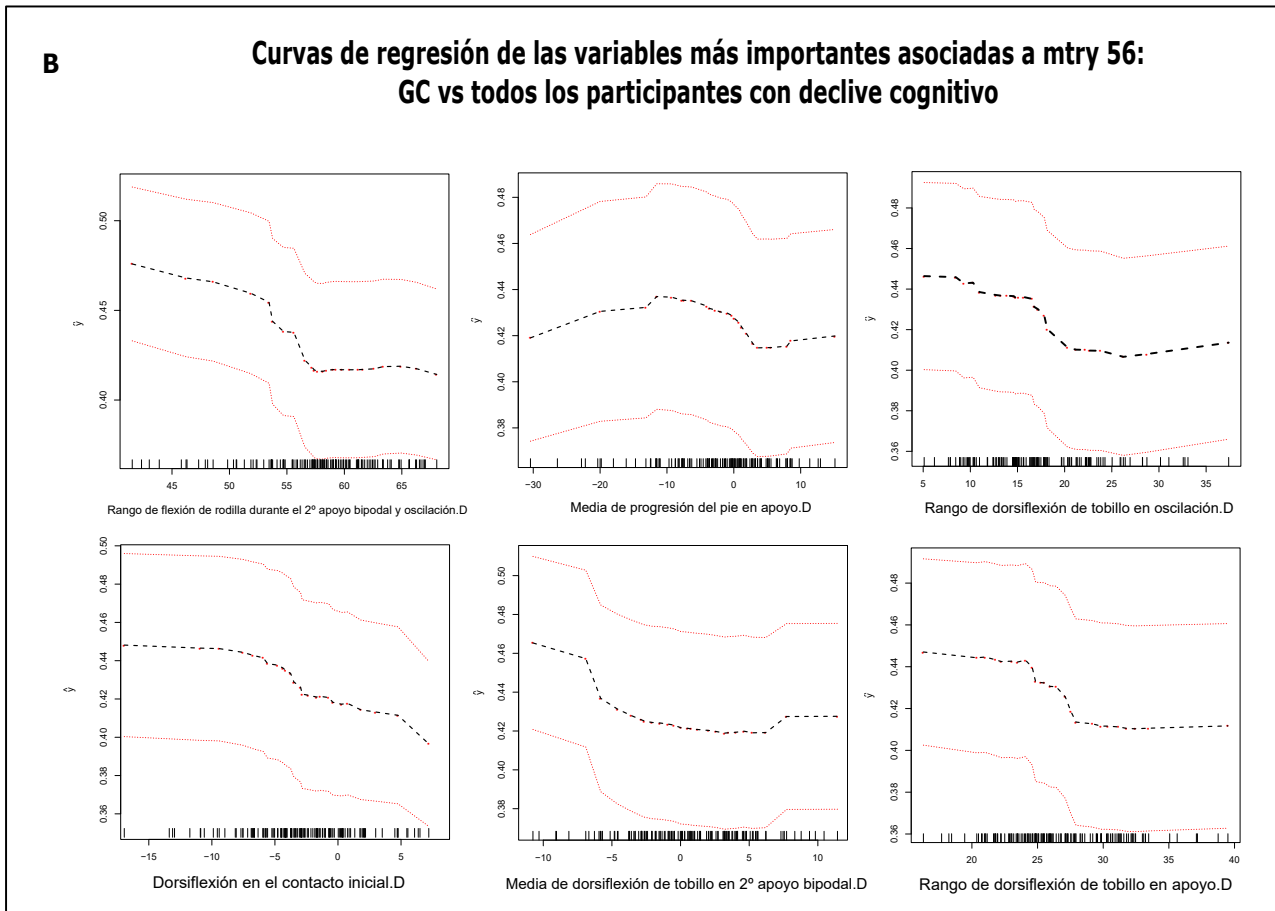
**Figura 35-a.** Configuración de Variables importantes para la discriminación mediante Random Forest de DCL versus EAL. El histograma central representa la importancia de la permutación de las variables cinemáticas y espaciotemporales seleccionadas por  $mtry=56$  del Random Forest. A la derecha se representan las curvas ROC calculadas para  $mtry=56$ , y  $mtry=56$  con selección de variables y el resultado del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC respectivo. A la izquierda del histograma se muestra el error del modelo de Random Forest en la decisión para 10.000 árboles. Los parámetros de mayor importancia para la distinción entre DCL y el grupo con EAL pertenecen al rango de dorsiflexión del tobillo en la fase de apoyo y oscilación, con un área bajo la curva ROC relativamente baja para la clasificación, que mejora para el Random Forest con selección de variables (AUC=0,749).

Las Figuras 32-b a 35-b muestran las curvas de regresión de los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares más importantes escogidos por el Random Forest con selección de variables. Las curvas de regresión de las variables más importantes escogidas con  $mtry=14$  y  $mtry=28$  pueden ser consultadas en las figuras del material suplementario MS\_Figura 1-8.

El estimador "y" se representa en valores de entre 0 y 1. Cuando el valor se acerca a 0 significa que la probabilidad de encontrarse en el grupo de control (sin afectación cognitiva) es mayor, y si el valor se acerca a 1, aumentaría la probabilidad de encontrarse en el grupo de declive cognitivo (DCL o EAL). En el caso de la clasificación DCL versus EAL, los valores próximos a 0 indican mayor probabilidad de encontrarse en el grupo DCL, y 1 indicaría mayor probabilidad de encontrarse en el grupo EAL. Cabe destacar, que, en general, ninguna de las relaciones se establece de manera lineal.

La Figura 32-b muestra las curvas de regresión de los parámetros más importantes para la distinción GC versus DCL+EAL. Como puede observarse, la disminución de los rangos sagitales de rodilla y tobillo en la fase final del apoyo y en la fase oscilante se asociaron a una mayor probabilidad de ser clasificados dentro del grupo de declive cognitivo. Por ejemplo, una reducción del rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación de 20 grados aumenta la probabilidad de pertenecer al grupo DCL+EAL con un valor "y" de 0,44-0,45. En cuanto a la curva de regresión de la media de la progresión del pie en apoyo, valores comprendidos entre -20 y 0 grados se asociaron al aumento de la probabilidad de encontrarse en el grupo DCL+EAL. Sin embargo, ninguno de estos parámetros demuestra ser significativo aisladamente, ya que los valores expresados por "y" fueron menores de 0,5.

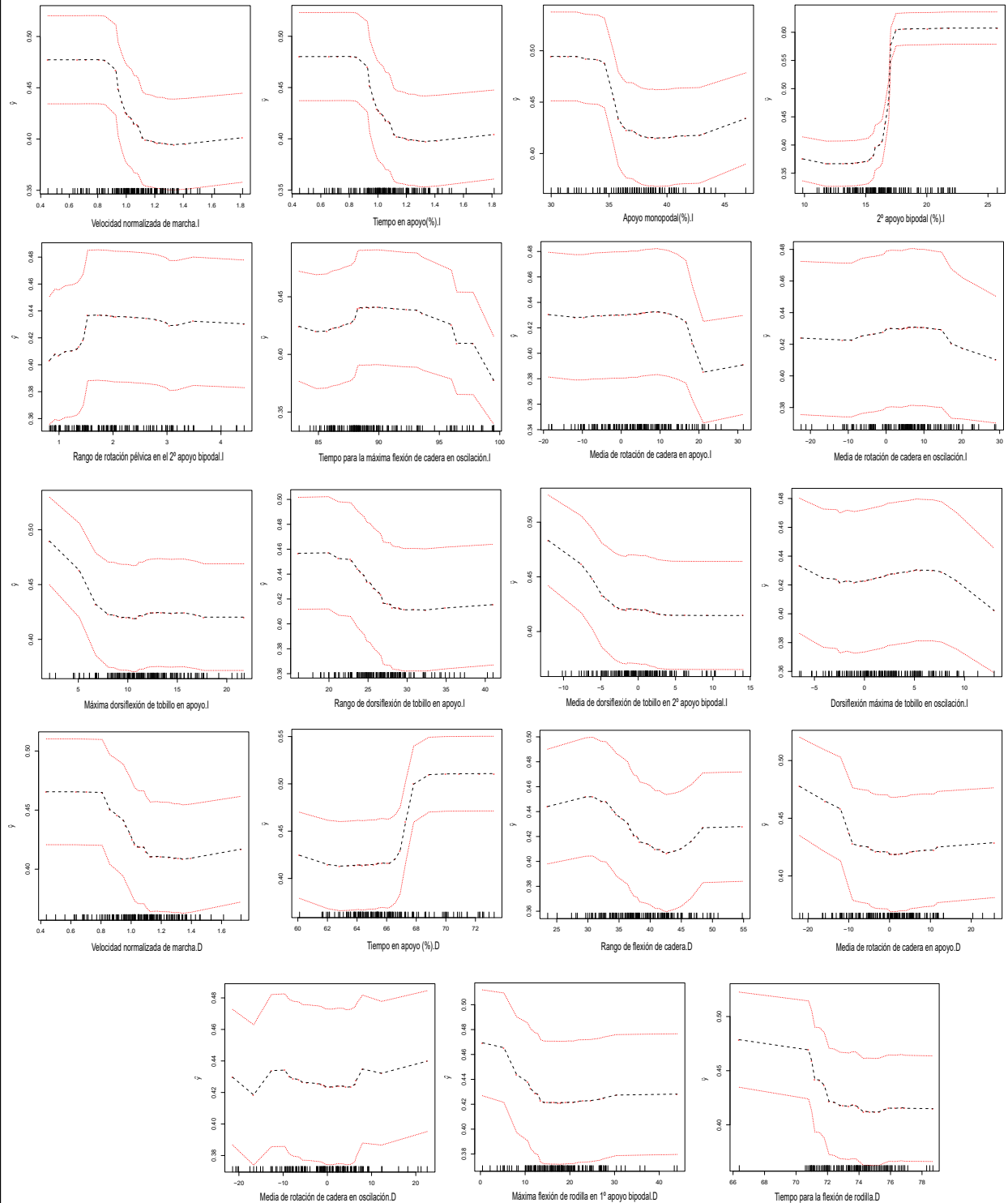




**Figura 32-b.** Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción GC versus DCL+EAL. En el eje de ordenadas se representa el estimador “y”, cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de ser enfermo y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. A modo de ejemplo, una reducción del rango de flexión de la rodilla durante el 2º apoyo bipodal y la oscilación de 40 a 58 grados, aumenta paulatinamente la posibilidad de ser clasificado en el grupo DCL+EAL.

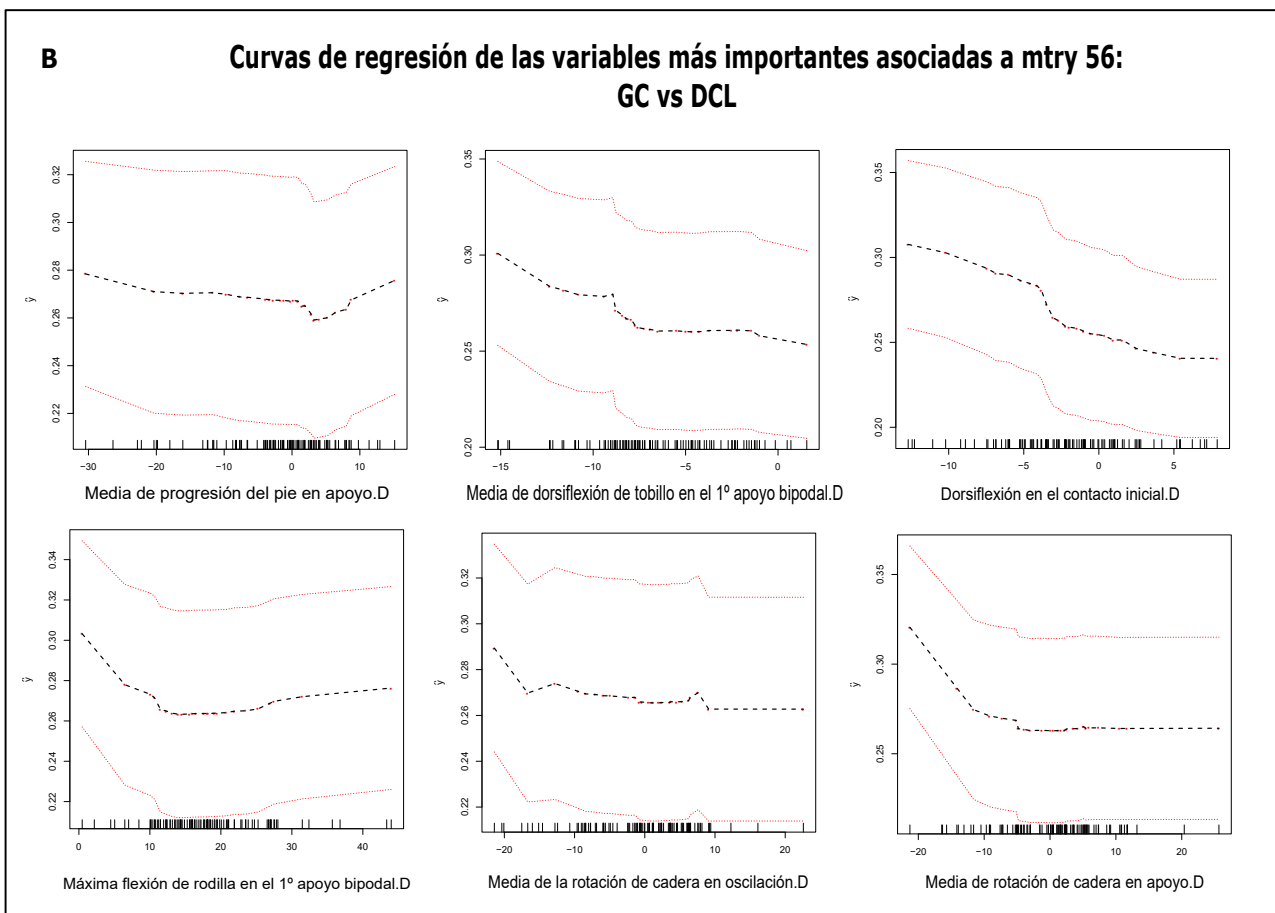
La Figura 32-c muestra las variables menos importantes según el Random Forest con selección de variable mtry= 56 para la distinción GC versus DCL+EAL. Destaca que algunas de las variables espaciotemporales sí parecen contribuir especialmente a la clasificación por separado, por ejemplo, un aumento del porcentaje de tiempo del ciclo en el 2º apoyo bipodal de un 15% a un 18%, aumenta rápidamente la posibilidad de encontrarse en el grupo de declive cognitivo, con un valor “y” = 0,6.

**c** **Curvas de regresión de otras variables menos importantes asociadas a mtry 56:  
GC vs todos los participantes con declive cognitivo**



**Figura 32-c.** Curvas de regresión de las variables menos importantes en la distinción GC versus DCL+EAL. En el eje de ordenadas se representa el estimador “ $\hat{y}$ ”, cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de ser enfermo y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. Por ejemplo, un aumento del porcentaje de tiempo en el 2º apoyo bipodal de un 15% a un 18%, aumenta rápidamente la posibilidad de encontrarse en el grupo de declive cognitivo, manteniéndose después estable “ $\hat{y}$ ”= 0,6.

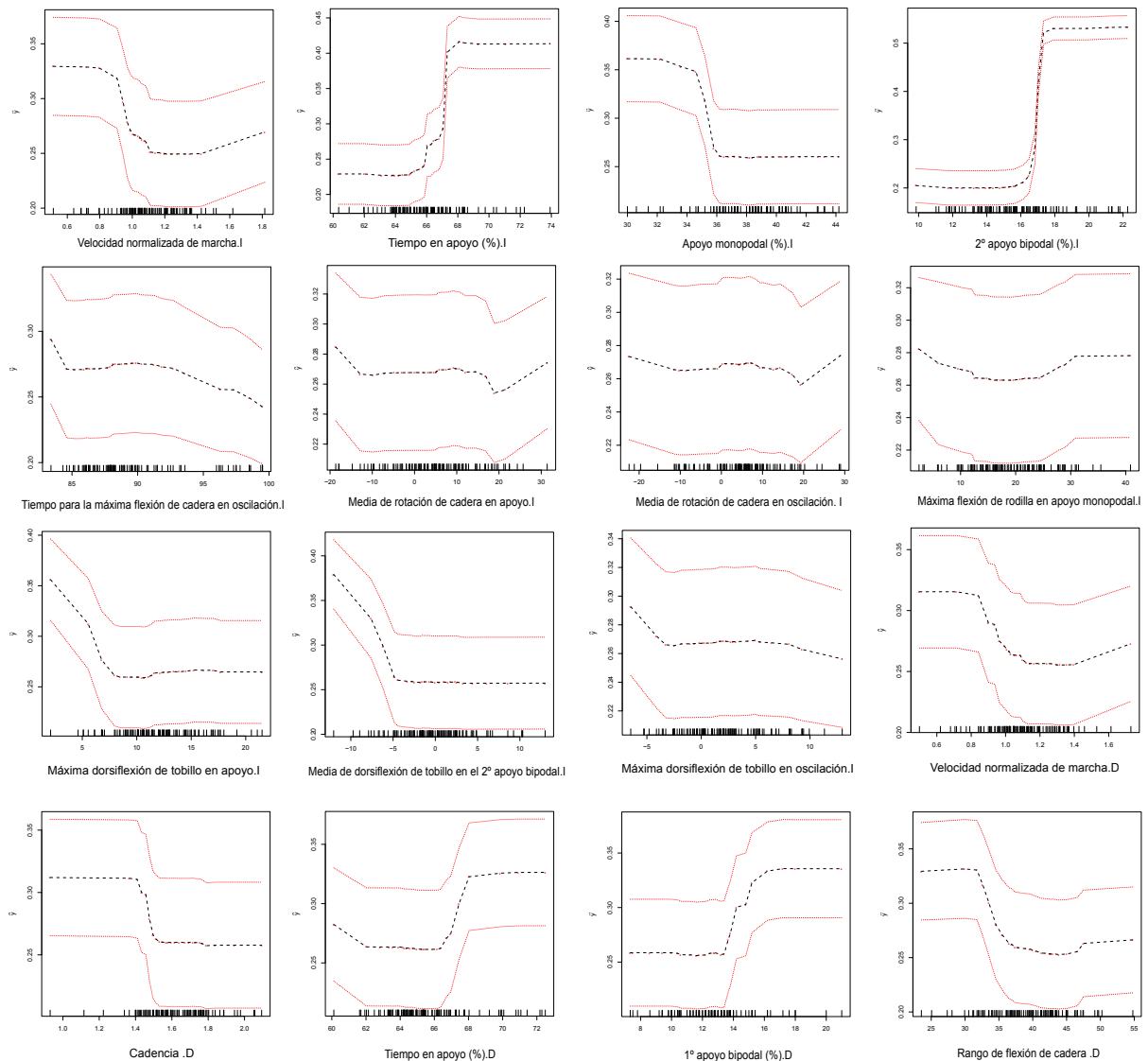
La Figura 33-b muestra las curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción de los sujetos GC versus DCL. La disminución de la media de flexión de la rodilla en el 1º apoyo bipodal o la media de rotación de la cadera en el apoyo, se relacionan con una mayor probabilidad de pertenecer al grupo DCL. Sin embargo, el indicador “y” para estos parámetros citados fue bajo de manera individual, de entre 0,25 y 0,30.



**Figura 33-b.** Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción GC versus DCL. En el eje de ordenadas se representa el estimador “y”, cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de ser enfermo y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. A modo de ejemplo, una reducción de la dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial de -10 a 10 grados, disminuye paulatinamente la posibilidad de encontrarse en el grupo de DCL.

**C**

**Curvas de regresión de otras variables menos importantes asociadas a mtry 56:  
GC vs DCL**

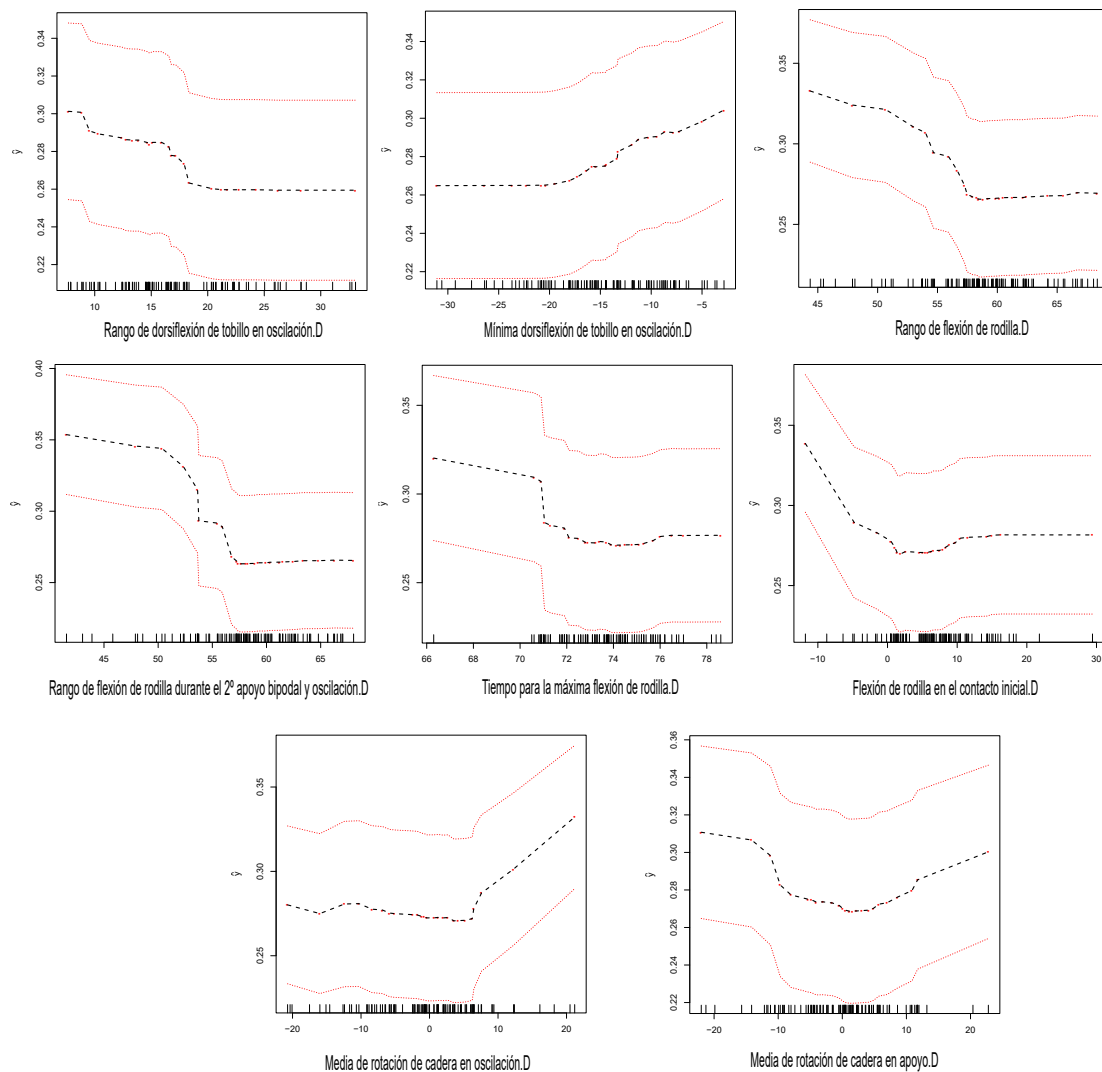


**Figura 33-c.** Curvas de regresión de las variables menos importantes en la distinción GC versus DCL. En el eje de ordenadas se representa el estimador “ $\hat{y}$ ”, cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de ser enfermo y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. Por ejemplo, un aumento del porcentaje en el 2º apoyo bipodal de un 15% a un 18%, aumenta rápidamente la posibilidad de encontrarse en el grupo de declive cognitivo, manteniéndose después estable “ $\hat{y}$ ”= 0,5.

La Figura 33-c, muestra las variables menos importantes seleccionadas por Random Forest con selección de variable  $mtry=56$  en la clasificación GC versus DCL. Algunos parámetros espaciotemporales parecen asociarse fuertemente con la probabilidad de hallarse en el grupo DCL de manera independiente. De esta manera, un aumento del 2º tiempo de apoyo bipodal desde un 15% a un 18% aumenta rápidamente la probabilidad de ser clasificado como DCL, mediante un estimador  $"y"=0,5$ .

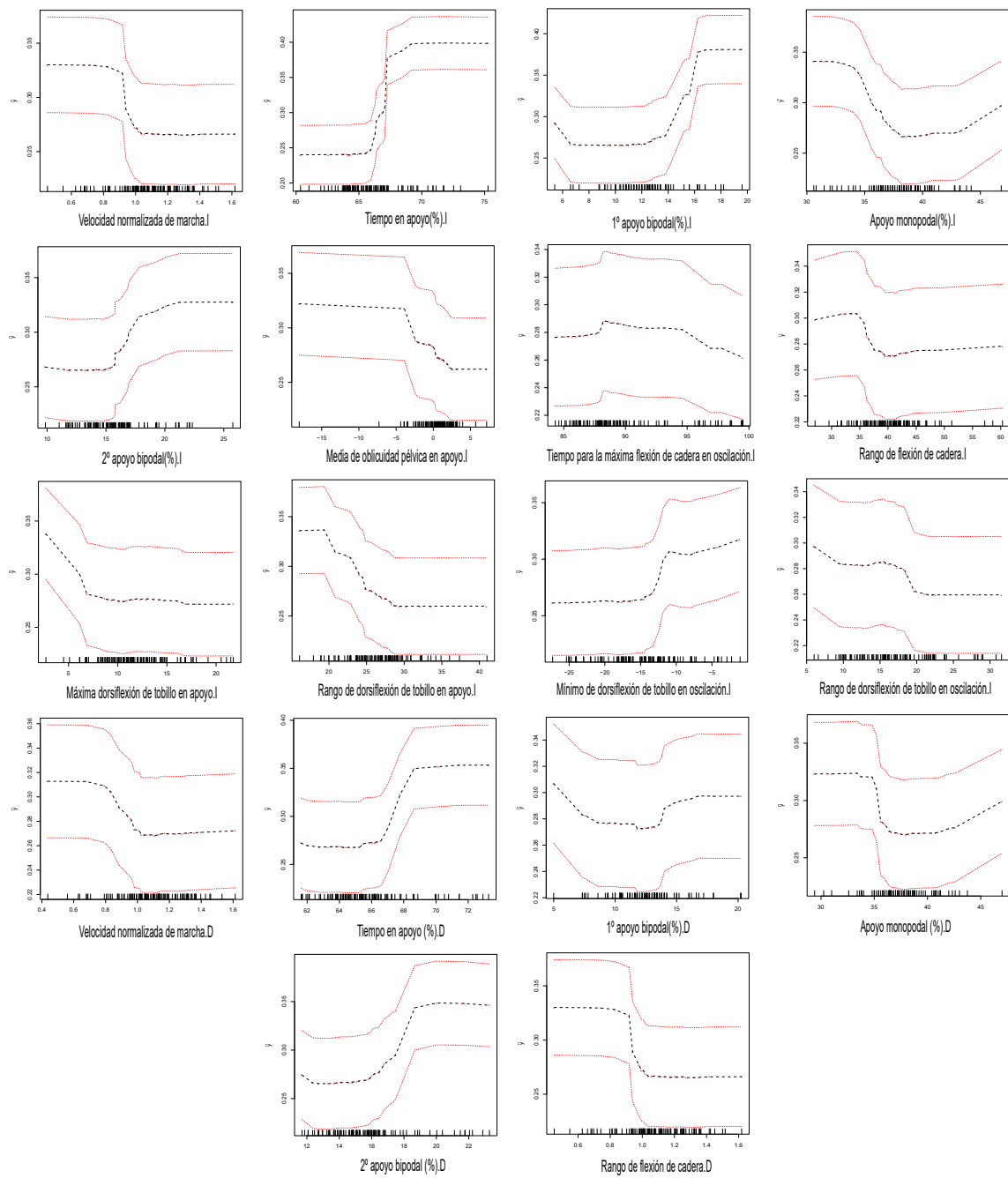
La Figura 34-b representa las curvas de regresión de los parámetros más importantes escogidos por  $mtry=56$  en la clasificación GC versus EAL. El valor del estimador  $"y"$  de las 8 variables cinemáticas con mayor valor de permutación para  $mtry=56$  fue de entre 0,30 y 0,35. Las curvas más significativas, muestran que una disminución del rango de dorsiflexión del tobillo en la fase de oscilación de entre 10 y 20 grados parece aumentar la probabilidad de encontrarse en el grupo EAL  $"y"=0,32$ . Por otro lado, la disminución del rango de flexión de rodilla en el 2º apoyo bipodal y la oscilación por debajo de los 50 grados aumenta la probabilidad de encontrarse en el grupo EAL  $"y"=0,35$ .

**B** **Curvas de regresión de las variables más importantes asociadas a mtry 56:  
GC vs EAL**



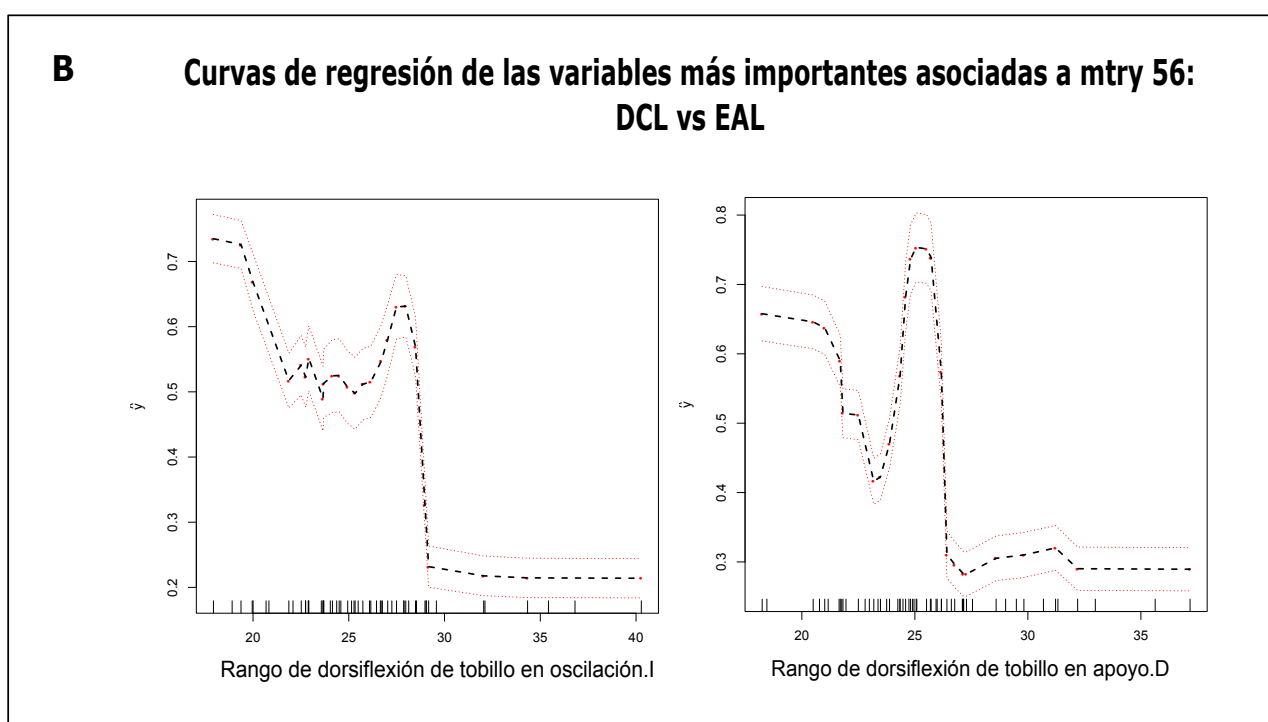
**Figura 34-b.** Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción GC versus EAL. En el eje de ordenadas se representa el estimador “ $\hat{y}$ ”, cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de ser enfermo y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. Por ejemplo, una disminución del rango de flexión de rodilla de 60 a 40 grados, aumenta la posibilidad de encontrarse en el grupo de EAL, “ $\hat{y}$ ”= 0,35.

**C** **Curvas de regresión de otras variables menos importantes asociadas a mtry 56: GC vs EAL**



**Figura 34-c.** Curvas de regresión de las variables menos importantes en la distinción GC versus EAL. En el eje de ordenadas se representa el estimador “y”, cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de ser enfermo y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. Por ejemplo, un aumento del porcentaje en apoyo bipodal de un 60% a un 65%, aumenta rápidamente la posibilidad de encontrarse en el grupo de EAL “y”= 0,5.

La Figura 34-c muestra las curvas de regresión de las variables menos importantes para la clasificación entre los grupos GC y EAL escogidos por  $mtry=56$ . Como puede observarse, algunos parámetros espaciotemporales parecen haber contribuido significativamente en la diferenciación de manera aislada. Por ejemplo, el aumento de más de un 65% en el tiempo de apoyo total durante el ciclo de marcha, o una velocidad normalizada de marcha menor de 1/s, se asocian a una probabilidad de ser clasificado como EAL ( $\hat{y}=0,40$ ).



**Figura 35-b.** Curvas de regresión de las variables más importantes en la distinción DCL versus EAL. En el eje de ordenadas se representa el estimador " $\hat{y}$ ", cuyo rango es de 0 a 1, siendo 0 la mínima posibilidad de encontrarse en el grupo EAL y 1 la máxima. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático o espaciotemporal con su unidad correspondiente. Una disminución del rango de dorsiflexión de tobillo en la oscilación por debajo de 30 grados, y una disminución del rango en apoyo por debajo de 20 grados, aumentan fuertemente la probabilidad de encontrarse en el grupo EAL ( $\hat{y}=0,7$ ).



La Figura 35-b muestra la curva de regresión de los parámetros más relevantes en la distinción entre los casos DCL y EAL. Las variables del rango de dorsiflexión del tobillo en oscilación y el rango de dorsiflexión del tobillo en apoyo muestran que una disminución del rango de dorsiflexión del tobillo en oscilación de 30 a 20 grados se asociaron a una mayor probabilidad de encontrarse en el grupo de mayor afectación cognitiva, con un estimador relativamente alto  $\gamma = 0,7$ . Por otro lado, una disminución del rango de dorsiflexión del tobillo en apoyo se asoció con la probabilidad de ser clasificado en el grupo de EAL, especialmente en torno al valor de 25 grados articulares, con un valor  $\gamma = 0,8$ .

### **RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 5.1:**

**Las tareas de clasificación mediante Random Forest basadas en los parámetros cinemáticos articulares y espaciotemporales demuestran una buena capacidad para discriminar entre sujetos del grupo GC del resto de los grupos, y algo menor para discriminar los sujetos DCL versus EAL.**

**Tanto las configuraciones de parámetros importantes seleccionadas por los Random Forests para clasificar los sujetos de todos los grupos, como las curvas de regresión son coherentes con las obtenidas mediante estadística convencional**

## 5.2. Investigar los parámetros cinemáticos que se seleccionan para el control de la velocidad y la cadencia en los grupos GC, DCL y EAL mediante algoritmos de Random Forest de efectos mixtos

Se presentan a continuación los resultados obtenidos según el modelo de Random Forest de efectos mixtos expuesto en el apartado 4.5.2 del capítulo de pacientes y métodos, que se ha empleado para predecir/detectar las configuraciones cinemáticas asociadas a distintas velocidades y cadencias de marcha en cada grupo de estudio. En términos de funcionalidad, es muy importante conocer cómo cambia el sistema de marcha a nivel articular y multisegmentario para seguir manteniendo la velocidad de marcha y la cadencia como adaptación a la lesión neural. La marcha depende de un objetivo propositivo, y determinar la relación entre las variables espaciotemporales y el patrón cinemático articular puede mostrar diferentes estrategias de control motor para adaptarse a las necesidades del entorno, en este caso, nuestra pasarela de marcha. La Figuras 36 y 37 muestran la importancia de las variables cinemáticas utilizadas por los modelos de Random Forest de efectos mixtos en la predicción de la velocidad normalizada de la marcha y la cadencia para cada grupo. Cuando más oscuro sea el tono representado en la celda, significa que esa variable es más importante para la predicción del valor de la velocidad normalizada de marcha o cadencia en términos de incremento de pureza del nodo, y guarda por tanto más relación. La varianza explicada por el Random Forest también puede verse en la Figura 36. En el caso de la velocidad normalizada, fue de 59% para el GC, 49% para el grupo DCL, 89% para el grupo EAL. Esto significa que el modelo es capaz de predecir que únicamente la mitad de la variabilidad de la velocidad normalizada del grupo depende de esas variables articulares descritas en sujetos DCL. Esto ocurre por igual en el GC, lo que indica que probablemente usan además otras combinaciones no apreciadas

por el modelo u otros factores no incluidos. En el grupo de EAL, más del 80% del grado de variación de la velocidad puede ser predicha por unos pocos parámetros cinemáticos, lo que indica que, en el grupo con mayor afectación cognitiva, las diferencias en la velocidad de marcha pueden predecirse de la variables cinemáticas incluidas, y no de otros factores.

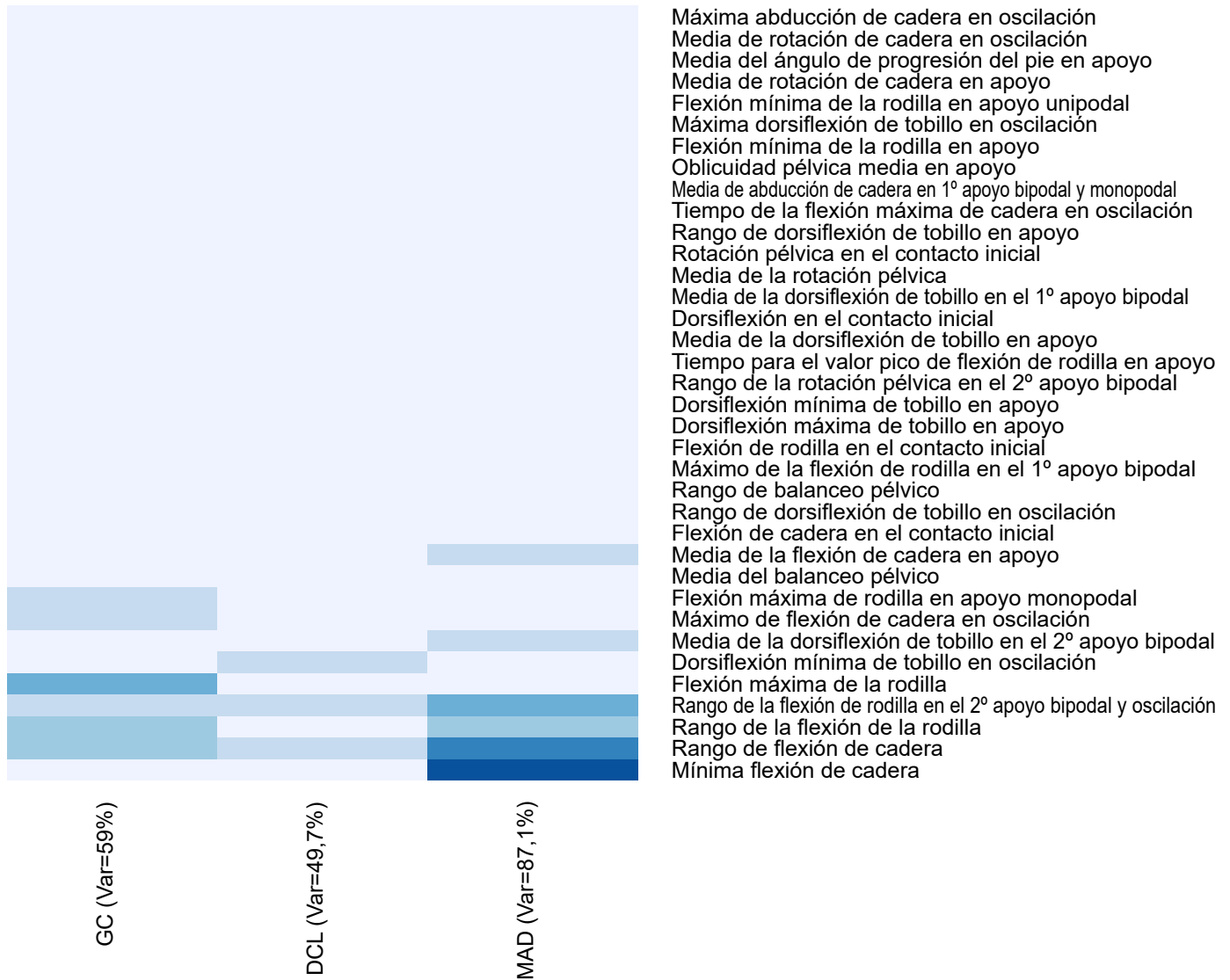
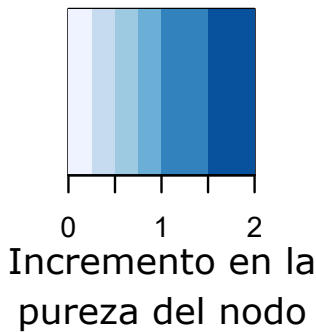
Las variables más importantes para la predicción de la velocidad normalizada de la marcha en el GC (Figura 36) fue: rango de flexión de la rodilla y rango de flexión de la cadera, máxima flexión de rodilla, la flexión máxima de la rodilla en apoyo monopodal, la máxima flexión de la cadera en oscilación, y el rango de flexión durante el segundo apoyo bipodal y la fase de apoyo. Por otro lado, la configuración de variables mínima dorsiflexión del tobillo en oscilación, el rango de la flexión de la rodilla durante el segundo apoyo bipodal y la oscilación, y el rango de flexión de la cadera, demostró una importancia leve en el grupo DCL, sin dejar claro que configuración es su preferida para mantener la velocidad de marcha. Por último, la configuración preferida por el grupo EAL para mantener la velocidad reúne las variables rango de la flexión de la rodilla durante el segundo apoyo bipodal y la oscilación, el rango de flexión de la cadera, mínima flexión de cadera y media de flexión de la cadera en apoyo, la media de la dorsiflexión del tobillo en el segundo apoyo bipodal, y el rango de flexión de la rodilla.

En el caso de la cadencia, la varianza explicada estuvo por debajo del 50% en todos los grupos, siendo del 29,8% para el grupo DCL. Por tanto, la variación de la cadencia en los tres grupos no puede establecerse principalmente por los factores implicados en el modelo en un gran porcentaje, sino por otros no contemplados en el modelo.

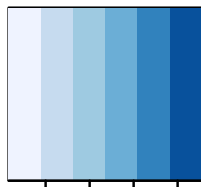
La Figura 37 muestra las configuraciones de parámetros cinemáticos preferidos por los tres grupos de sujetos para mantener la cadencia.

En el GC, las variables importantes para la predicción de la cadencia fueron la flexión máxima de la rodilla en apoyo monopodal, la flexión máxima de la rodilla, flexión de cadera en el contacto inicial, la máxima flexión de la rodilla en el primer apoyo bipodal, la máxima flexión de cadera en oscilación, la dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación, y el rango de la flexión de la rodilla. El grupo de DCL, otra vez curiosamente, utilizó la combinación de variables media de la dorsiflexión del tobillo en el segundo apoyo bipodal y la máxima flexión de la rodilla, con importancia leve en la predicción. El grupo EAL, empleó el rango de la flexión de la rodilla, el rango de la rodilla durante el segundo apoyo bipodal y la oscilación, la máxima flexión de rodilla, y el rango de la flexión de la cadera y la flexión máxima de la rodilla en el apoyo monopodal como el conjunto de variables seleccionadas para mantener la cadenci

# Relación entre velocidad de la marcha y parámetros cinemáticos articulares



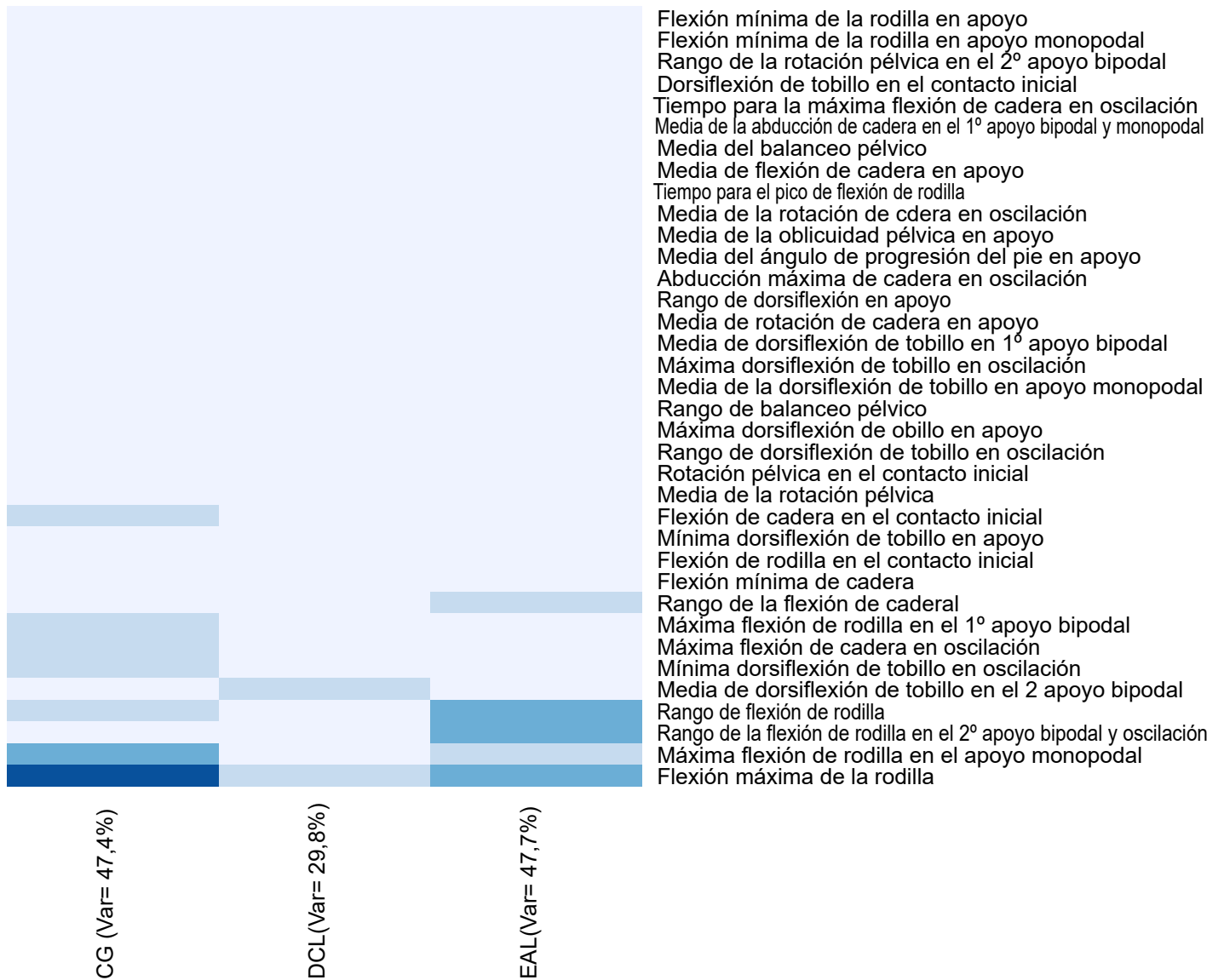
**Figura 36.** Heatmap de la importancia de los parámetros cinemáticos articulares para la predicción de la velocidad de marcha en los grupos GC, DCL y EAL. Se representan las variables cinemáticas articulares (filas), que fueron incluidas en el Random Forest con un mejor ajuste en los grupos GC, DCL y EAL (columnas) para la predicción del parámetro espaciotemporal velocidad normalizada de marcha. Los tonos oscuros representan una mayor importancia. Solo algunas variables fueron importantes y dependieron del grupo estudiado, la máxima flexión de rodilla en el caso del GC y la mínima flexión de cadera en el caso de la EAL mostraron la mayor asociación, mientras que en el DCL la mínima dorsiflexión del tobillo en oscilación, el rango de la flexión de la rodilla durante el segundo apoyo bipodal y la oscilación, y el rango de flexión de la cadera, tuvieron una importancia leve.



0.2 0.6

Incremento en la pureza del nodo

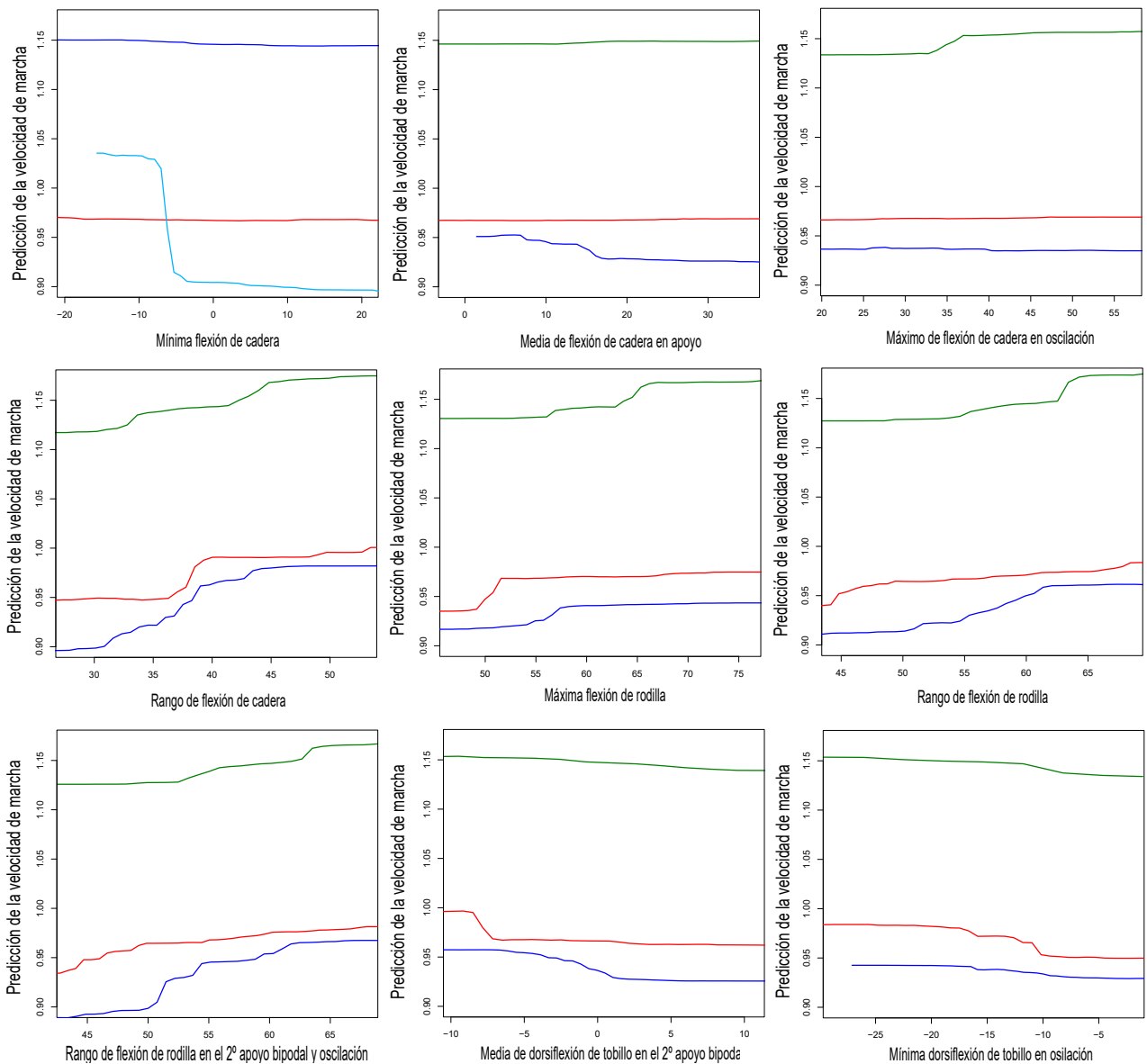
# Relación entre cadencia de marcha y parámetros cinemáticos articulares



**Figura 37.** Heatmap de la importancia de los parámetros cinemáticos articulares para la predicción de la cadencia de marcha en los grupos GC, DCL y EAL. Se representan las variables cinemáticas articulares (filas), que fueron seleccionadas en el Random Forest con un mejor ajuste en los grupos GC, DCL y EAL (columnas) para la predicción del parámetro espaciotemporal de la cadencia de marcha. Los tonos oscuros representan una mayor importancia. Solo algunas variables fueron importantes y dependieron del grupo estudiado, en el GC, las variables flexión máxima de la rodilla en apoyo monopodal y la flexión máxima de la rodilla se asociaron a la cadencia. En el grupo de DCL, la media de la dorsiflexión del tobillo en el segundo apoyo bipodal y la máxima flexión de la rodilla demostraron una importancia leve. En la EAL, el rango de la flexión de la rodilla, el rango de flexión de la rodilla durante el segundo apoyo bipodal y la oscilación, y la máxima flexión de rodilla tuvieron la mayor importancia para la predicción del valor de la cadencia.

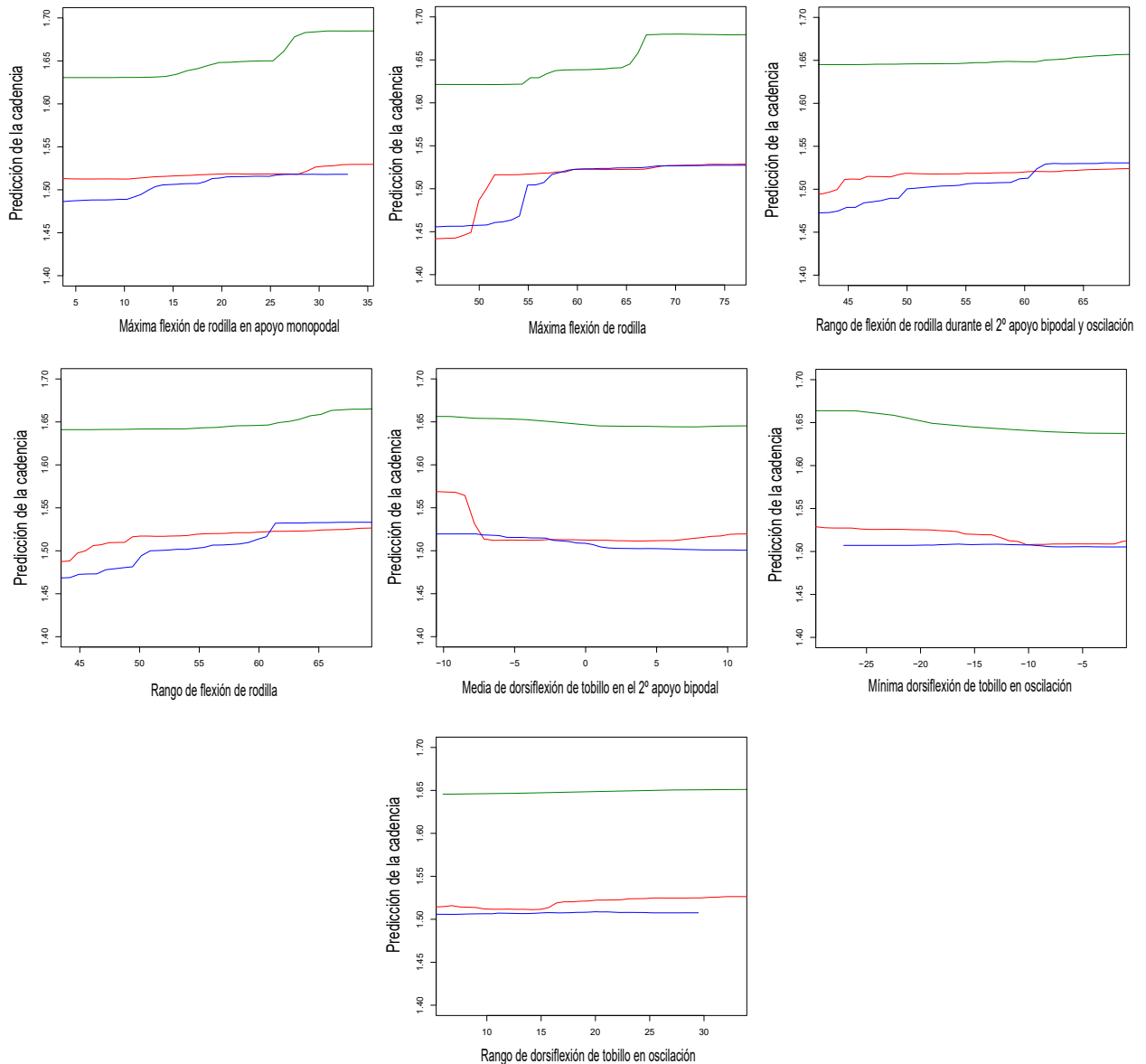
La Figura 38 a y 38 b muestran los gráficos de dependencia parcial que representan el efecto marginal de los parámetros cinemáticos más relevantes en la predicción de la velocidad normalizada y la cadencia de marcha en los tres grupos. Estos gráficos se utilizan para entender la forma en la que cada parámetro cinemático se relaciona con cada parámetro espaciotemporal, y permite diferenciar el comportamiento cinemático en cada uno de los grupos. Como puede observarse en la Figura 38 a, en los sujetos del grupo GC, el aumento del rango de la flexión de cadera durante el ciclo de marcha y en la fase oscilante predicen una velocidad de marcha más rápida. Los valores con mayor capacidad en la predicción fueron los relacionados con el aumento de la flexión de la rodilla en el primer apoyo bipodal (recepción de la carga), el aumento del rango de flexión de la rodilla durante todo el ciclo, y el valor pico de flexión de rodilla, están asociados a una velocidad de marcha más elevada.

En los sujetos de DCL, el rango de flexión de rodilla en el segundo apoyo bipodal y el rango de flexión de cadera pueden predecir un cambio de velocidad de marcha, aunque el cambio más acusado predice marchas más rápidas. lo que es parcialmente coincidente con la asociación de los sujetos control. Además, un menor movimiento de flexión dorsal en la fase de oscilación se asocia a velocidades de marcha más lentas, parámetro que no ha demostrado ser importante en los grupos GC ni EAL. En el caso de la EAL, un descenso de 10 a 20 grados del valor mínimo de la flexión de la cadera en todo el ciclo y en la fase de apoyo, tiene una fuerte capacidad para predecir una reducción de la velocidad de marcha. Cabe destacar, que este parámetro no ha demostrado importancia en los sujetos con DCL ni en sujetos control en su adaptación con la velocidad de marcha. El aumento del rango de flexión de la cadera predice una velocidad más elevada de marcha en los tres grupos, pero de manera más acusada en la EAL. Además, los sujetos con EAL reducen la flexión plantar media en el



**Figura 38-a.** Gráficos parciales de los valores cinemáticos articulares más relevantes para la predicción de la velocidad normalizada de marcha en el GC, DCL y EAL. En verde para el GC, en rojo para DCL y en azul para EAL. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático en grados articulares, y en el eje de ordenadas se muestra el valor de la velocidad de marcha en 1/s. Destaca el aumento del rango de flexión de cadera y el aumento de la flexión máxima de la rodilla predice marchas más rápidas en el GC. En la EAL el valor de la flexión mínima de cadera, y la flexión de cadera en apoyo predicen marchas más lentas, asociación no aparece en al resto de grupos. Además, el valor del rango de la flexión de rodilla en el 2º apoyo bipodal y oscilación predice el cambio de velocidad en EAL. En el caso de DCL, solo la reducción de la dorsiflexión de tobillo en oscilación predice debilmente velocidades más lentas respecto a la condición EAL. También destaca el cambio de la media de dorsiflexión de tobillo en el 2º apoyo bipodal y la mínima dorsiflexión de tobillo en oscilación en los grupos DCL y EAL como predictores del parámetro de velocidad de marcha, que no es relevante en el caso del GC





**Figura 38 b.** Gráficos parciales de los valores cinemáticos articulares más relevantes para la predicción de la cadencia de marcha en el GC, DCL y EAL. En verde para el GC, en rojo para DCL y en azul para EAL. En el eje de abscisas se representa el valor cinemático en grados articulares, y en el eje de ordenadas se muestra el valor predictivo de la cadencia en pasos/s. La variable de la máxima flexión de la rodilla en apoyo monopodal predice el cambio de cadencia en el GC. En la DCL, una mayor cadencia implica únicamente un aumento de la flexión máxima de la rodilla y una disminución de la flexión dorsal del tobillo en el segundo apoyo bipodal. La EAL adopta el aumento de cadencia mediante un mayor rango de flexión de cadera, y de la flexión de la rodilla tanto en apoyo como oscilación. Las variables de la media de dorsiflexión de tobillo en el 2º apoyo bipodal, la mínima dorsiflexión de tobillo en oscilación y el rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación se relacionan en la condición DCL con la adaptación del valor de cadencia, pero no en la EAL.

impulso acorde a velocidades más lentas, pero no es un valor predictivo de la velocidad en los grupos DCL ni en el GC.

En la Figura 38 b, se puede observar la relación de cada parámetro articular con la cadencia. En el GC el aumento de la cadencia depende de un aumento en la flexión de la rodilla, tanto en el apoyo monopodal como en la totalidad del ciclo. El aumento de la flexión de la rodilla también es importante en la adaptación del aumento de cadencia en los grupos DCL y EAL, especialmente en la EAL. En el caso de los sujetos control, el aumento de la flexión de cadera en el contacto inicial y en la fase oscilante, el aumento de la flexión de la rodilla en el primer apoyo bipodal y el aumento de la dorsiflexión en oscilación también se relacionan con una mayor cadencia.

En el caso del grupo DCL, la reducción de la dorsiflexión media del tobillo previa al despegue de -10 a -5 grados articulares predice una reducción de la cadencia, cambio que no aparece en el EAL ni en el GC. En el caso de la EAL, los rangos de flexión de cadera y de la rodilla, esta última tanto en apoyo como en oscilación, aumentan como adaptación al aumento de cadencia por encima de los valores adoptados por el GC.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 5.2:

Los resultados demuestran que las estrategias cinemáticas articulares para el mantenimiento de la velocidad y la cadencia de marcha difieren entre los tres grupos estudiados. Los sujetos del GC y EAL prefieren usar configuraciones de variables distintas, alguna de cuyas variables tiene gran poder de discriminación entre grupos. Los pacientes del grupo DCL no se caracterizan por usar una configuración muy distintiva.

Estas diferencias pueden manifestar compensaciones adaptativas de los grupos con declive cognitivo y reflejar distintas estrategias funcionales en el control de la marcha entre los tres grupos, que pueden indicar un distinto reclutamiento de los parámetros articulares de marcha para adaptarse a las exigencias externas y la planificación del movimiento.

### **5.3. Investigar si la clasificación de los sujetos DCL y EAL según sus configuraciones cinemáticas articulares puede predecir su clasificación neuropsicológica, mediante algoritmos de Random Forest.**

En este apartado se muestran los resultados de los Random Forests empleados para analizar si los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de marcha empleados para clasificar a los grupos DCL y EAL, pueden predecir el resultado de las puntuaciones de los test de las diferentes pruebas neuropsicológicas empleadas para determinar el perfil cognitivo de los pacientes. Los detalles del Random Forest usado para llevar a cabo este objetivo pueden consultarse en el apartado 4.5.3 del capítulo de pacientes y métodos.

Los resultados se expresan mediante el área bajo la curva AUC de la curva ROC para la alteración del lenguaje (ver Figura 14-a para más detalles de la interpretación del índice AUC de la curva ROC), y mediante el índice de correlación rho de Spearman para los tests: MMSE-valor absoluto, amplitud de la memoria de dígitos de series directas, amplitud de la memoria de dígitos en series inversas, FCSRT (recuerdo inmediato), FCSRT (recuerdo diferido), FCSRT (recuerdo diferido con claves), fluencia verbal fonológica corregida, fluencia verbal semántica corregida, subtest verbal de las semejanzas, test del dibujo del reloj, y figura compleja de Rey-Osterrieth (copia). Para más detalles sobre la descripción de las pruebas neuropsicológicas en puede consultarse el apartado 3.2 y 3.3 del capítulo de Pacientes y Métodos. Para más detalles sobre las puntuaciones directas y corregidas por edad y nivel educativo obtenidas por los participantes en dichas pruebas pueden consultarse las Tablas del material suplementario MS 5 y 6. El resultado expresado por el coeficiente de correlación rho de Spearman oscila entre -1 y +1, siendo indicativo de asociaciones negativas o positivas, respectivamente, cuanto más se aleje del valor 0. El valor 0 indica la no asociación de las variables.

La Tabla 19 muestra los resultados de la correlación entre los modelos entrenados para las tareas de clasificación entre los sujetos de los grupos DCL y EAL basado en parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares, respecto a las puntuaciones de las diferentes pruebas neuropsicológicas. Los detalles de  $mtry=56$  para las tareas de clasificación entre los grupos DCL y EAL, pueden consultarse en el apartado 5.1 de resultados, y los referentes a  $mtry=28$  y  $mtry=14$  pueden ser consultados en las figuras del material suplementario MS1a-8a. Como puede observarse, ninguno de los modelos de Random Forest entrenados han demostrado una correlación significativa para ninguna de las variables neuropsicológicas analizadas, y el índice AUC de la curva ROC es muy bajo para el caso de la variable alteración del lenguaje. Estos resultados indican que las configuraciones cinemáticas evaluadas por el modelo de Random Forest no predicen ninguno de los resultados de los tests neuropsicológicos realizados por los pacientes con DCL y EAL. Varios factores han podido implicarse en estos resultados: por un lado, los test son una medición de la funcionalidad cognitiva, y no una medida directa del daño cerebral, por lo que dimensionan aspectos neurológicos diferentes no relacionados directamente a adaptaciones neurales necesarias para la tarea del control cognitivo-motor. Por otra parte, todos los test neuropsicológicos analizados se expresan en puntuaciones ordinales o en puntuaciones Z respecto a la normalidad, y no en valoraciones cuantitativas continuas como en el caso de los datos provistos por el AIM. Ello supone una diferencia notable de varios órdenes de magnitud en la complejidad y sensibilidad al cambio de ambas medidas, lo que puede haber dificultado las correlaciones de los patrones cinemáticos (holísticos) con las pruebas neuropsicológicas (más parciales y menos precisas).

		<i>Random Forest original.</i>	<i>Random Forest con selección de variables.</i>
MMSE (valor absoluto)	<i>mtry=28</i>	0,179	0,361
	<i>mtry=14</i>	0,193	0,09
	<i>mtry=56</i>	0,13	0,354
Alteración del lenguaje*	<i>mtry=28</i>	0,492	0,666
	<i>mtry=14</i>	0,443	0,494
	<i>mtry=56</i>	0,523	0,664
Amplitud de la memoria de dígitos series directas	<i>mtry=28</i>	-0,064	-0,078
	<i>mtry=14</i>	-0,015	-0,049
	<i>mtry=56</i>	-0,108	0,189
Amplitud de la memoria de dígitos series inversas	<i>mtry=28</i>	-0,064	-0,078
	<i>mtry=14</i>	-0,015	-0,049
	<i>mtry=56</i>	-0,108	0,189
Prueba de Recuerdo Libre y Facilitado con Claves, recuerdo inmediato	<i>mtry=28</i>	-0,167	0,311
	<i>mtry=14</i>	-0,195	0,024
	<i>mtry=56</i>	-0,166	0,401
Prueba de Recuerdo Libre y Facilitado con Claves, recuerdo diferido	<i>mtry=28</i>	-0,074	0,313
	<i>mtry=14</i>	-0,085	0,130
	<i>mtry=56</i>	-0,059	0,274
Prueba de Recuerdo Diferido Facilitado con Claves,	<i>mtry=28</i>	-0,274	0,074
	<i>mtry=14</i>	-0,284	-0,011
	<i>mtry=56</i>	-0,230	0,053

Fluencia verbal fonológica (corregida)	<i>mtry</i> =28	-0,101	0,085
	<i>mtry</i> =14	-0,108	0,058
	<i>mtry</i> =56	-0,131	0,095
Fluencia Verbal Semántica (corregida)	<i>mtry</i> =28	-0,274	0,074
	<i>mtry</i> =14	-0,284	-0,011
	<i>mtry</i> =56	-0,230	0,054
Subtest de las semejanzas	<i>mtry</i> =28	-0,209	-0,211
	<i>mtry</i> =14	-0,197	0,219
	<i>mtry</i> =56	-0,211	-0,001
Test del dibujo del reloj	<i>mtry</i> =28	-0,230	0,129
	<i>mtry</i> =14	-0,223	-0,243
	<i>mtry</i> =56	-0,246	0,367
Figura Compleja de Rey-Osterrieth (copia)	<i>mtry</i> =28	-0,274	0,074
	<i>mtry</i> =14	-0,284	-0,011
	<i>mtry</i> =56	-0,230	0,054

**Tabla 19.** Resultados de la correlación entre las variables neuropsicológicas y los valores cinemáticos articulares y espaciotemporales en los grupos DCL y EAL mediante Random Forest. La tabla muestra los resultados de *mtry*= 28, *mtry*= 14 y *mtry*= 56 para predecir el valor obtenido por los sujetos de los grupos DCL y EAL en las diferentes pruebas neuropsicológicas. El coeficiente de correlación de Spearman oscila entre -1 y +1, siendo indicativo de asociaciones negativas o positivas cuanto más se aleje del valor 0.\* Índice de AUC de la curva ROC. Como puede observarse, ninguno de los test de la evaluación neuropsicológica puede ser predicho mediante los parámetros cinemáticos articulares y espaciotemporales mediante Random Forest.

### RESUMEN DE LOS RESULTADOS DESTACABLES DEL OBJETIVO 5.3:

Los modelos de Random Forest basados en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de marcha empleados para discriminar entre los sujetos DCL y EAL no pueden predecir ninguno de los resultados obtenidos por las pruebas neuropsicológicas evaluadas en la presente tesis.

La baja correlación entre los resultados cinemáticos de marcha y la evaluación neuropsicológica implican que los aspectos relacionados con la funcionalidad cognitiva no pueden asociarse directamente a las adaptaciones neurales necesarias para la tarea del control cognitivo-motor durante la marcha



## 6. TABLA RESUMEN DE TODOS LOS RESULTADOS

A continuación se presenta la Tabla 20, que contiene una síntesis de todos los parámetros cinemáticos articulares relevantes en los tres grupos estudiados que caracterizan su patrón de marcha. Se debe destacar que ninguna de los parámetros cinemáticos articulares estudiados fue influenciado de manera significativa por el aumento de la edad. En la Tabla 20-a se exponen los parámetros cinemáticos articulares del patrón de marcha de los grupos DCL y EAL sin influencia de la velocidad al caminar. En la Tabla 20-b se presentan los cambios cinemáticos articulares en los grupos GC, DCL y EAL ante el aumento de la velocidad de marcha.

Pelvis	RR del balanceo pélvico ↓	Media del balanceo pélvico ↑ Rango del balanceo pélvico ↑ PE de la oblicuidad pélvica ↑ IRR de balanceo pélvico ↓ IRR del balanceo pélvico ↓ Rango de flexión de cadera ↑ Flexión de cadera en el contacto inicial ↑ Mínima flexión de cadera ↑ Máxima flexión de cadera en oscilación ↑
Cadera	<p><b>Media de la rotación de cadera en apoyo</b> ↓</p> <p><b>Media de la rotación de cadera en oscilación</b> ↓</p>	<p><b>Media de abducción de la cadera durante el 1° apoyo bipodal y el apoyo unipodal</b> ↓</p> <p><b>Media de la rotación de cadera en apoyo</b> ↓</p> <p>Media de la rotación de cadera en oscilación ↑ PE flexión de la cadera ↑ IRR en la flexión de la cadera ↓ IRR de la rotación de la cadera ↓</p>
Rodilla	<p><b>Rango de la flexión de la rodilla</b> ↓</p> <p><b>Tiempo para el valor pico de flexión de la rodilla</b> ↑</p> <p><b>Máxima flexión de rodilla en el 1° apoyo bipodal</b> ↓</p>	<p><b>Rango de la flexión de la rodilla</b> ↓</p> <p><b>Rango de flexión de rodilla en el 2° apoyo bipodal y oscilación</b> ↓</p> <p><b>Tiempo para el valor pico de flexión de la rodilla</b> ↑</p> <p><b>Flexión de rodilla en el contacto inicial</b> ↓</p> <p><b>Rango de la dorsiflexión de tobillo en oscilación</b> ↓</p> <p><b>Mínima dorsiflexión de tobillo en oscilación</b> ↑</p> <p>Dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación Dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial ↓</p> <p><b>Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo</b> ↓</p> <p><b>Rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación.</b> ↓</p> <p>&gt;PE flexión de Tobillo ↑</p>
Tobillo y pie	<p><b>Media de dorsiflexión del tobillo en el 1° apoyo bipodal</b> ↓</p> <p><b>Media del ángulo de progresión del pie en el apoyo</b> ↓</p> <p><b>Dorsiflexión de tobillo en el contacto inicial</b> ↓</p> <p>PE de la rotación de tobillo ↓</p>	

**Tabla 20-a.** Resumen de los parámetros cinemáticos articulares alterados en los grupos con declive cognitivo sin influencia de la velocidad de marcha. En **negrita**: parámetros más importantes seleccionados por Random Forest en la distinción de dicho grupo frente al GC. En rojo, parámetros más importantes en la distinción del DCL frente al grupo EAL mediante Random Forest. ↑=aumento del parámetro; ↓=disminución del parámetro.

	GC	DCL	EAL
Pelvis	Rango del balanceo pélvico↑		Media del balanceo pélvico↓
	PE (excepto oblicuidad pélvica)↓		Rango de balanceo pélvico↓
			PE de la oblicuidad pélvica↑
	Flexión de cadera en el contacto inicial↑		Flexión de la cadera en el contacto inicial↓
	Rango de flexión de cadera↑		Mínimo de flexión de cadera↓
Cadera	Mínima flexión de cadera en apoyo↓		Mínimo de flexión de cadera en oscilación↓
	PE en todos los movimientos↓		PE Flexión de cadera↓
	IRR Flexión de cadera		IRR Flexión de cadera↑
Rodilla	Flexión de la rodilla durante el despegue contralateral↑		Rango de flexión de rodilla
	Rango de flexión de rodilla		Tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla↓
	PE en todos los movimientos↓		
	IRR Aducción de aducción y flexión↑		
	Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo↑		
	Rango de tobillo en oscilación↑		
	Dorsiflexión mínima de tobillo en oscilación↓		
	Rango de dorsiflexión de tobillo en oscilación↑		<b>Media del ángulo de progresión del pie durante el apoyo</b> ↓
	Rango de dorsiflexión de tobillo en apoyo↑		PE de la rotación de tobillo
	Dorsiflexión de tobillo en el despegue↓		IRR de la rotación del tobillo↓
Tobillo y pie	Dorsiflexión mínima de tobillo en apoyo↓		Dorsiflexión del tobillo en el contacto inicial
	PE en todos los movimientos de tobillo, pie y antepié↓		
	IRR flexión y rotación de tobillo↑		
	IRR flexión de antepié↑		

Tabla 20-b. Resumen de los cambios en los parámetros cinemáticos articulares de los grupos GC, DCL y EAL ante la influencia del aumento de la velocidad de marcha. En negrita: parámetros más importantes seleccionados por Random Forest en la distinción de dicho grupo frente al GC. ↑=aumento del parámetro; ↓=disminución del parámetro



## DISCUSIÓN

## 1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

### 1.1. Limitaciones del diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve

Este estudio ha investigado las adaptaciones del patrón de marcha en pacientes adultos con diagnóstico clínico de DCL y de demencia tipo EA en estado leve (EAL). Los datos poblacionales ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar enfoques diagnósticos multimodales tempranos que permitan minimizar el impacto clínico y socioeconómico de patologías neurodegenerativas asociadas al envejecimiento. A este respecto, la EA ha sido y sigue siendo el foco principal de investigación básica y clínica debido a su mayor frecuencia de aparición. El constructo “deterioro Cognitivo Leve o DCL” lleva dos décadas de evolución constante, pretendiendo ser una ventana desde la que poder observar y seguir a sujetos en riesgo de evolucionar hacia distintos tipos de demencia. Sin embargo, este constructo operativo tiene dificultades resultantes de la disparidad de criterios diagnósticos propuestos, ya que su forma de presentación lo define como una entidad muy heterogénea (Dong et al., 2017; Ten Kate et al., 2018). Algunas de las propuestas apoyan el uso de tecnologías muy costosas para la definición de biomarcadores que orienten hacia el diagnóstico definitivo de EA, lo que plantea algunos problemas éticos debido a su baja disponibilidad o a riesgos secundarios de su aplicación. La presente tesis ha intentado circunscribir sus objetivos a la caracterización y medición de las posibles alteraciones de la marcha en pacientes con DCL y fases iniciales de EA (EAL), y se ha podido ver limitada por algunas de las dificultades expuestas a continuación.

Por un lado, el DCL y la EAL se asocian a una mayor morbilidad (Formiga et al., 2009; Stephan et al., 2011). Diferentes factores de salud concomitantes al declive cognitivo resultan inseparables en investigación clínica, lo que puede haber influido en la generación de características de marcha más

heterogéneas al comparar entre los grupos de pacientes y los sujetos control. Por otro lado, los síntomas depresivos son característicos del DCL, y es en ocasiones difícil de interpretar si éstos son síntomas prodrómicos, factores coadyuvantes, o simplemente un factor de confusión. Para minimizar el impacto de estos factores y reflejar los cambios asociados al perfil de declive cognitivo de los participantes, en nuestro estudio fue muy importante la estrategia de selección en los criterios de exploración clínica y neuropsicológica previo al reclutamiento de la muestra de pacientes para el estudio de análisis de movimiento.

Cabe destacar que la intención de este trabajo no ha sido el desarrollo de una herramienta diagnóstica per se, sino la descripción de las alteraciones cinemáticas del movimiento de marcha de pacientes en diferentes estados de alteración cognitiva para consolidar el interés de integrar la evaluación del AIM en protocolos de seguimiento en este tipo de pacientes. No obstante, aunque el diseño transversal de este trabajo ha permitido correlacionar y analizar las características cognitivas y de marcha de los participantes, no puede establecer relaciones causales entre las variables. Por tanto, es importante plantear hipótesis futuras que integren el seguimiento longitudinal de los cambios motores en los sujetos con declive cognitivo.

## **1.2. Limitaciones de la muestra de estudio**

Para poder mostrar que la marcha se afecta de forma diferente en sujetos con declive cognitivo, fue necesario reclutar una muestra de sujetos voluntarios sin declive cognitivo. Este trabajo de tesis ha conseguido evaluar un número importante de sujetos en el grupo de control, encontrándose mayores dificultades en el reclutamiento de voluntarios de edades superiores a 60 años. Esto se ha debido probablemente a que los

criterios de inclusión fueron muy restrictivos para poder analizar la marcha sin la interferencia de otros factores de salud. Respecto a los grupos de pacientes, el reclutamiento fue inicialmente rápido, ralentizándose posteriormente hasta conseguir el tamaño muestral deseado, debido a las restricciones impuestas por los criterios de inclusión y exclusión de los grupos de pacientes para minimizar la heterogeneidad de los participantes.

Este estudio no ha contemplado análisis de posibles correlaciones de biomarcadores moleculares o de neuroimagen con resultados registrados mediante el AIM. La sistemática neuropsicológica y clínica diagnóstica empleada en este estudio para reclutar los grupos de pacientes refleja bien la actividad clínica habitual de nuestro entorno en el que el acceso a tecnologías para la obtención de biomarcadores en LCR y neuroimagen es muy limitado, pero es coincidente con la empleada en algunos estudios recientes en los que se estudian otros biomarcadores para definir la progresión del DCL a EA (Siedlecki-Wullich et al., 2019).

Un 16% de pacientes con declive cognitivo que después del reclutamiento no llegaron a completar el estudio de marcha, debido a motivos personales o temor a la prueba. Este sesgo de selección ha podido implicar que aquellos pacientes con peor cobertura familiar, o menos motivación, no hayan podido ser finalmente evaluados. Sin embargo, esto no afecta a la validez interna o externa de los resultados.

Por último, el número de 57 sujetos con declive cognitivo puede parecer a priori pequeño, sin embargo, es muy similar al reportado por otros grupos de investigación que han empleado una tecnología de análisis del movimiento similar en pacientes con DCL y EAL (Rucco et al., 2017; Choi, J. et al., 2019). Pese a ello, el limitado tamaño de la muestra empleado en

esta tesis puede explicar algunos de los resultados, especialmente los de carácter negativo, y conllevar una falta de potencia para poder inferir los hallazgos a la población general. Sería interesante poder aumentar el número de observaciones antes de extrapolar los hallazgos obtenidos a la población general.

### **1.3. Limitaciones del Análisis Instrumental de la Marcha**

El análisis instrumental de la marcha ha experimentado una evolución destacable en las dos o tres últimas décadas gracias a un desarrollo tecnológico incipiente. El elevado coste de las instalaciones y el equipamiento necesarios para la evaluación a través del AIM han supuesto una limitación para su expansión, y puede tener implicaciones para su accesibilidad en ámbitos no especializados. Además, como ocurre con otras tecnologías avanzadas, es necesario adquirir una experiencia técnica para poder realizar la grabación adecuada de los registros de movimiento. Dado que se trata de una herramienta de medición muy precisa, la colocación de los marcadores y la adquisición de los datos deben ser cuidadosas para no introducir errores en los datos obtenidos. El procesamiento posterior de los ciclos de marcha necesita también de un entrenamiento adecuado y de una curva de aprendizaje moderadamente alta. Todos estos procedimientos han sido cuidadosamente realizados en este estudio por miembros entrenados del equipo. Adicionalmente, hemos implementado un protocolo de doble evaluación de los datos con métodos semiautomáticos que han sido desarrollados por nuestro equipo de investigación (Gomez-Andres, 2017).

Otra limitación importante de la evaluación de la marcha mediante estas tecnologías es que se debe de realizar en entornos controlados de laboratorio para evitar diferencias "inter-laboratorios". A este respecto, la pasarela de marcha empleada está homologada y ha sido muy similar



a la utilizada en estudios previos, siendo incluso de calidad y precisión superior al de algunos trabajos previos (Allali et al., 2016). El buen control de este procedimiento de calidad se demuestra en que los datos crudos generados por el AIM en nuestro laboratorio son similares a los de estudios que han evaluado el movimiento de pacientes con DCL en entornos domiciliarios (Dodge, Mattek, Austin, Hayes, & Kaye, 2012).

Nuestra experiencia de más de diez años, la solidez de nuestro equipo, la potencia de nuestras herramientas y nuestras múltiples estrategias de control de calidad interna y externa han hecho que, a pesar de las limitaciones citadas, nuestro procedimiento haya demostrado una gran capacidad para cuantificar el movimiento de manera no invasiva y razonablemente fácil para el paciente. Esto confiere al AIM una posición aventajada como herramienta para el estudio del comportamiento motor y el análisis de diferentes señales biológicas relativas al movimiento humano.

#### **1.4. Limitaciones de la selección de variables**

Las variables clínicas seleccionadas han sido aquellas que pudieron explicar mejor los cambios en la marcha de los pacientes. A este respecto, se escogió la edad por su fuerte asociación con el desarrollo de DCL y EA, y el grado de deterioro cognitivo tras realizar un perfil neuropsicológico exhaustivo de los participantes. Aunque se ha mostrado que la edad no fue un factor determinante que alterase la marcha de los sujetos, no ha sido posible demostrarlo de forma longitudinal, lo que sería muy interesante para futuros proyectos de investigación.

Muchas de las variables clínicas no se incluyeron en los análisis y correlaciones de este estudio, debido a que su variabilidad entre sujetos no era suficiente para explicar las alteraciones en la marcha que habíamos observado, impidiendo la pertinencia de un análisis más profundo. Como

se ha comentado anteriormente, algunas de las pruebas diagnósticas se decidieron en base a las necesidades clínicas, y no se realizaron en todos los pacientes. A este respecto, sería interesante, en el futuro, integrar el resultado de algunas de las pruebas de biomarcadores en un número de pacientes más extenso para determinar el grado de relación entre éstas y las diferentes alteraciones de marcha demostradas en este estudio.

La presencia de alteraciones en las pruebas neuroestructurales y neurofuncionales fueron definidas por radiólogos y neurólogos. Se han incluido en la tesis las observaciones descritas por dichos especialistas a efectos de colección, pero no se han podido analizar resultados objetivos extraídos de las diferentes pruebas, como la RMN, la TAC o el SPECT, entre otros. Además, las pruebas empleadas no siguieron un criterio de homogeneidad, lo que impide de nuevo su análisis de asociación respecto a los datos de marcha. También sería interesante para investigaciones futuras estudiar la relación entre biomarcadores, análisis genético y análisis instrumentado de marcha, especialmente en EA en diferentes estadios o ante un seguimiento longitudinal de su evolución.

### **1.5. Limitaciones de las variables del análisis de marcha**

El AIM provee un número muy elevado de variables de movimiento, lo que se amplía exponencialmente teniendo en cuenta que para un único análisis del patrón de marcha se necesitan de entre 3 a 5 ciclos de marcha, y que cada uno de los ciclos para cada extremidad incluye docenas de parámetros diferentes. La selección o reducción de variables es un tema complejo que no ha sido manejado previamente para el caso del DCL y la EA. Otras patologías que afectan la marcha, como la Parálisis Cerebral Infantil, cuentan con índices desarrollados para cuantificar el grado de alteración del movimiento extraídos mediante AIM en base a, por ejemplo,

análisis de componentes principales (Schutte et al., 2000). Estos índices se encuentran con muchas limitaciones para dimensionar un fenómeno tan complejo como es la marcha humana. No existe un consenso sobre cuáles son las variables de marcha que han de ser estudiadas en el DCL y la EAL, aunque el mayor porcentaje de investigaciones que emplearon medios instrumentales han utilizado básicamente los resultados de variables espaciotemporales, tales como la velocidad, la cadencia, la distancia de paso, etc (Beauchet et al., 2016; Kikkert et al., 2017). Aunque estas variables permiten estudiar la marcha de manera general, no analizan la complejidad de la relación de movimientos cinemáticos articulares esenciales para el entendimiento de la fisiopatología de marcha. Los estudios previos realizados mediante AIM en DCL y EAL, sólo han aportado resultados cinemáticos articulares poco concretos, o se han reducido a un solo plano de movimiento (Rucco et al., 2017; Choi, J. et al., 2019). Por lo tanto, la selección de variables en base a estudios previos ha sido minoritaria frente al número de las variables decididas en este estudio en base al criterio de relevancia dada la experiencia de nuestro grupo de investigación. La limitación de realizar una selección de variables reside en la posibilidad de dejar sin estudiar parámetros de marcha que pudieran ser relevantes. Por eso hemos ampliado en lo posible el número de estas variables. Además, en la presente tesis se ha potenciado el estudio de estas variables al realizar también el análisis de medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas completas. Las propiedades de permutación de entropía y la irreversibilidad de la función o serie temporal permiten tratar el fenómeno de marcha como un sistema biológico complejo y caracterizar el output del propio sistema, evitando la necesidad de escoger variables específicas representativas, entendiendo el fenómeno de marcha desde una perspectiva holística. Adicionalmente, y como contribución única, se ha analizado el impacto de la velocidad

de marcha en el resultado de las distintas variables cinemáticas articulares y de las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas obtenidas. La decisión de este análisis se ha fundamentado en base a las propiedades clinimétricas de la velocidad de marcha en resultados de salud en envejecimiento, incluyendo el desarrollo de demencia (Abellan van Kan et al., 2009; Borges et al., 2018), y es una de las aportaciones más destacadas de la presente tesis.

.

### **1.6. Limitaciones del análisis de los datos**

El AIM provee una cantidad de datos muy numerosa, lo que tiene como ventaja que permite reflejar de forma precisa la complejidad del output motor elaborado por el sistema nervioso central.

Como primera estrategia hemos realizado un estudio descriptivo univariante para estudiar las diferencias entre el grupo de control y pacientes. Con la excepción de las variables espaciotemporales, este punto tuvo limitaciones para su interpretación, ya que las diferencias no eran muy destacadas, especialmente en la descripción de variables cinemáticas y de las medidas de complejidad. Las semejanzas/diferencias entre los grupos necesitan integrar factores discriminativos para analizar cambios y encontrar, dentro de la heterogeneidad de la marcha de los grupos, el efecto estricto de diferentes condicionantes en los parámetros de movimiento. Las técnicas estadísticas clásicas impiden estudiar con el grado de profundidad necesario las relaciones de dependencia multiarticulares, siendo imprescindible aplicar otro tipo de análisis multivariante con capacidad para manejar los diferentes parámetros de marchar y dirimir su importancia e interrelación con otras variables clínicas.

Para solucionar este problema, hemos utilizado modelos lineales mixtos, que tienen la ventaja de ampliar el modelo lineal general, permitiendo

asumir que los datos puedan presentar variabilidad correlacionada no constante. Este modelo es flexible para estimar medias, varianzas y covarianzas, pudiendo abordar preguntas sofisticadas. Ha sido necesario emplear dos modelos lineales mixtos para determinar las diferencias mostradas en la marcha. El primer modelo, que trataba de abstraer el efecto de la edad en los parámetros de marcha, no pudo dirimir si el cambio cinemático observado en los pacientes fue debido a la condición de deterioro cognitivo o si fueron determinadas por la diferencia de velocidad de marcha adoptada por cada grupo, lo que hizo necesario desarrollar un segundo modelo lineal que pudiera abstraer los efectos de los dos factores. Este segundo modelo pudo determinar diferencias interesantes en la marcha que diferencian a los grupos, pero no determina relaciones causales, debido a las limitaciones propias del diseño transversal de este trabajo, ya que no se incluyeron variables de intervención o modificación durante la grabación de la marcha. El ajuste de los modelos se ha realizado mediante métodos de estadística bayesiana en el caso de las variables cinemáticas, y mediante máxima verosimilitud en el caso de las medidas de complejidad. Estas aproximaciones estadísticas suponen que los parámetros pueden ser representados como cantidades aleatorias con asociación de probabilidades, difiriendo de los métodos tradicionales que suponen que dichos parámetros serán cantidades fijas pese a ser éstas desconocidas. Aunque pensamos que el ajuste escogido es pertinente dada la complejidad del fenómeno de marcha, es cierto que es un abordaje menos empleado para realizar inferencias. Por otro lado, la cantidad de datos y los procesos manejados en estos análisis han necesitado de un software sofisticado y una gran cantidad de tiempo de procesamiento computacional, pese a que la eficiencia del software estadístico ha mejorado notablemente en la actualidad.

Como contribución destacada, se han utilizado Random Forests para

determinar la importancia de las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares de los pacientes con declive cognitivo. Los Random Forests son una técnica novedosa muy útil para analizar relaciones no lineales, pero, como cualquier técnica de inteligencia artificial, presentan una serie de problemas comunes. Las técnicas de inteligencia artificial pueden producir sobreajuste de los modelos a los datos, aunque los Random Forests son más resistentes a este hecho. Otra limitación importante es la escasa experiencia acumulada en su aplicación a este campo si se compara con la estadística clásica. Esto provoca dificultades en la decisión de los parámetros que se tienen que ajustar en cada caso, aunque la aplicación de los Random Forests es más sencilla ya que los parámetros a ajustar son escasos. Por otro lado, la mayoría de las técnicas de inteligencia artificial parten de ciertos supuestos aleatorios lo que puede cambiar mínimamente los resultados si se reproducen en otro ordenador o con distintos supuestos aleatorios (Han & Kamber, 2006). Sin embargo, ya va habiendo publicaciones que usan estas técnicas clasificatorias, entre ellas dos de nuestro propio equipo (Pulido-Valdeolivas, 2016; Gomez-Andres, 2017; Pulido-Valdeolivas et al., 2018; Zanin et al., 2018).

## 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El proyecto de esta tesis se diseñó con el objetivo de estudiar las características de la marcha de pacientes que sufren un declive de las funciones cognitivas por padecer Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer en grado Leve mediante herramientas sofisticadas de medición y análisis de datos. De esta manera, se ha pretendido conocer los posibles mecanismos adaptativos del sistema de marcha ante el déficit de las capacidades cognitivas, con la intención de estudiar las relaciones cognitivo-motoras que podrían ser propuestas como nuevos marcadores de seguimiento útiles de estas enfermedades. A este respecto, se plantearon cuatro objetivos fundamentales que se han resuelto cada uno mediante el empleo de técnicas ad hoc de análisis de datos experimentales en el campo del análisis instrumental de la marcha.

### **2.1. La configuración de marcha de los pacientes de los grupos DCL y EAL se diferencia de la del grupo control GC en variables espaciotemporales y variables cinemáticas articulares cuando se estudia con estadística univariante**

La marcha de los grupos DCL y EAL se ha caracterizado por una mayor lentitud, mayor tiempo en apoyo, una reducción del tiempo de la fase oscilante de las extremidades, y una reducción de la cadencia (número de pasos por segundo realizados a velocidad libre), con respecto al grupo de control (Tablas 18 a 20 y Figura 15). La mayor parte de la literatura ha centrado sus esfuerzos en el estudio de las variables espaciotemporales de marcha en cohortes de sujetos con declive cognitivo asociado a demencia, especialmente relativa a la EA. Hallazgos similares a los de esta tesis han sido reportados previamente mediante el uso de pasillos instrumentados con sensores piezoeléctricos, sistemas menos sofisticados

en términos de precisión que el AIM (Gillain et al., 2009; Maquet et al., 2010; Allali et al., 2016). En el estudio multicéntrico realizado por Allali et al (Allali et al., 2016), se demostraron cambios de los valores espaciotemporales en una amplia cohorte de sujetos diferenciados por su estado cognitivo en DCL (amnésico y no amnésico), EA y demencia no asociada a EA. Sus grupos de DCL mostraron una tendencia a la reducción de la velocidad de marcha, un aumento del tiempo de paso y de anchura del paso (separación frontal de ambos pies al caminar), así como un aumento del tiempo en apoyo. Sin embargo, las diferencias entre DCL y el grupo de control de su estudio fueron significativas únicamente para la distancia de zancada (término usado para referirse a la distancia entre dos taloneos del mismo pie o ciclo de marcha, ver métodos de esta tesis) y el coeficiente de variabilidad de la anchura del paso. Cabe destacar que en dicho estudio, excepto en uno de los centros participantes, la grabación de los parámetros espaciotemporales se registró al andar una distancia de entre 4 y 7 metros una única vez por sujeto, cuando en realidad se necesitan varios intentos para minimizar el efecto del giro entre los diferentes paseos, y para conseguir ajustar la variabilidad intrínseca a la medición de marcha (Briggs et al., 2019). Además, los grupos de DCL del trabajo de Allali et al, (Allali et al 2016) tuvieron una diferencia media del índice de masa corporal significativa y los valores de velocidad no se normalizaron por la longitud de la extremidad inferior, lo que pudo tener implicaciones para la comparación de la marcha entre sus cohortes, especialmente en el sexo masculino (Inoue et al., 2017).

El único estudio de marcha previo al nuestro en que se ha utilizado AIM-3D en una cohorte de pacientes con DCL (Choi, J. et al., 2019), ha mostrado una correlación entre el enlentecimiento de la marcha y el déficit cognitivo de estos pacientes medido a través de escalas clínicas globales. Sin embargo, cabe destacar que no se incluyó un grupo de control comparativo, con



lo que no se conocen los valores de referencia para la prueba empleada en el grupo de control bajo las mismas condiciones de experimentación. Respecto a la cohorte de EAL, nuestros resultados concuerdan con estudios previos que, mediante el uso de pasillo instrumentado con sensores piezoeléctricos, señalaron la reducción de la velocidad y el incremento de la variabilidad de la zancada como valores principales del cambio respecto a grupos de control (Sheridan, Solomont, Kowall, & Hausdorff, 2003; Bramell-Risberg et al., 2005; Gillain et al., 2009; Allali et al., 2016). Estos parámetros también se han asociado a la EA probable en estudios de seguimiento (Wittwer, Webster, & Menz, 2010), y se alteran más ante la progresión a fases más avanzadas de la EA (Coelho et al., 2012). Con herramientas de medición AIM, algunos estudios describen una asociación de la disminución de la velocidad de marcha y de la longitud del paso con el deterioro cognitivo en pacientes con EA, no siendo consistente para otros parámetros de marcha con los que nosotros describimos asociación, como el tiempo en doble apoyo y la anchura del paso (Cedervall et al., 2014; Rucco et al., 2017). Pese a que el tamaño de los grupos de EA estudiados en los trabajos de Cedervall et al, y Rucco et al (Cedervall et al., 2014; Rucco et al., 2017) es similar al de la presente tesis, muestran valores basales de la velocidad de marcha y de longitud de paso algo superiores a los de nuestra cohorte de EAL, si bien la comparativa es complicada, ya que la distancia de pasillo recorrida no ha sido indicada o bien no es coincidente entre los estudios. En el caso del trabajo de Cedervall et al (Cedervall et al., 2014), cabe destacar que no se incluyó un grupo de control frente a la cohorte de seguimiento con EA.

Como se ha mencionado, nuestras cohortes de DCL y EAL han demostrado un mayor coeficiente de variabilidad de los parámetros espaciotemporales. Esta mayor variabilidad coincide con trabajos previos donde ha sido asociada a la peor realización de pruebas cognitivas, al tamaño del

hipocampo e incluso al riesgo posterior de conversión a demencia en DCL (Beauchet et al., 2011; Beauchet et al., 2015; Byun et al., 2018), y ha demostrado ser significativa y clínicamente aceptable en la EA (Wittwer, Webster, & Hill, 2013b; Allali et al., 2016). Esta mayor variabilidad de los parámetros espaciotemporales podría ser el reflejo de un peor control motor de los grupos con déficit cognitivo respecto del grupo control, representando de manera global un indicador de su déficit funcional ante la tarea simple de desplazamiento lineal (Boolani et al., 2019)

Por otro lado, en la presente tesis no hemos observado grandes diferencias de la media ni en la dispersión de las variables espaciotemporales entre los grupos EA y DCL, aunque sí una tendencia a la menor velocidad de marcha y cadencia y a un mayor tiempo de apoyo bipodal en el grupo EAL. Es decir, la menor velocidad de marcha ha correspondido al grupo de EAL, y el grupo DCL se ha encontrado en un punto intermedio entre el grupo EAL y el grupo de control, tal y como se ha reportado en trabajos previos de la medición de estas mismas variables (Ijmker & Lamoth, 2012; Muir et al., 2012).

Otro punto a destacar es que tampoco hemos observado un efecto del lado (izquierdo frente a derecho) en las diferencias espaciotemporales entre los grupos de DCL y EAL, ni en el caso del grupo de control. En la literatura consultada, se considera que la alteración de marcha en el DCL y la EA no debería de asociarse a asimetrías evidenciables entre las extremidades inferiores de los parámetros de marcha (van Iersel et al., 2004; Beauchet et al., 2014; Beauchet et al., 2016; Moon et al., 2016). Nuestros resultados corroboran objetivamente esta idea ya que hemos realizado el estudio de las variables de marcha individualizadas por lado izquierdo o derecho.

En cuanto a la alteración de los parámetros cinemáticos articulares, los grupos de DCL y EAL han presentado algunas diferencias reseñables

respecto del grupo control (Tablas 21-23 y Figuras 16-18). En el grupo de EAL hemos demostrado una reducción de movimientos relativos a la rodilla y a la cadera en el plano sagital, acompañado de una separación de cadera disminuida, que refleja haber aumentado la necesidad de desplazamientos pélvicos durante la fase de apoyo. A nivel articular distal, los pacientes del grupo EAL presentan unos valores reducidos de extensión de tobillo durante la fase de impulso que obliga a realizar un rango mayor de dorsiflexión durante la oscilación para recuperar la posición del pie durante el vuelo. El grupo DCL también presenta alguna reducción de los rangos sagitales, aunque menos acusados que el grupo EAL, con una mayor dispersión de los valores de variables cinemáticas distales que marcan la posición relativa del pie durante la marcha.

Las variables cinemáticas articulares han recibido menos atención en la literatura publicada consultada. En el único estudio previo realizado mediante AIM-3D que reporta datos cinemáticos en EAL (Rucco et al., 2017), los autores describen alteraciones de parámetros sagitales que incluyeron disminución del rango articular de cadera y rodilla, especialmente durante la fase de apoyo, respecto de un grupo de control. Los investigadores concluyen que la reducción de los rangos cinemáticos y el mal posicionamiento de la rodilla pudieron estar relacionadas con alteraciones en la fase de vuelo (oscilante) en estos pacientes, y podría ser consecuente con la reducción de la velocidad de marcha y con el acortamiento de los períodos de inestabilidad representativos de la fase oscilante del ciclo de marcha, fase que requiere de equilibrio sobre una extremidad. El estudio de Cedervall et al (Cedervall et al., 2014), no reporta ningún tipo de medición cinemática de marcha, resolviendo únicamente una serie de patrones subjetivos observados a partir de las imágenes extraídas de manera visual. Estos autores reportan que aprecian patrones observables de distorsión cinemática del tronco e inestabilidad durante el seguimiento

de los pacientes, que asocian principalmente a la realización de doble tarea marcha-cognición. Por otro lado, el único estudio realizado con AIM en DCL (Choi, J. et al., 2019) carece de descripciones de la cinemática articular, quedando sus resultados únicamente reducidos al estudio de los parámetros espaciotemporales de la marcha, tal y como se ha discutido anteriormente.

Una de nuestras contribuciones es por tanto la descripción objetiva y cuantificada de una alteración cinemática de los grupos con deterioro cognitivo respecto del grupo de control. Estas alteraciones del patrón de marcha, eminentemente sagitales y proximales en la extremidad inferior para el caso de la EAL, y relativamente distales para el caso del DCL, podrían ser el reflejo de adaptaciones del cambio en el patrón motor durante la marcha con atención plena, o debidas a la reducción de la velocidad de marcha, tal y como se ha visto anteriormente. Si tenemos en cuenta que los parámetros espaciotemporales de marcha no fueron diferentes entre los grupos DCL y EAL, ello puede apuntar a distintas estrategias de adaptación cinemática asociada al nivel de deterioro cognitivo, que sí ha demostrado ser distinto entre ambos grupos, y no tanto a la reducción de la velocidad al caminar per se. Estas adaptaciones cinemáticas podrían estar relacionadas con el ajuste de estrategias motoras para equilibrar el desplazamiento del centro de masas durante la marcha, asociadas al riesgo de caída en pacientes con deterioro cognitivo y EA (Ansai et al., 2017).

## **2.2. La edad no determina cambios en las configuraciones cinemáticas del grupo control GC, y no se suma al efecto del declive cognitivo en los pacientes de los grupos DCL y EAL**

Hemos analizado el efecto que la edad y el declive cognitivo podrían tener en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha. Este objetivo era fundamental por dos cuestiones: a) porque ya se ha descrito previamente que la edad se asocia con la alteración de algunos aspectos específicos de la marcha (Osoba et al., 2019), y b): porque tanto el DCL como la EA son patologías fuertemente asociadas al proceso de envejecimiento. El modelo lineal mixto utilizado ha permitido extraer conclusiones muy interesantes sobre el efecto de la edad en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha, y en el impacto del declive cognitivo en estas variables tomando como referencia el grupo de control. Nuestros resultados indican que al menos en nuestras cohortes la edad no tiene efecto en las variables espaciotemporales en el grupo control (Figuras 19 y 20A). Pese a que el aumento en años de los individuos no afectó ninguna de las variables espaciotemporales, los intervalos de credibilidad del coeficiente  $\beta_1$  fueron amplios y presentaron algunas tendencias esperadas, como la reducción de la cadencia o la ampliación de algunos períodos de apoyo.

Algunos autores han definido la marcha "cautelosa" propia del envejecimiento como un patrón caracterizado por un descenso de la velocidad, la reducción de la distancia de paso, y el incremento de la variabilidad del tiempo de paso (Osoba et al., 2019). Sin embargo, esta definición podría ser dependiente de una gran cantidad de factores asociados al propio proceso de envejecimiento. Por un lado, estas adaptaciones de la marcha han demostrado relacionarse sobre todo con el desplazamiento por superficies irregulares o desconocidas (Menz, Lord, & Fitzpatrick, 2003). La pasarela de marcha utilizada en el laboratorio donde

se han realizado las pruebas para la presente tesis es una plataforma estable, lisa y confortable, que no ha debido suponer un factor desafiante para la marcha en los sujetos de mayor edad. Por otro lado, algunos estudios realizados en marcha sobre tapiz rodante han mostrado que la alteración de los parámetros espaciotemporales comenzaría a producirse en la cuarta o quinta décadas de la vida, debido a un descenso del desplazamiento mediolateral del peso en adultos mayores, sin un cambio relevante en las componentes de desplazamiento vertical y anteroposterior (Terrier & Reynard, 2015). Sin embargo, cabe destacar que los cambios de marcha más importantes corresponden con el principio de la octava década de la vida, es decir, en sujetos de entre 75 a 80 años (LaRoche, Greenleaf, Croce, & McGaughy, 2014). En nuestros tres grupos de estudio se limitó la edad de inclusión de los sujetos a 75 años, para poder evitar el efecto de la carga de comorbilidad potencial, lo que ha podido contribuir a que no hayan aparecido diferencias significativas en las variables espaciotemporales en base al aumento de la edad de forma exclusiva. Además, muchos de los estudios que han pretendido caracterizar estas diferencias en sujetos de mayor edad han utilizado tapiz rodante que, pese a permitir la realización de marcha en un período prolongado de monitorización, puede suponer una limitación para encontrar diferencias asociadas a la edad al imponer una velocidad constante al movimiento de marcha durante la recolección de los datos. En un estudio de marcha en pasarela fija, se vio que la edad tuvo un efecto importante en una amplia cohorte de sujetos de 50 o más años de edad (Verlinden et al., 2013), definida por mayor variabilidad del paso, menor distancia del paso, menor velocidad de marcha y por un incremento del porcentaje en doble apoyo. Sin embargo, el efecto de los cambios volvió a producirse en los sujetos por encima de los 75 años de edad. Además, un 25% de los sujetos estudiados informaron de problemas osteoarticulares, que se conoce que

tienen un fuerte impacto en las alteraciones de marcha (Iijima, Shimoura, Ono, Aoyama, & Takahashi, 2019). En nuestro caso, se excluyó a los controles que tuvieron esta problemática, y tan sólo un 0,12% en el caso de DCL y un 3,4% en el caso de EAL presentaron patología articular leve.

En cuanto a la cinemática articular, hemos demostrado también que en nuestras cohortes la edad no tiene efecto significativo en las diferentes variables medidas en la extremidad inferior de los sujetos del grupo control GC. Sin embargo, hemos observado tendencias no significativas sobre algunas de las variables que merecen ser comentadas. La edad se asoció a una tendencia al descenso de la capacidad extensora de la cadera, y a un aumento de la flexión de la cadera durante el contacto inicial y el desarrollo de la fase de apoyo, un aumento de la flexión de rodilla en el despegue contralateral, y una disminución del rango de movimiento articular del tobillo tanto en apoyo como en oscilación, con una disminución de la plantiflexión en el despegue. Estos resultados son consistentes con los de estudios previos en los que se había observado que la modificación de la coordinación distal entre la pierna y el pie en el envejecimiento parecía relacionarse con la necesidad de incrementar la estabilidad postural durante la marcha, donde la reducción de la amplitud de movimientos del tobillo podría estar relacionada con una reducción del desplazamiento del centro de masas en la fase previa a la oscilación (Monaco, Rinaldi, Macri, & Micera, 2009; Cofre, Lythgo, Morgan, & Galea, 2011). Estas diferentes estrategias cinemáticas utilizadas por los adultos de edad avanzada, comparados con los adultos más jóvenes, pueden ser explicadas por diferentes razones. De entre ellas, destaca que los sujetos de mayor edad podrían adoptar una estrategia motora diferente que parece redistribuir los esfuerzos a nivel articular entre la cadera, la rodilla y el tobillo, preservando la estabilidad a velocidad espontánea (Schloemer, Thompson, Silder, Thelen, & Siston, 2017).

En este estudio hemos objetivado por primera vez que la interacción de la edad y de la condición clínica sí que reflejó cambios significativos en las variables espaciotemporales y cinemáticas de la marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL (Figuras 20A, C y D y 21A, C y D).

En cuanto a las variables espaciotemporales, el efecto de padecer declive cognitivo se relacionó de forma significativa con un descenso de la velocidad de marcha y la cadencia (pasos realizados por segundo), y con un aumento generalizado del tiempo de apoyo. Todos los parámetros espaciotemporales de marcha citados fueron capaces de distinguir a sujetos con DCL y EAL de los sujetos del grupo de control. Sin embargo, pese a que existe una alteración ligeramente mayor de estos parámetros en el caso del grupo de EAL, tal y como se ha visto en el apartado anterior, no han demostrado ser significativos para distinguir entre ambas condiciones clínicas. En el caso del DCL, la literatura consultada no es consistente en sus conclusiones sobre la reducción de la velocidad de marcha con atención plena de la tarea para este grupo de pacientes. Algunos resultados han sido favorables para la distinción de pacientes respecto a grupos de sujetos control (Verghese et al., 2008; Montero-Odasso et al., 2014), mientras que otros no hallaron diferencias (Gillain et al., 2009; Muir et al., 2012; Beauchet et al., 2013; Nascimbeni et al., 2015). Sin embargo, el tamaño del efecto reflejado en una reciente revisión sistemática sí que demuestra ser significativo ( $d=-0,89$  a  $-0,59$ ) (Bahureksa et al., 2017). En nuestro caso, el efecto de la condición de declive cognitivo ha sido suficiente para demostrar una diferencia con el grupo de control. Los datos de la bibliografía sobre el análisis de la cadencia son más limitados, aunque otros valores asociados a este parámetro, como la distancia de zancada o el tiempo de paso, sí que han reflejado cambios en estudios previos, y han permitido diferenciar pacientes con DCL de controles sanos (Verghese et al., 2008; Gillain et al., 2009; Maquet et al., 2010), con un



tamaño del efecto combinado significativo ( $d=-0.88$  a  $-0.41$ ). Por otro lado, el tiempo de paso también aparece como un parámetro discrepante en la diferenciación de casos de DCL frente a controles, con estudios que han indicado una relación positiva (Montero-Odasso, Muir, & Speechley, 2012), y otros que no encontraron diferencias (Muir et al., 2012; Nascimbeni et al., 2015). Pese a las discrepancias, el tamaño del efecto combinado sí que fue significativo en la revisión citada (Bahureksa et al., 2017) con un tamaño del efecto medio aceptable ( $d=0.23-0.89$ ). Tanto la disminución de la cadencia como los tiempos de apoyo, relacionados con los valores de la distancia de zancada y el tiempo de paso, fueron significativos en el caso de nuestra cohorte de DCL. Cabe destacar que la comparación entre los resultados obtenidos y los procedentes de la revisión mencionada es conflictiva, ya que el tamaño del efecto reflejado en esa revisión fue obtenido de una fuente de trabajos de investigación que mostró ser muy heterogénea en sus procedimientos de grabación de marcha y variables espaciotemporales recogidas (Bahureksa et al., 2017).

Un hallazgo interesante es que, en nuestro estudio, la tarea de marcha simple a velocidad espontánea en el grupo DCL fue suficiente para demostrar cambios significativos de los valores espaciotemporales de velocidad, cadencia y tiempo en apoyo respecto del grupo control, mientras que en otros trabajos previos realizados con pasillos instrumentados, los pacientes con DCL (tanto con alteración única de la memoria como de otros dominios cognitivos) sólo se diferenciaron por la velocidad y la variabilidad del paso durante la tarea concurrente cognitiva y de marcha de sujetos control (Muir et al., 2012; Beauchet, Launay, Chabot, Levinoff, & Allali, 2017). Los hallazgos de nuestro trabajo pueden estar relacionados con que el diagnóstico de DCL de nuestros pacientes se acompañó de alteración funcional objetivada a través de los test neuropsicológicos (Beauchet et al., 2017). El paradigma en doble tarea, y solicitar una

velocidad de marcha rápida forzada a los sujetos, podría ser útil en la distinción de la marcha entre grupos de DCL objetivo frente a subjetivo en futuras investigaciones, y probablemente hubiese producido un aumento de las diferencias encontradas en los resultados de esta tesis (Beauchet et al., 2013; Knapstad et al., 2018).

En la cohorte de EAL, el tamaño del efecto de padecer la enfermedad en las variables velocidad normalizada de marcha, cadencia y tiempo de apoyo fue significativo en la distinción de nuestro grupo de pacientes frente a nuestro grupo control. Estos datos son consistentes con los aportados por el estudio multicéntrico de Allali et al (Allali et al., 2016), donde los cambios en los parámetros velocidad de marcha ( $d=1,41$ ), longitud de la zancada ( $d=1,44$ ), y tiempo de zancada ( $d=0,47$ ) fueron significativos para distinguir a pacientes con EAL de los sujetos control, y fueron aún mayores en pacientes con demencia no relacionada con EA.

Los resultados publicados respecto a la diferencia significativa de los parámetros espaciotemporales entre los grupos DCL y EA muestran discrepancias entre estudios a favor (Maquet et al., 2010) y en contra (Gillain et al., 2009). Pese a que algunos estudios sí han reportado diferencias significativas en los parámetros espaciotemporales de DCL y EAL (Choi, J. et al., 2019), los resultados parecen estar sujetos al tipo concreto de alteración subyacente al DCL. Las diferencias parecen ser menores en el caso de DCL con la alteración aislada de la memoria frente a EA (Allali et al., 2016) y que la alteración de la función ejecutiva en los pacientes con DCL parece jugar un papel fundamental (Persad, Jones, Ashton-Miller, Alexander, & Giordani, 2008; Allali et al., 2010; Rucco et al., 2017). En el caso de nuestra cohorte de DCL, la alteración media hallada en el grupo corresponde a un perfil multidominio, no únicamente mnésico, lo que puede explicar parcialmente que la diferencia con la cohorte EAL, aún presente, no haya sido significativa.

Nuestro estudio ha demostrado que la condición de tener DCL influye significativamente en los parámetros cinemáticos articulares, procedentes del movimiento de la rodilla durante la fase de apoyo y del pie durante la fase de oscilación (o vuelo), habiendo descartado el factor atribuible a la edad. El número de variables afectadas y la magnitud del cambio de las variables cinemáticas que resultaron significativas fue mayor para grupo EAL. Los resultados reflejan que el padecimiento de EAL resulta en un cambio cinemático multinivel, más acusado que para el caso del causado por la condición de padecer DCL. Estos cambios se relacionan especialmente con diferencias de la posición del tobillo durante el impulso, la fase de apoyo y la fase de vuelo. Por otro lado, estas variables de la posición articular distal del pie durante la marcha permiten distinguir entre ambas condiciones clínicas, DCL frente a EAL (Figura 21D). Ello supone que ambas condiciones desarrollan un tipo específico de cambio en el comportamiento motor durante la marcha, que puede ser explicado más allá de por el propio envejecimiento. No se han encontrado estudios similares que hayan realizado análisis parecidos en la literatura consultada, aunque estos resultados son consistentes con los hallazgos encontrados en diferentes trabajos que asocian el grado de alteración cognitiva con la magnitud del cambio motor en el desarrollo de la marcha (Atkinson et al., 2010; Eggermont et al., 2010).

### **2.3. La velocidad escogida al caminar impone un efecto significativo en el patrón de marcha del grupo GC y refleja adaptaciones diferentes en los grupos de DCL y EAL**

Con este objetivo hemos estudiado si las diferencias cinemáticas encontradas en las cohortes de pacientes diagnosticados de DCL y EAL se deben al enlentecimiento de marcha observado, o si el hecho de sufrir un declive cognitivo modifica el patrón de movimientos per se, es decir, que no se relacionan exclusivamente con el descenso de la velocidad.

Nuestros resultados muestran un efecto importante de la velocidad normalizada de marcha en las variables cinemáticas articulares (Figura 22B). En concreto, los sujetos del grupo GC amplían los rangos sagitales de pelvis, cadera y tobillo a velocidades mayores, sin modificar algunos parámetros como la dorsiflexión en el contacto inicial y parámetros de rotación y abducción de la cadera en apoyo. Es decir, el movimiento de los diferentes segmentos corporales necesita adaptarse en su mayoría mientras otros permanecen estables quizá como factores fijos para la estabilización intersegmentaria o parte de comandos neurales no dependientes de la velocidad. Nuestros resultados concuerdan con los de estudios previos que han evidenciado que la coordinación del movimiento intersegmentario durante la marcha experimenta cambios relacionados con el aumento de la velocidad en adultos mayores respecto a adultos más jóvenes. Estos cambios se caracterizados por una restricción de los movimientos angulares y rangos articulares, con una particular asociación entre la coordinación de movimientos de la pierna y el pie, (Dewolf, Meurisse, Schepens, & Willems, 2019). Por otro lado, se ha descrito que los adultos de mayor edad parecen tener dificultades para realizar adaptaciones en la cinemática pélvica y del tronco a diferentes velocidades, exhibiendo un patrón más rígido, mientras que los adultos más jóvenes parecen exhibir un comportamiento más flexible y adaptable (Gimmon et al., 2015).

Estudios previos han asociado la limitación de la extensión de cadera y la reducción del movimiento de flexión plantar del tobillo durante la marcha con el proceso de envejecimiento, aunque estos resultados no parecen haber sido explicados exclusivamente debido a la edad, interpretándose como un factor coadyuvante la disminución de la velocidad de marcha (Kim & Kim, 2014; Boyer, Johnson, Banks, Jewell, & Hafer, 2017). Estas observaciones son parcialmente coincidentes con las expuestas en la presente tesis. Por ejemplo, el efecto de la edad según el modelo lineal mixto que incluyó la velocidad de marcha (Figura 22A), fue significativo únicamente en la variable de la flexión de la rodilla en el despegue contralateral, aunque provocó un desplazamiento de las medias de algunas variables cinemáticas distales, relacionadas con la posición articular del tobillo. Pese a que no se mostraron dependientes de la edad, estos cambios de la coordinación intersegmentaria parecen haberse descrito previamente ante el aumento de la velocidad en adultos mayores (Dewolf, Ivanenko, Zelik, Lacquaniti, & Willems, 2018). Concluimos pues que andar a distinta velocidad de marcha produce una cantidad de alteraciones del patrón cinemático mucho mayor que el aumento de la edad.

El efecto del declive cognitivo sobre las configuraciones cinemáticas al cambiar la velocidad fue significativo en algunas variables cinemáticas articulares de los grupos DCL y EAL (Figura 22C-H). En concreto, el efecto de la condición de DCL, aislado del efecto de la velocidad de marcha escogida espontáneamente por el sujeto al caminar, produjo cambios significativos en algunas variables cinemáticas de la rodilla. Por otro lado, el efecto de la interacción de la condición DCL y el aumento de velocidad de marcha produjo cambios en las mismas variables de la rodilla y, además, produjo cambios significativos del ángulo de progresión del pie durante la marcha, lo que puede significar que el efecto del aumento de la

velocidad parece maximizar o potenciar la alteración propia en los sujetos que padecen DCL, es decir, que, a velocidades de marcha más bajas, estas diferencias son menos notables. Nuestros resultados demuestran que el aumento de velocidad no produce esta alteración en los movimientos distales en sujetos control GC ni se suma al efecto de la edad, pudiendo definirse entonces como propia de la condición de DCL.

Por otra parte, el efecto del declive cognitivo asociado a la EAL en las configuraciones cinemáticas articulares al cambiar de velocidad fue significativo en un gran número de variables proximales de la pelvis y la cadera, como la media del balanceo pélvico y el rango de balanceo pélvico, así como de la media de la abducción de la cadera en el 1º doble apoyo y el apoyo unipodal. La condición EAL también tuvo efecto significativo en cambios de los valores de la máxima flexión de la rodilla y del tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla durante el ciclo de marcha. Las variables anteriores mantuvieron su efecto ante la interacción con la velocidad de marcha, especialmente en el caso del tiempo para el valor pico de la flexión de la rodilla, con lo que estas variables podrían magnificar su diferencia en EAL respecto a sujetos control GC ante el incremento de la velocidad de desplazamiento. Dichas alteraciones serían más evidentes en EAL respecto a sujetos control a velocidades de marchas normalizadas tendentes a 0 1/s. Cabe destacar que el número de variables alteradas al aumentar la velocidad en el grupo EAL es superior al del grupo DCL, y que la interacción de la velocidad aumenta la alteración de parámetros proximales de cadera y pelvis en el caso de la EAL, mientras que, parámetros de la rodilla y especialmente del pie, distinguen a pacientes con DCL. De hecho, las diferencias entre los grupos de pacientes DCL y EAL son significativas en los cambios de las variables media de balanceo pélvico, dorsiflexión en el contacto inicial y media del ángulo de progresión del pie durante el apoyo (Figura 22G y H).

La alteración de la velocidad de marcha es la variable principal más estudiada en la literatura en el DCL, la EA y en otras demencias, debido posiblemente a su sencilla interpretación y medición (Kikkert et al., 2017; Peel et al., 2018). La velocidad de marcha es un factor influyente en la caracterización de pacientes con DCL o en riesgo de desarrollar demencia, tanto tipo EA como no asociada a EA en la literatura actual (Grande et al., 2019). Según nuestros resultados, el efecto de la velocidad y del declive cognitivo en la realización de la marcha de las cohortes de DCL y EAL de la presente tesis se relacionan con diferentes patrones de adaptación cinemática, con lo que la reducción de la velocidad de marcha podría ser el reflejo de diferentes estrategias empleadas para permitir el desplazamiento de forma eficaz. Estos resultados tienen un fundamento estructural descrito previamente. Se ha investigado recientemente que la velocidad de la marcha se correlaciona con un cambio del volumen de sustancia gris de áreas implicadas en el control motor de pacientes diagnosticados de DCL, siendo éstas influidas por el perfil de deterioro neurocognitivo (Allali et al., 2019). En concreto, la velocidad espontánea de marcha se relaciona con el volumen de la sustancia gris del córtex frontal izquierdo en pacientes con DCL amnésico, y de los ganglios basales (núcleo caudado bilateral y putamen izquierdo) en pacientes con DCL no amnésico. Sin embargo, la velocidad rápida de marcha se correlaciona con cambios en el núcleo caudado bilateral y el cerebelo derecho en DCL no amnésico, mientras que no se correlaciona con el volumen de sustancia gris de ningún área cerebral en DCL amnésico. Estos resultados pueden ser de gran interés, ya que parecen relacionar cambios neurobiológicos subyacentes a las alteraciones cinemáticas del control de la marcha, y cómo la velocidad escogida de manera espontánea al caminar podría ser el reflejo adaptativo o compensatorio del déficit neurocognitivo. A tenor de los resultados de esta tesis, sería de gran interés realizar estudios de seguimiento que puedan

analizar de forma específica la relación entre volumetría cerebral y los parámetros extraídos del AIM a diferentes velocidades de marcha ante distintos grados de alteración cognitiva.

Los resultados de esta tesis no pueden aislar el efecto del declive cognitivo de otros factores que también se han asociado previamente al enlentecimiento de la marcha y que podrían hallarse presentes en nuestra cohorte, como el bajo nivel educativo de los participantes o los bajos niveles de actividad física (Welmer, Kareholt, Rydwick, Angleman, & Wang, 2013; Willey et al., 2017). Creemos que esta limitación refleja realmente el ámbito clínico, que ha sido el campo de actuación de esta tesis, y donde todos estos factores no podrían ser aislados. Los mecanismos subyacentes que afectan la cognición y la marcha no son completamente comprendidos en la actualidad, siendo complicado identificar de manera aislada una causa única implicada en la disfunción de ambas (Grande et al., 2019). Sin embargo, creemos que los resultados de nuestro trabajo apoyan la evaluación de la marcha, y en especial de los cambios asociados con la velocidad del desplazamiento, para proveer un conocimiento mayor del proceso del envejecimiento y del declive cognitivo en su evolución hacia la demencia.

#### **2.4. La complejidad de las series temporales cinemáticas articulares de marcha, medidas en términos de sus propiedades de permutación de entropía (PE) e Irreversibilidad (IRR), tienen una fuerte relación con la velocidad escogida por el sujeto al caminar, experimenta cambios en fases tempranas de deterioro cognitivo, y permite clasificar a los grupos de pacientes de DCL y EAL**

Una de las ventajas de los resultados generados por el AIM es que pueden ser estudiados en forma de series temporales, lo que permite analizar la relación de todos los fenómenos medidos durante el transcurso de los ciclos



de la marcha. Estos eventos secuenciados permiten elaborar un patrón característico y reproducible en cada sujeto, con una capacidad suficiente como para determinar cambios asociados a diferentes patologías (Perry J., 2010). Por lo tanto, las mediciones provistas por el AIM son una fuente extensa de datos que reflejan un output relativo al control motor, y que pueden ser tratadas como una señal biológica asociada a la capacidad de movimiento del sujeto evaluado (Vienne, Barrois, Buffat, Ricard, & Vidal, 2017). Estas señales pueden ser estudiadas con herramientas que miden la complejidad y estiman el grado de orden y de previsibilidad del sistema de marcha, y que ya han demostrado ser de gran interés para caracterizar las alteraciones patológicas de movimiento de forma no invasiva por nuestro grupo de investigación (Pulido-Valdeolivas et al., 2018).

Los cambios en las configuraciones cinemáticas asociados al envejecimiento fisiológico y los producidos por la carga patológica del DCL y la EA pueden representar distintas estrategias (satisfactorias o fallidas), relativas a la adaptación estructural y funcional cerebral, con manifestaciones biológicas sensibles a cambios en sus propiedades de entropía. En el DCL y la EA, la obtención de mediciones relativas a la complejidad de señales biológicas supone un cuerpo de evidencia muy importante en la actualidad para la identificación diagnóstica y caracterización de estas enfermedades. Por ejemplo, medidas de entropía de señales provenientes de electroencefalografía en estado de reposo, parecen haber reflejado una diferencia significativa de conexiones entre sujetos control, sujetos con DCL y con EAL, proponiéndose como un posible indicador para el diagnóstico precoz de la EA (Josefsson, Ibanez, Parra, & Escudero, 2019). Así mismo, la Resonancia Magnética Funcional medida también en estado de reposo, parece haber mostrado una correlación negativa entre la actividad local cerebral de diferentes áreas y la conectividad cerebral,

con un aumento de la entropía de la actividad del giro temporal medial y del giro precentral en pacientes con EA comparado con sujetos control (Wang, B. et al., 2017; Xue, Guo, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2018). Los estudios realizados en análisis de complejidad de series temporales cinemáticas de marcha en DCL y EA son muy limitados, aunque se ha señalado que la investigación de señales biológicas relacionadas con la marcha plantean un abordaje muy interesante para descubrir meta-indicadores para la detección temprana y la monitorización de patología neurológica, argumentándose que el conjunto de diferentes medidas de complejidad para el análisis de series temporales de marcha podrían tener un ámbito de aplicación significativamente más amplio, desde el diagnóstico y la detección precoz del cambio fisiológico, hasta aplicaciones biométricas (Gavrishchaka et al., 2015).

En nuestro estudio, las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas han caracterizado los posibles cambios del control motor de la marcha con atención plena de pacientes con distinto grado de declive cognitivo. Para ello, se ha medido la PE y la IRR a través de patrones de permutación, y se ha estudiado el efecto de variables clínicas fundamentales sobre dichas mediciones, como son la edad, el grado de declive cognitivo y la velocidad de marcha.

La edad de los sujetos del grupo control GC no ha tenido un efecto destacado en sus medidas de complejidad de las series cinemáticas articulares en nuestro estudio, y tan sólo la IRR de algunas variables aisladas sufrieron cambios, con un tamaño del efecto pequeño (Figura 28A). Algunas investigaciones han intentado caracterizar el grado de entropía de los rangos de movimiento articulares con el objetivo de descubrir el grado de certeza empleado por el sistema neuromuscular en la selección

precisa de movimientos a diferentes edades. El trabajo realizado por Kurz y Stergiou (Kurz & Stergiou, 2003), estudió a dos grupos de voluntarios control a diferentes edades en tapiz rodante a velocidad espontánea, y midió los rangos cinemáticos articulares y extrayéndolos cuantitativamente. Los autores concluyeron que el grupo de mayor edad exhibió un menor grado de certeza al seleccionar los rangos de movimiento, especialmente en las articulaciones de la cadera y la rodilla, debido probablemente a estrategias para asegurar la estabilidad durante la marcha por parte del sistema neuromuscular de sujetos de edad más avanzada. Cabe destacar que los rangos de movimiento son un aspecto de moderado interés cuando se evalúa una serie temporal cinemática, ya que puede estar fuertemente ligado a factores como la velocidad de marcha y subsumido bajo otros parámetros más importantes del control motor. La tipología de evaluación, las herramientas de medición angular y la selección de la metodología para evaluar la entropía, hacen difícil comparar dichos resultados con los expuestos en la presente tesis. Por ejemplo, el tapiz rodante permite realizar mediciones prolongadas e ininterrumpidas en el tiempo, pero se conoce que tiene un efecto sobre las mediciones de complejidad de señales cinemáticas, específicamente en acelerometría, posiblemente debido a una adaptación diferente del control motor frente a la marcha en pasarela fija (o suelo estable). En concreto, parece que estas variaciones se incrementaron en grupos de mayor edad mediante una desaceleración vertical del centro de gravedad durante la marcha (Bizovska et al., 2018). Por otro lado, los cambios de entropía relacionados con la edad, especialmente en adultos por encima de 70 años, han demostrado diferencias significativas en sujetos con una mayor alteración de sus funciones físicas cuando se han realizado pruebas de movimiento más desafiantes, o cuando se han realizado mediciones durante un tiempo de medición muy prolongado (Shengyun et al., 2016). Las características

de la medición de marcha de la presente tesis, y la exhaustiva evaluación de los sujetos de nuestro grupo de control, pueden haber influido en que la edad no haya implicado un cambio significativo de las medidas de complejidad. Puede ser interesante realizar diseños futuros que incluyan una muestra de mayor edad y clasificar su capacidad de movimiento en base a escalas de categorización de la función física para hallar posibles relaciones con los cambios en las medidas de complejidad de marcha, especialmente en casos en riesgo de sufrir caídas o discapacidad (Ihlen, Weiss, Bourke, Helbostad, & Hausdorff, 2016).

Por otro lado, el aumento de la velocidad de marcha si ha tenido un fuerte efecto sobre la PE y la IRR de nuestras series temporales cinemáticas articulares (Figuras 27A y B, y Figura 28B para más detalles). Aunque el impacto del aumento de la velocidad no ha sido exactamente el mismo en las dos mediciones de complejidad usadas en esta tesis, es cierto que una gran cantidad de rangos articulares han experimentado cambios complejidad ante su incremento. Los cambios observados en PE y IRR en nuestros resultados reflejan cambios propios de un patrón más reproducible y menos variable.

El efecto del aumento de la velocidad de marcha en el control motor de personas sanas ha sido investigado en algunos trabajos recientes. Se ha sugerido que, dentro de un rango de entre 0,5 a 1,4 m/s, una velocidad de marcha más baja resulta en una menor calidad del patrón de movimientos, con una mayor desviación estándar y una mayor simetría de los parámetros entre lados (derecho e izquierdo), con dinámicas más regulares y un patrón más estable y con repercusión en el equilibrio de sujetos que han sufrido historial de caídas (Huijben, van Schooten, van Dieen, & Pijnappels, 2018). Estos resultados son consistentes con los obtenidos por nuestro modelo lineal

mixto en nuestro grupo control, ya que en nuestras cohortes el aumento de la velocidad de marcha tuvo un efecto significativo sobre la reducción de la entropía de prácticamente todas las variables estudiadas, es decir, el patrón de marcha se vuelve más predecible, lo que puede relacionarse con un comando neural más restringido y estricto (Harbourne & Stergiou, 2009). Otro estudio reciente realizado con tapiz rodante en personas sanas de diferentes edades, ha pretendido investigar el efecto de la velocidad de marcha en medidas de complejidad de señales cinemáticas obtenidas de acelerometría situada en la región del tronco y el pie (Craig, Bruetsch, & Huisinga, 2018). En este experimento, se sometió a los sujetos a diferentes velocidades prefijadas de marcha, y se compararon los resultados en adultos de diferentes edades con y sin historial de caídas. Aunque observaron diferencias relativas a la edad, demostraron que la alteración de la velocidad de marcha en un rango del 80% al 120% de su velocidad preferida al caminar, impuso un patrón de movimiento más regular en todos los participantes. Además, describieron des-coordinación entre el tronco y el pie en los sujetos de mayor edad cuando éstos tenían un historial de caída, con lo que concluyeron que la coordinación proximodistal entre la pelvis y el pie puede jugar un papel muy importante en la inestabilidad de marcha. Estas diferencias proximodistales han sido características de los grupos de pacientes de esta tesis, pudiendo representar esquemas adaptativos del sistema de marcha ante la perturbación del movimiento o la demanda de equilibrio. Aunque existen diferencias entre el diseño de nuestro trabajo frente a los estudios en tapiz rodante citados (Craig et al., 2018; Huijben et al., 2018), sería de gran interés plantear en proyectos futuros el uso de las medidas de complejidad de estas variables concretas ante diferentes velocidades de marcha en nuestro laboratorio.

En cuanto al efecto del declive cognitivo en las medidas de complejidad del patrón de marcha, los resultados de esta tesis demuestran cambios interesantes en el patrón de marcha de los grupos DCL y EAL (Figura 28C-F). Algunos de estos cambios fueron compartidos por ambos grupos, como la medida de IRR del balanceo pélvico, que se redujo en ambos grupos, especialmente en aquellos pacientes que tuvieron una velocidad preferida de marcha más lenta. Otros cambios, preferentemente de movimientos distales de la extremidad, fueron asociados a un menor declive cognitivo, mientras que los pacientes con EAL (caracterizados por un declive cognitivo mayor), mostraron una reducción de la complejidad de movimientos de articulaciones proximales, como la cadera, y fueron aún más marcadas en pacientes con marchas más lentas. Estas diferencias de las medidas de complejidad de las series cinemáticas articulares han podido distinguir moderadamente bien a los grupos con DCL y EAL de los sujetos control, según han mostrado las tareas de clasificación mediante Random Forest. Además, estos patrones pudieron clasificar relativamente bien a los pacientes de los grupos DCL y EAL, que pudieron ser por tanto diferenciados, aunque esta clasificación tuvo un porcentaje de acierto menor frente a la diferenciación de sujetos control. Esta capacidad clasificatoria mejora al incluir la velocidad normalizada escogida por el sujeto de manera libre al caminar (Tabla 24).

Los resultados de esta tesis reflejan que la complejidad de las señales biológicas extraídas de las series temporales cinemáticas articulares de marcha muestran cambios incluso en fases tempranas de deterioro cognitivo, siendo sensibles a los cambios en distintos grados de alteración cognitiva y permitiendo distinguir pacientes con DCL y EAL.

En un estudio reciente (Ahmadi et al., 2018) se emplearon diferentes señales de acelerometría para determinar diferencias ante distintas situaciones de marcha en grupos de sujetos sanos de distintas edades, demostrando que la entropía de dichas señales aumentó durante una tarea cognitiva concurrente, especialmente en los desplazamientos mediolaterales del centro de presiones en los sujetos de mayor edad. Estas diferencias cognitivo-motoras, también se han puesto de manifiesto en el control postural de adultos mayores control ante la medición de señales estabilométricas durante distintas tareas cognitivas, evidenciando que la demanda cognitiva produce un aumento de la complejidad de las oscilaciones posturales (Potvin-Desrochers, Richer, & Lajoie, 2017).

Pese a que el movimiento y la cognición pueden ser asociados en sujetos control en base a ciertas medidas de complejidad, hay muy pocos estudios sobre esto en la literatura en pacientes con deterioro cognitivo. El único estudio similar al nuestro a este respecto analizó diferentes medidas relativas a la acelerometría de marcha en grupos de ancianos categorizados por su estado cognitivo, entre las que se incluyeron distintas cuantificaciones de entropía (Kikkert et al., 2017). Los autores concluyen que las mediciones relacionadas con la regularidad, la velocidad, la predictibilidad y la estabilidad de las señales de acelerometría del tronco fueron de gran importancia para caracterizar los grupos de pacientes geriátricos con un elevado poder discriminativo respecto de adultos mayores sanos, pero no fueron capaces de discriminar entre pacientes geriátricos con y sin alteración cognitiva, ni siquiera ante tareas concurrentes cognitivo-motoras (con una capacidad discriminativa de entre el 38% al 48%). Cabe destacar que estos resultados pudieron deberse a una edad significativamente mayor de sus grupos de pacientes geriátricos respecto a su grupo de control, y a un efecto "suelo" que pudo impedir encontrar

diferencias en el grupo de declive cognitivo más allá de las asociadas a la carga de comorbilidad. Por lo tanto, argumentan que pueden existir diferentes umbrales que impedirían la identificación de declive cognitivo exclusivamente a través de la evaluación de marcha, siendo más efectiva a edades iniciales del declive cognitivo. También abogan por usar medidas más específicas, ya que la evaluación de marcha fue únicamente obtenida por el desplazamiento global de un único dispositivo colocado en la región lumbar.

Otra de las contribuciones destacadas de esta tesis, es el estudio de la correlación entre las medidas de PE e IRR de las series temporales cinemáticas articulares (Figuras 29 y 30). A este respecto, ambas medidas pueden añadir una información útil diferente en la medición del movimiento, especialmente al comparar entre diferentes sujetos. Estos resultados se sustentan debido a que la correlación intra-sujeto fue mayor, pero fue menos clara al comparar la marcha de distintos participantes. Además, en nuestros resultados, la suma de la PE y la IRR mejoró la tarea de clasificación del Random Forest, tanto al comparar los grupos de pacientes con el grupo de control, como al comparar entre ambos grupos de declive cognitivo. Esto implica que la IRR y la PE muestran información diferente al comparar dos sujetos distintos, y dependen de la serie temporal cinemática articular y del grupo de pacientes estudiados. La PE y la IRR, han ayudado a entender mejor el proceso de adaptación o alteración ocurrido en la marcha en los pacientes con deterioro cognitivo de esta tesis, y, al no existir datos similares en la literatura consultada, creemos que pueden ser medidas muy interesantes que complementen el estudio y la identificación de señales biológicas basadas en el análisis de la marcha en futuras investigaciones.



Tal y como se ha mostrado, y basándonos en términos de complejidad, los resultados de esta tesis podrían ser interpretados de dos formas: a) bien los pacientes con declive cognitivo utilizan un patrón cinemático distinto, que es sujeto a modificación por la velocidad de marcha preferida de desplazamiento, o b): los pacientes que caminan con mayor lentitud de marcha padecen una mayor alteración de su capacidad motora. Por lo tanto, la discriminación de grupos de pacientes en base a las medidas de complejidad de las series temporales cinemáticas articulares es un hallazgo con un significado biológico importante. Pese a que los hallazgos reflejados no son suficientes para permitir sustentar el desarrollo de un abordaje diagnóstico adicional del declive cognitivo, sí que ha permitido estudiar la adaptación de marcha en situaciones leves de dicho deterioro. La presencia de alteraciones motoras en fases tempranas o leves de deterioro cognitivo, y la comprensión de su fundamento biológico, es relevante para interpretar los cambios acaecidos en fases posteriores del trastorno. Esta perspectiva es apoyada por los resultados mostrados, especialmente por las tareas de clasificación mediante Random Forest, pero no en grado suficiente como para integrar el uso de variables de complejidad de marcha como una herramienta diagnóstica ante la sospecha de un deterioro cognitivo de forma aislada. Investigaciones futuras deberían estar encaminadas a implementar medidas de complejidad de marcha mediante AIM junto a estrategias de análisis multi-factoriales que incluyan el estudio de otros biomarcadores o señales biológicas durante un período de seguimiento suficiente para encontrar potenciales relaciones causales para identificar de forma precisa el deterioro cognitivo en el DCL y en la progresión hacia fases iniciales de demencia.

## **2.5. Los sujetos con declive cognitivo pueden ser distinguidos de los sujetos control en base a los conjuntos o configuraciones de parámetros espaciotemporales y cinemáticos que utilizan preferiblemente para mantener sus ciclos de marcha objetivados por Random Forest**

Nuestros resultados demuestran que los modelos de Random Forest empleados en las tareas de clasificación permiten distinguir moderadamente bien a los sujetos control de todo el conjunto de los participantes con declive cognitivo, en base a los conjuntos o configuraciones de parámetros de marcha que utilizan preferentemente para mantener el ciclo de marcha. Esta distinción es más eficaz cuando se aumenta el número de variables cinemáticas y espaciotemporales incluidas en el modelo ( $mtry=56$  con selección de variables,  $AUC=0,865$  de la curva ROC, ver Figura 32-a). Esta capacidad clasificatoria basada exclusivamente es original de la presente tesis, y complementa las obtenidas en otros estudios clasificatorios o diagnósticos basados en biomarcadores novedales en declive cognitivo (Martinez-Murcia et al., 2018; Nakamura, A. et al., 2018; Stonnington et al., 2018). Cabe destacar que el poder discriminatorio de los Random Forests se mantuvo cuando se comparó al GC con los grupos DCL (Figura 33-a,  $AUC=0,883$ ) y EAL (Figura 34-a,  $AUC=0,817$ ). En cuanto a los conjuntos de parámetros cinemáticos articulares más importantes escogidos por el modelo, el parámetro articular relativo al ángulo de progresión del pie ha sido de nuevo muy relevante en la clasificación del DCL versus GC, seguido de variables sagitales de la rodilla y del tobillo. Sin embargo, el cambio de la posición horizontal del pie al caminar no es importante en la distinción de los grupos GC y EAL, donde ciertos parámetros sagitales de la cadera cobran más valor. Estas características no han sido previamente descritas en la literatura consultada y son coherentes con los resultados presentados en los apartados previos de la discusión, obtenidos mediante otros procedimientos de análisis. Por otro lado, los modelos de Random

Forest tienen una menor capacidad en la diferenciación del DCL y la EAL (AUC= 0,749, ver Figura 35-a).

Estos resultados son novedosos en cuanto a que apuntan a diferencias en el manejo de conjuntos de movimientos articulares entre los tres grupos. Otros estudios previos, y nuestros propios resultados obtenidos con otros métodos estadísticos, apuntan a la búsqueda de marcadores individuales. (Maquet et al., 2010; Allali et al., 2016; Choi, J. et al., 2019).

Los resultados presentados en las curvas de regresión parcial (Figuras 32-34) nos indican que dentro de esa configuración particular de parámetros resuelta por el Random Forest para clasificar a los individuos de un grupo, alguno/s de esos parámetros tiene/n más peso, pero solo cuando está/n en esa configuración. Si se busca el peso de esos mismos parámetros en otras configuraciones halladas para la misma tarea clasificatoria (ej. GC vs EAL) pero con distinto número de  $mtry=$  (14 o 28, con o sin selección de variables), estos pueden tener un peso distinto, pues se conjuntan con parámetros diferentes, en otras configuraciones que también son útiles para clasificar, aunque tengan menos poder. Nosotros siempre hemos elegido la configuración que más poder predictivo tiene ( $mtry=$  56 con selección de variables). Así pues, no se deben tomar los resultados parciales de las curvas de regresión como indicadores individuales de las diferencias.

Las dificultades para clasificar a los pacientes del grupo DCL con respecto a los pacientes de EAL podrían explicarse por un estado particular del sistema motor, que en su plasticidad adaptativa a la lesión incipiente, prueba a usar estrategias múltiples (diversas configuraciones de movimientos), relacionadas principalmente con variaciones de los movimientos de tobillo y rodilla, que además resultan todas útiles para mantener la estructura cinemática del ciclo de marcha, aunque la estructura temporal se vea afectada en la velocidad. Sin embargo, la mayor potencia clasificatoria del Random Forest obtenida en el grupo EAL, nos indica que estos pacientes

que supuestamente tienen una mayor lesión neural, acaban teniendo que usar una menor variedad de configuraciones de movimientos útiles, y más relacionados con la pelvis y cadera, para mantener la estructura del ciclo, pese a que no lo consiguen en términos de su temporalidad.

## **2.6. Los sujetos GC, DCL y EAL pueden ser distinguidos mediante las configuraciones de variables espaciotemporales y cinemáticas que preferentemente utilizan para mantener la velocidad de marcha y la cadencia**

Esta cuestión se relaciona con una de las demandas más importantes de la marcha. Caminar obedece a un fin propositivo básico, el desplazamiento seguro y mantenido en un entorno determinado (Borges et al., 2018). Para ello, el sistema de marcha debe de decidir una serie de parámetros espaciales y temporales que se ajusten a las exigencias externas y establecer un plan motor en consonancia. Es fundamental conocer si la selección de los parámetros cinemáticos articulares, y por lo tanto el desplazamiento de los segmentos corporales, sufre ajustes diferentes en sujetos con y sin deterioro cognitivo. Los resultados de esta tesis demuestran que las estrategias cinemáticas articulares decididas en el mantenimiento de la velocidad y la cadencia de marcha difieren para los tres grupos estudiados. Por un lado, el conjunto de parámetros más importantes seleccionados por los sujetos control GC para modificar la velocidad normalizada de la marcha se relacionan con la flexión de la rodilla y de la cadera en varias fases del ciclo de marcha (ver Figura 36), parámetros parcialmente descritos en estudios previos publicados en tapiz rodante (Dewolf et al., 2019). Sin embargo, el mantenimiento de la cadencia en el GC depende de configuraciones con menos parámetros participantes en las que se destacan parámetros relativos a la flexión máxima de la rodilla. Estas configuraciones detectadas por la herramienta clasificatoria Random

Forest de efectos mixtos para el control de la velocidad y la cadencia en el grupo control GC solo explica alrededor del 50% de la varianza. Esto indica que hay otro 50% de individuos que prefieren usar otras configuraciones, que también son útiles, y que puede haber otros factores implicados en el sistema que no se hayan tenido en cuenta en el modelo, como visuales, u otros.

En cuanto a las preferencias de configuración cinemática del grupo DCL para mantener la velocidad y la cadencia, nos volvemos a encontrar con el mismo aspecto mencionado en el capítulo anterior, y es que no hay una configuración de parámetros que pueda predecir la velocidad o la cadencia. De nuevo, esto puede indicar que estos pacientes, en su proceso adaptativo, y posiblemente incapaces de usar la/s configuración/es preferidas del GC, prueban con muchas y variadas configuraciones, que les resultan eficaces para mantener la estructura del ciclo, pero que afecta a su temporalidad. También sugiere que el mantenimiento de la velocidad y la cadencia puede hallarse determinado por otros factores no motores, que no han sido implementados en nuestro modelo de Random Forest.

Uno de los hallazgos más interesantes es que los pacientes del grupo EAL sí parecen preferir una configuración bastante rígida de movimientos articulares para mantener la velocidad, distinta de la usada por los otros dos grupos. Un 87% utiliza cambios en los movimientos sagitales de la cadera. Esto puede significar que la configuración adaptativa más útil y resiliente es bastante universal. En cambio, el mantenimiento de la cadencia no parece depender de una configuración de parámetros preferida, abundando en que su control es posiblemente dependiente de otros sistemas neurales. Estas diferencias manifiestan compensaciones adaptativas de los grupos con declive cognitivo y reflejan distintas estrategias funcionales en el control de la marcha entre los tres grupos ante la lesión neural, especialmente

en el caso de la EAL. Este reclutamiento de los parámetros articulares de marcha para adaptarse a las exigencias externas en los pacientes con mayor déficit cognitivo podrían estar implicadas en el control del equilibrio, y estar relacionadas con fenómenos de inestabilidad de marcha y riesgo de caída descritos previamente en la literatura en sujetos con EA (Lockhart, Kim, Kapur, & Jarrott, 2009; Montero-Odasso et al., 2012; Ansai et al., 2017; Osoba et al., 2019).

## **2.7. Los valores de los parámetros cinemáticos y espaciotemporales distintivos de cada grupo de pacientes no pueden predecir los valores de las puntuaciones en los test neuropsicológicos**

En esta tesis hemos presentado formas de poder distinguir a los pacientes de los grupos GC, DCL y EAL mediante parámetros distintivos de su marcha o mediante sus configuraciones de parámetros preferidos al andar o para mantener su velocidad y su cadencia. Estos pacientes estaban clasificados a priori por sus diagnósticos clínicos basados fundamentalmente (aunque no solo) en las puntuaciones de sus tests neuropsicológicos. Nuestros resultados de Random Forest nos indican que, sin embargo, nuestros parámetros de marcha clasificatorios no nos predicen, y a veces incluso confunden, la puntuación de los tests. El significado de este resultado es complejo y señala a varios puntos de reflexión.

En primer lugar, los test neuropsicológicos de nuestro protocolo exploran dominios visuomotores, mnemónicos o del lenguaje, pero no de control de funciones ejecutivas, cuya base neural, ahora sabemos, podría estar más relacionada con los sistemas neurales que controlan la marcha.

En segundo lugar, las puntuaciones de estos tests son indicadores de funcionalidad cognitiva, que permiten clasificar al paciente clínicamente como más o menos funcional en su vida diaria. Pero no son, que se sepa, indicadores de daño cerebral. Diferentes trabajos destacan limitaciones

para asociar los resultados de estas evaluaciones neuropsicológicas como medida directa del daño cerebral en DCL y EA prodrómica (Sanchez-Benavides et al., 2014; Qiu, Jacobs, Messer, Salmon, & Feldman, 2019). Por eso, dentro de los grupos de pacientes, hay un % de varianza que no puede ser explicada por nuestros Random Forests a la hora de clasificarlos según sus configuraciones. Podría ser que un paciente con más daño cerebral ande "peor" pero tenga más resiliencia cognitiva, y viceversa. Entonces cabe hipotetizar que el análisis de marcha si pudiera ser un mejor indicador de daño cerebral, y además bastante más precoz que los cambios en puntuaciones de los tests, como se desprende del hecho de que el grupo DCL ya tiene cambios cinemáticos característicos que difieren de la normalidad. Las medidas provistas por el AIM son un output del sistema motor, sensibles al cambio adaptativo del sistema a la lesión neural, tal y como hemos demostrado previamente en enfermedades del SNC, tanto adquiridas (Zanin et al., 2018) como neurodegenerativas (González-Suárez et al., 2016; Pulido-Valdeolivas et al., 2018).

Quizá en un estudio más avanzado, y con mayores recursos podríamos tratar de correlacionar estos cambios con alteraciones, por ejemplo, en las pruebas de imagen o funcionalidad cerebral.

En tercer lugar, la complejidad de la sensibilidad y la precisión de la medida de los tests neuropsicológicos (muchas veces indicada por un SI o un NO) es varios órdenes de magnitud menor que en el análisis de marcha, en el que se obtienen multitud de datos a 200 Hz.

La revisión de la literatura científica refleja dificultades para correlacionar las medidas de test neuropsicológicos concretos con las relativas a la evaluación de marcha, especialmente en pacientes con EA (Morris, R. et al., 2016). La capacidad cognitiva global medida a través del MMSE en sus diferentes versiones de administración y puntuación, han mostrado algunas relaciones interesantes con parámetros concretos de marcha,

especialmente con la reducción de la velocidad al caminar (Alfaro-Acha et al., 2007; Choi, S. H. et al., 2014; Kikkert et al., 2017). Sin embargo, estas asociaciones puntuales no están basadas en modelos holísticos cinemáticos, sino en parámetros aislados (puede consultarse la Tabla 1 del material Suplementario para más detalles sobre todos los estudios revisados para la presente tesis). Una de los dominios cognitivos asociados con más fuerza en el trastorno de marcha es el referente a las funciones ejecutivas superiores (Sheridan et al., 2003; Ble et al., 2005; Yogev-Seligmann et al., 2008; McGough et al., 2011; Holtzer et al., 2012). La batería de pruebas seleccionadas para el screening cognitivo funcional de los pacientes de nuestra muestra ha implementado algunos test para la evaluación de las funciones ejecutivas. El test del dibujo Reloj (Vyhnalek et al., 2017) o la figura compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1941b), miden la capacidad de estas funciones, pero no de manera selectiva, ya que evalúan a la par las capacidades visuoconstructivas. Puede, a partir de nuestros resultados, considerarse de interés introducir escalas directas y precisas de funciones ejecutivas para poder establecer posibles relaciones con la metodología aplicada en esta tesis en futuras investigaciones, aunque no debemos olvidar que la afectación de marcha relacionada con alteraciones disejecutivas se ha relacionado especialmente en variantes de demencias neurodegenerativas concretas como la demencia frontotemporal (Moon et al., 2016; Rucco et al., 2017).

## **2.8. Propuesta de modelo de la alteración de la marcha en el DCL y la EAL.**

Los resultados de la presente tesis, en consonancia con el conocimiento previo, permiten plantear el esquema sobre las alteraciones de marcha en el DCL y la EAL propuesto en la Figura 39. La afectación de la lesión en el sistema nervioso central produce las siguientes manifestaciones en la ejecución de la marcha con atención plena de los pacientes de

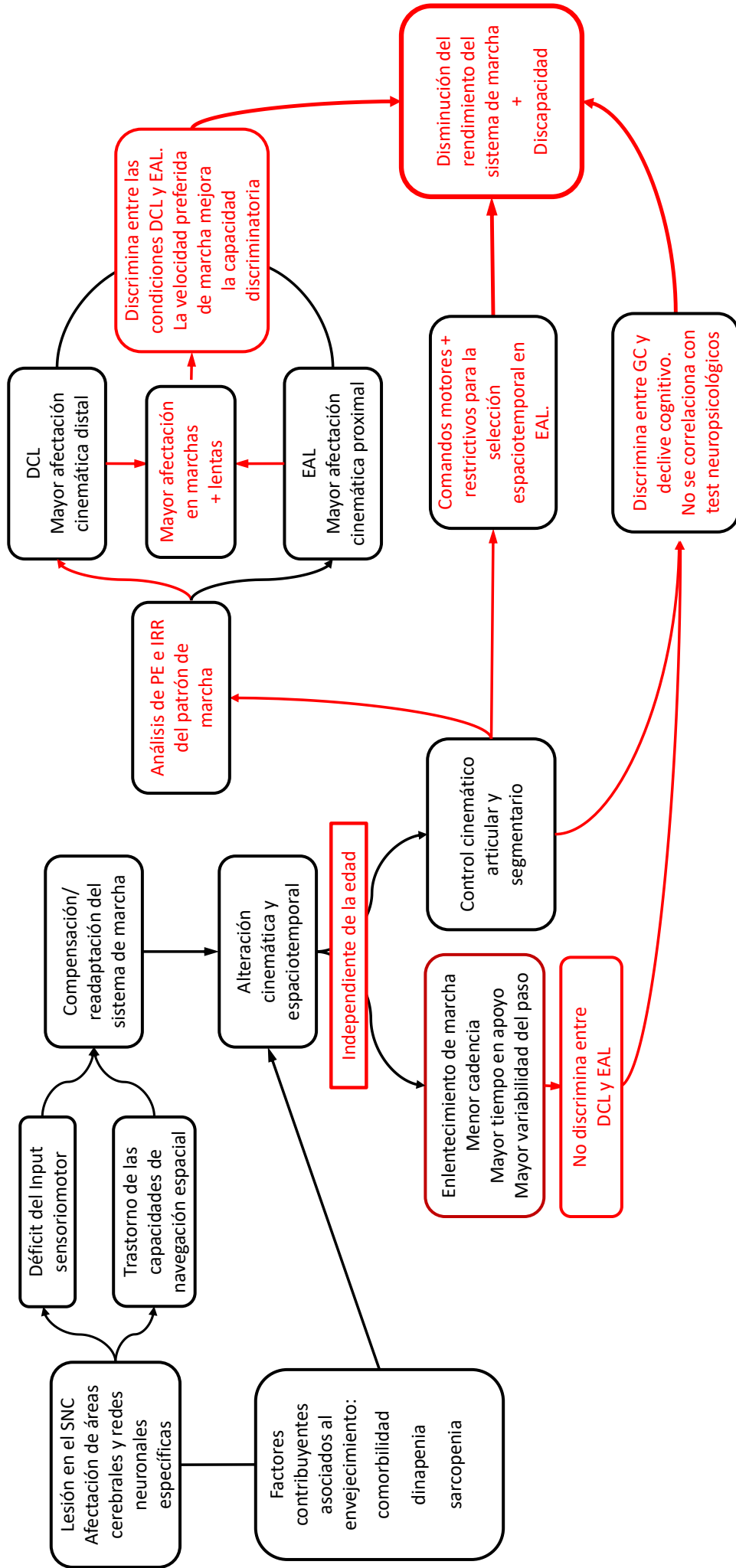


DCL y EAL: entrecimiento de marcha y acortamiento del paso con reducción del tiempo en oscilación, mayor variabilidad de los parámetros espaciotemporales de marcha en posible relación con adaptaciones para conservar el equilibrio o con alteraciones relativas a las capacidades de navegación espacial si la marcha se ejecutara a una velocidad más elevada. Estos cambios inherentes a la enfermedad modifican el patrón de marcha mediante una re-adaptación para mantener la acción propositiva del desplazamiento que influye en un cambio cinemático más estricto en los pacientes con EAL. Este modelo de afectación de la marcha no está influido por la edad, pero sí por el grado de afectación cognitiva y por la velocidad de marcha preferida por el sujeto al caminar. Tampoco se asocia a los resultados de las pruebas neuropsicológicas empleadas en la evaluación de dominios cognitivos aislados

En el caso del DCL, donde existe un déficit cognitivo menor, las adaptaciones se producen en relación a parámetros distales de la extremidad, como la reducción del rango total de flexión de rodilla y el retraso del pico flexor de rodilla durante el ciclo. Además, la posición del pie en el suelo reduce su ángulo de progresión entre ciclos, lo que puede estar relacionado con estrategias maladaptativas de la progresión de la carga en el suelo durante el avance del centro de gravedad y permite diferenciar a la condición DCL de los sujetos del GC. Por otro lado, los cambios cinemáticos relacionados con la condición de EAL afectan a un número mayor de parámetros, incluyendo un aumento del balanceo y de la oblicuidad pélvica, y un aumento de la flexión de cadera en el contacto inicial y la oscilación, con pérdida de extensión en el impulso. Las alteraciones de los movimientos de rodilla son muy similares a las de la condición DCL, pero se suma una menor flexión dorsal del tobillo durante el apoyo y una menor flexión dorsal en la fase de contacto inicial del talón. Esto significa que los pacientes con EAL demuestran una peor coordinación cinemática de movimientos

proximales y distales, con una recepción del impacto en el suelo que obliga a un mayor movimiento de excursión de cadera y pelvis, lo que puede hallarse en relación con una mayor tendencia al desequilibrio y un potencial riesgo de caídas. Estos resultados permiten distinguir con una gran probabilidad de acierto a los sujetos con declive cognitivo de los sujetos control sin afectación cognitiva, tanto en el caso del DCL como de la EAL. Sin embargo, estos parámetros no son tan eficaces en la discriminación entre el DCL y la EAL.

En esta tesis, se ha demostrado que los pacientes con declive cognitivo muestran cambios adaptativos diferentes al cambio de velocidad de marcha, con una disminución de la precisión y aumento de la complejidad de los movimientos distales (PE reducida en flexión de tobillo e IRR incrementada del ángulo de progresión del pie) en el caso de pacientes con DCL, o una menor complejidad de movimientos de articulaciones proximales (PE aumentada en flexión de la cadera y oblicuidad pélvica e IRR disminuida en flexión y rotación de cadera y flexión del antepié), en pacientes con EAL. Estas diferencias son especialmente notables en pacientes con velocidades de marcha más lentas. Esto implica que, a velocidades de marcha más elevadas, el control motor de los pacientes probablemente sufriría mayores cambios y perturbaciones del movimiento o de la estabilidad, y no son por lo tanto elegidas por el "sistema de marcha" como velocidades preferidas, lo que puede estar en consonancia con las dificultades impuestas por la lesión neurológica para adaptarse a las necesidades exigidas ante una marcha rápida forzada.



**Figura 39:** Modelo de alteración de la marcha en el DCL y la EAL. Se muestra el modelo propuesto de alteración de marcha en DCL y EAL. En color rojo se destacan las contribuciones originales de la presente tesis. Abv. DCL: Deterioro Cognitivo Leve; EAL: Enfermedad de Alzheimer Leve; GC: Grupo de Control; SNC: Sistema Nervioso Central.



## CONCLUSIONES

Al comienzo de esta tesis se plantearon cinco objetivos principales y las conclusiones sobre los resultados del estudio para cada uno de ellos se enuncian a continuación.

**Con respecto al Objetivo 1, “describir y comparar los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de la marcha del Grupo de Control (GC) y de los grupos de pacientes diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer Leve (EAL), mediante estadística univariante.”**, y tras estudiar los datos extraídos con análisis instrumental de marcha, concluimos que:

1. La marcha de los pacientes de los grupos DCL y EAL es más lenta que la de los sujetos del GC y presenta menor cadencia de paso. Los pacientes están más tiempo en apoyo y reducen el tiempo en oscilación, con una mayor variabilidad y dispersión en todos estos valores respecto al grupo de control. Sin embargo, estos valores no permiten distinguir, con este método, a pacientes que padecen DCL de pacientes con EAL.
2. Los pacientes DCL y EAL caminan con distinto rango de flexión de rodilla que los del grupo control, y con distintos valores en algunas variables distales referentes al movimiento de tobillo y pie. Son especialmente interesantes las diferencias de valor en rangos articulares implicados en la fase de impulso previa al despegue del pie y al movimiento de preparación para el apoyo del pie durante la fase de vuelo, fases críticas para el desplazamiento del peso y la preparación de toda la extremidad previo al impacto con el suelo. Este método tampoco permite diferenciar claramente los pacientes DCL de los EAL.
3. Con este método podemos definir que la mayor heterogeneidad y mayores diferencias interindividuales en los parámetros de

marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL, es el reflejo de una peor adaptación del patrón de marcha por parte de los sujetos con declive cognitivo.

**Con respecto al Objetivo 2, “estudiar el efecto de la edad en las diferencias observadas en los parámetros espaciotemporales y cinemáticos articulares de los grupos de pacientes con respecto al GC, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.”,**

y tras analizar los resultados concluimos que:

1. El aumento de edad no produce cambios significativos en ninguna de las variables cinemáticas estudiadas en ninguno de los grupos, y solo se asocia (sin significación estadística) a una disminución de variables distales relativas al rango de movimiento del tobillo en las fases de impulso y apoyo.
2. Nuestro análisis permite modelar el efecto de la edad en la comparación entre grupos, lo que no era posible con la comparación estadística univariante. Así, hemos confirmado que los pacientes del grupo DCL se distinguen del grupo control especialmente por cambios en los valores de variables relacionadas con los movimientos de rodilla y por la posición horizontal del pie en la marcha, mientras los pacientes del grupo EAL se distinguen por perturbaciones del movimiento pélvico y de cadera. Además, con este método SI se revela que los pacientes del grupo EAL exhiben un número mayor de alteraciones de parámetros articulares respecto al grupo de control, sugiriendo que una peor funcionalidad cognitiva se asocia a una mayor alteración de la configuración cinemática de la marcha.

**Con respecto al Objetivo 3, “estudiar el efecto que el aumento de la velocidad de marcha produce en los parámetros cinemáticos articulares de los sujetos del GC y analizar las diferencias entre este efecto y el producido en pacientes con DCL y EAL, mediante modelos lineales mixtos y aproximación bayesiana.”**, y tras analizar los resultados, concluimos que:

1. Los sujetos del grupo control aumentan específicamente los rangos de todos los movimientos articulares sagitales (flexo-extensión) y los valores pico de extensión articular de cadera y tobillo durante la fase de impulso para aumentar la velocidad de marcha.
2. El cambio en velocidad de marcha también impone cambios en las variables cinemáticas de los pacientes de los grupos DCL y EAL, pero estos son distintos de los impuestos en el GC, y también son diferentes entre sí. Los pacientes del grupo DCL recurren a cambios en los rangos de movimiento de flexoextensión de la rodilla y en la cinemática horizontal de la posición del pie, mientras los pacientes del grupo EAL recurren a cambios significativos de los rangos de movimiento proximales relativos a la pelvis y la cadera. Estas adaptaciones son más evidentes en los sujetos cuya velocidad preferida de marcha es más baja.

**Con respecto al Objetivo 4: “evaluar cambios en la complejidad de los movimientos de marcha en los grupos de pacientes DCL y EAL con respecto a los sujetos del GC mediante el análisis de la permutación de la entropía (PE) y la cantidad de irreversibilidad (IRR) de las series temporales cinemáticas articulares”**, y tras analizar los resultados, concluimos que:

1. La comparación mediante modelos lineales mixtos demuestra que el aumento de edad induce en el grupo control (GC) un aumento de la complejidad (mayor IRR) del movimiento rotacional de cadera y una disminución (menor IRR) del de abducción-

aducción del antepié. En los pacientes del grupo DCL la edad disminuye la precisión (menor PE) y aumenta la complejidad (mayor IRR) de la rotación del tobillo, lo que sugiere un cambio adaptativo en el comando neural del cerebro enfermo para fijar la articulación en aras de mejorar la estabilidad. En los pacientes del grupo EAL disminuye la precisión (mayor PE) y disminuye la complejidad (menor IRR) de las configuraciones de la pelvis y cadera, sugiriendo que los comandos neurales en ese cerebro enfermo se vuelven menos precisos en su intento de mantener la marcha.

2. Nuestro estudio con modelos lineales mixtos nos indica que el aumento en velocidad de marcha en los sujetos del grupo control GC impone aumentos de precisión (menor PE) y disminuciones de la complejidad (menor IRR) de todos los movimientos sagitales de marcha (exceptuando los de oblicuidad pélvica) lo que indica que el control motor es menos complejo, más estricto y predecible, y más estable.
3. Los pacientes DCL y EAL recurren a disminuciones en la complejidad del movimiento de balanceo pélvico para adaptarse al cambio de velocidad de marcha. Además, los pacientes con DCL intentan mantener la estabilidad del tobillo a costa de comandos neurales menos precisos (mayor PE) y menos complejos (menor IRR). Los pacientes con EAL, sin embargo, recurren a la modificación de los movimientos de la cadera, que se ejecutan con menor precisión y complejidad. Con frecuencia, el cambio en estos comandos neurales no es útil para caminar más deprisa.
4. Nuestro modelo de Random Forest puede predecir el grupo en el que se encuentran los pacientes en base a las medidas de complejidad IRR y precisión PE de las series temporales cinemáticas con distinta velocidad de marcha, en un 84,7% en la distinción



DCL vs GC, un 85,3% en la distinción EAL vs GC, y un 81,1% en la distinción DCL vs EAL.

Y, por último, **con respecto al Objetivo 5: “evaluar si los sujetos de los grupos GC, DCL y EAL pueden ser distinguidos por sus respectivas adaptaciones cinemáticas y espaciotemporales del ciclo de la marcha”**, y tras analizar los resultados concluimos que:

1. Los pacientes DCL y EAL pueden ser bien diferenciados de los sujetos control mediante nuestro modelo Random Forest en base a las variables del pie y la rodilla los primeros, y en base a las variables de la cadera los segundos. El modelo también puede distinguir entre los pacientes DCL y EAL, pero solo en base al aumento del valor de parámetro espaciotemporal “% de tiempo en apoyo bipodal”.
2. Los pacientes de los grupos DCL y EAL pueden ser distinguidos entre del grupo control, pero no entre ellos mediante Random Forest, en base a las estrategias cinemáticas o configuraciones (conjuntos) de parámetros que utilizan para el mantenimiento de la velocidad y la cadencia de la marcha. Los pacientes DCL usan una gran variedad de estrategias, distintas de las normales, lo que pudiendo reflejar aún cierta versatilidad en los mecanismos adaptativos de un cerebro levemente enfermo. Los pacientes con EAL, sin embargo, se limitan a estrategias que modifican parámetros de cadera, pudiendo reflejar en este caso un último recurso en un cerebro más afectado.
3. Las técnicas de Random Forest no pueden predecir los resultados de los test neuropsicológicos en base a los parámetros cinemáticos. Esto indica que el análisis de marcha es un marcador independiente del daño cerebral respecto a los test neuropsicológicos individuales relacionados con la funcionalidad cognitiva.



## BIBLIOGRAFÍA

- Abbott, R. D., White, L. R., Ross, G. W., Masaki, K. H., Curb, J. D., & Petrovitch, H. (2004). Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama*, 292(12), 1447-1453. doi:10.1001/jama.292.12.1447 [doi]
- Abellan van Kan, G., Rolland, Y., Andrieu, S., Bauer, J., Beauchet, O., Bonnefoy, M., . . . Vellas, B. (2009). Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an international academy on nutrition and aging (IANA) task force. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(10), 881-889.
- Abellan van Kan, G., Rolland, Y., Gillette-Guyonnet, S., Gardette, V., Annweiler, C., Beauchet, O., . . . Vellas, B. (2012). Gait speed, body composition, and dementia. the EPIDOS-toulouse cohort. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(4), 425-432. doi:10.1093/gerona/glr177 [doi]
- Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Beck, T. L., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2006). Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 63(12), 1763-1769. doi:63/12/1763 [pii]
- Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876-884. doi:10.4065/mcp.2011.0252 [doi]
- Ahmadi, S., Wu, C., Sepehri, N., Kantikar, A., Nankar, M., & Szturm, T. (2018). The effects of aging and dual tasking on human gait complexity during treadmill walking: A comparative study using quantized dynamical entropy and sample entropy. *Journal of Biomechanical Engineering*, 140(1), 10.1115/1.4037945. doi:10.1115/1.4037945 [doi]
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008 [doi]
- Alexander, N. B. (1996). Gait disorders in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(4), 434-451.
- Alexopoulos, P., Kriett, L., Haller, B., Klupp, E., Gray, K., Grimmer, T., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 684-689. doi:10.1016/j.jalz.2014.03.006 [doi]
- Alfaro-Acha, A., Al Snih, S., Raji, M. A., Markides, K. S., & Ottenbacher, K. J. (2007). Does 8-foot walk time predict cognitive decline in older mexicans americans? *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 245-251. doi:JGS1039 [pii]
- Allali, G., Annweiler, C., Blumen, H. M., Callisaya, M. L., De Cock, A. M., Kressig, R. W., . . . Beauchet, O. (2016). Gait phenotype from mild cognitive impairment to moderate dementia: Results from the GOOD initiative. *European Journal of Neurology*, 23(3), 527-541. doi:10.1111/ene.12882 [doi]

- Allali, G., Ayers, E. I., & Verghese, J. (2016). Motoric cognitive risk syndrome subtypes and cognitive profiles. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(3), 378-384. doi:10.1093/gerona/glv092 [doi]
- Allali, G., Dubois, B., Assal, F., Lallart, E., de Souza, L. C., Bertoux, M., . . . Beauchet, O. (2010). Frontotemporal dementia: Pathology of gait? *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(6), 731-737. doi:10.1002/mds.22927 [doi]
- Allali, G., Montembeault, M., Saj, A., Wong, C. H., Cooper-Brown, L. A., Bherer, L., & Beauchet, O. (2019). Structural brain volume covariance associated with gait speed in patients with amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment: A double dissociation. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, doi:10.3233/JAD-190038 [doi]
- Al-Yahya, E., Dawes, H., Smith, L., Dennis, A., Howells, K., & Cockburn, J. (2011). Cognitive motor interference while walking: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 715-728. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.08.008 [doi]
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical analysis manual of mental disorders (5th ed.)*. EEUU: Médica Panamericana.
- Amigó, J. (2010). *Permutation complexity in dynamical systems: Ordinal patterns, permutation entropy and all that*. Springer Science & Business Media,
- Amigó, J. M., Zambrano, S., & Sanjuán, M. A. (2007). True and false forbidden patterns in deterministic and random dynamics. *EPL (Europhysics Letters)*, 79(50001.)
- Ansai, J. H., Andrade, L. P., Rossi, P. G., Takahashi, A. C. M., Vale, F. A. C., & Rebelatto, J. R. (2017). Gait, dual task and history of falls in elderly with preserved cognition, mild cognitive impairment, and mild alzheimer's disease. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 21(2), 144-151. doi:S1413-3555(17)30037-0 [pii]
- Artusi, C. A., Mishra, M., Latimer, P., Vizcarra, J. A., Lopiano, L., Maetzler, W., . . . Espay, A. J. (2018). Integration of technology-based outcome measures in clinical trials of parkinson and other neurodegenerative diseases. *Parkinsonism & Related Disorders*, 46 Suppl 1, S53-S56. doi:S1353-8020(17)30269-9 [pii]
- Assal, F., Allali, G., Kressig, R. W., Herrmann, F. R., & Beauchet, O. (2008). Galantamine improves gait performance in patients with alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 946-947. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01657.x [doi]
- Atkinson, H. H., Rapp, S. R., Williamson, J. D., Lovato, J., Absher, J. R., Gass, M., . . . Espeland, M. A. (2010). The relationship between cognitive function and physical performance in older women: Results from the women's health initiative memory study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(3), 300-306. doi:10.1093/gerona/glp149 [doi]
- Atkinson, H. H., Rosano, C., Simonsick, E. M., Williamson, J. D., Davis, C., Ambrosius, W. T., . . . Health ABC study. (2007). Cognitive function, gait speed decline, and

- comorbidities: The health, aging and body composition study. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(8), 844-850. doi:62/8/844 [pii]
- Atti, A. R., Forlani, C., De Ronchi, D., Palmer, K., Casadio, P., Dalmonte, E., & Fratiglioni, L. (2010). Cognitive impairment after age 60: Clinical and social correlates in the faenza project. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 21(4), 1325-1334.
- Auyeung, T. W., Kwok, T., Lee, J., Leung, P. C., Leung, J., & Woo, J. (2008). Functional decline in cognitive impairment--the relationship between physical and cognitive function. *Neuroepidemiology*, 31(3), 167-173. doi:10.1159/000154929 [doi]
- Auyeung, T. W., Lee, J. S., Kwok, T., & Woo, J. (2011). Physical frailty predicts future cognitive decline - a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 15(8), 690-694.
- Ayers, E., & Verghese, J. (2016). Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(5), 556-564. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.167 [doi]
- Baclet-Roussel, C., Ankri, J., & Ergis, A. M. (2010). Contribution of various MRI techniques to the characterization of mild cognitive impairment. [Apport de l'IRM a la caracterisation du MCI] *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 8(1), 53-64. doi:10.1684/pnv.2010.0200 [doi]
- Bahureksa, L., Najafi, B., Saleh, A., Sabbagh, M., Coon, D., Mohler, M. J., & Schwenk, M. (2017). The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: A systematic review and meta-analysis of studies using instrumented assessment. *Gerontology*, 63(1), 67-83. doi:000445831 [pii]
- Balthazar, J., Schowe, N. M., Cipolli, G. C., Buck, H. S., & Viel, T. A. (2018). Enriched environment significantly reduced senile plaques in a transgenic mice model of alzheimer's disease, improving memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 288. doi:10.3389/fnagi.2018.00288 [doi]
- Bandt, C., & Pompe, B. (2002). Permutation entropy: A natural complexity measure for time series. *Physical Review Letters*, 88(17), 174102. doi:10.1103/PhysRevLett.88.174102 [doi]
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753 [doi]
- BATTERSBY, W. S., BENDER, M. B., POLLACK, M., & KAHN, R. L. (1956). Unilateral spatial agnosia (inattention) in patients with cerebral lesions. *Brain : A Journal of Neurology*, 79(1), 68-93.
- Bature, F., Guinn, B. A., Pang, D., & Pappas, Y. (2017). Signs and symptoms preceding the diagnosis of alzheimer's disease: A systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*, 7(8), e015746-2016-015746. doi:10.1136/bmjopen-2016-015746 [doi]
- Beauchet, O., Allali, G., Launay, C., Herrmann, F. R., & Annweiler, C. (2013). Gait variability at fast-pace walking speed: A biomarker of mild cognitive

- impairment? *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(3), 235-239. doi:10.1007/s12603-012-0394-4 [doi]
- Beauchet, O., Allali, G., Montero-Odasso, M., Sejdic, E., Fantino, B., & Annweiler, C. (2014). Motor phenotype of decline in cognitive performance among community-dwellers without dementia: Population-based study and meta-analysis. *PloS One*, 9(6), e99318. doi:10.1371/journal.pone.0099318 [doi]
- Beauchet, O., Allali, G., Thiery, S., Gautier, J., Fantino, B., & Annweiler, C. (2011). Association between high variability of gait speed and mild cognitive impairment: A cross-sectional pilot study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(10), 1973-1974. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03610\_9.x [doi]
- Beauchet, O., Annweiler, C., Callisaya, M. L., De Cock, A. M., Helbostad, J. L., Kressig, R. W., . . . Allali, G. (2016). Poor gait performance and prediction of dementia: Results from a meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(6), 482-490. doi:10.1016/j.jamda.2015.12.092 [doi]
- Beauchet, O., Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Fantino, B., Herrmann, F. R., & Allali, G. (2012). Gait control: A specific subdomain of executive function? *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 9, 12-0003-9-12. doi:10.1186/1743-0003-9-12 [doi]
- Beauchet, O., Annweiler, C., Verghese, J., Fantino, B., Herrmann, F. R., & Allali, G. (2011). Biology of gait control: Vitamin D involvement. *Neurology*, 76(19), 1617-1622. doi:10.1212/WNL.0b013e318219fb08 [doi]
- Beauchet, O., Launay, C. P., Annweiler, C., & Allali, G. (2015). Hippocampal volume, early cognitive decline and gait variability: Which association? *Experimental Gerontology*, 61, 98-104. doi:10.1016/j.exger.2014.11.002 [doi]
- Beauchet, O., Launay, C. P., Chabot, J., Levinoff, E. J., & Allali, G. (2017). Subjective memory impairment and gait variability in cognitively healthy individuals: Results from a cross-sectional pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 55(3), 965-971. doi:JAD160604 [pii]
- Beauchet, O., Launay, C. P., Montero-Odasso, M., Annweiler, C., & Allali, G. (2015). Anti-dementia drugs-related changes in gait performance while single and dual tasking in patients with alzheimer disease: A meta-analysis. *Current Alzheimer Research*, 12(8), 761-771. doi:CAR-EPUB-68711 [pii]
- Beauchet, O., Sekhon, H., Barden, J., Liu-Ambrose, T., Chester, V. L., Szturm, T., . . . Canadian Gait Consortium. (2018). Association of motoric cognitive risk syndrome with cardiovascular disease and risk factors: Results from an original study and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 64(3), 875-887. doi:10.3233/JAD-180203 [doi]
- Begcevic, I., Brinc, D., Brown, M., Martinez-Morillo, E., Goldhardt, O., Grimmer, T., . . . Diamandis, E. P. (2018). Brain-related proteins as potential CSF biomarkers of alzheimer's disease: A targeted mass spectrometry approach. *Journal of Proteomics*, 182, 12-20. doi:S1874-3919(18)30186-6 [pii]
- Beijersbergen, C. M., Granacher, U., Vandervoort, A. A., DeVita, P., & Hortobagyi, T. (2013). The biomechanical mechanism of how strength and power training improves walking speed in old adults remains unknown. *Ageing Research Reviews*, 12(2), 618-627. doi:10.1016/j.arr.2013.03.001 [doi]

- Bermejo, F., Gabriel, R., Vega, S., Morales, J. M., Rocca, W. A., Anderson, D. W., & Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. (2001). Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from central Spain. *Neuroepidemiology*, 20(4), 225-231. doi:54794 [pii]
- Bermejo-Pareja, F., Benito-Leon, J., Vega-Q, S., Diaz-Guzman, J., Rivera-Navarro, J., Molina, J. A., . . . Morales-Gonzalez, J. M. (2008). The NEDICES cohort of the elderly. methodology and main neurological findings. [La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurologicos] *Revista De Neurologia*, 46(7), 416-423. doi:rn2008134 [pii]
- Bermejo-Pareja, F., Contador, I., Trincado, R., Lora, D., Sanchez-Ferro, A., Mitchell, A. J., . . . Benito-Leon, J. (2016). Prognostic significance of mild cognitive impairment subtypes for dementia and mortality: Data from the NEDICES cohort. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 50(3), 719-731. doi:10.3233/JAD-150625 [doi]
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical exercise and brain functions in older adults. *Journal of Aging Research*, 2013, 197326. doi:10.1155/2013/197326 [doi]
- Bizovska, L., Svoboda, Z., Kubonova, E., Vuillerme, N., Hirjakova, Z., & Janura, M. (2018). The differences between overground and treadmill walking in nonlinear, entropy-based and frequency variables derived from accelerometers in young and older women - preliminary report. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 20(1), 93-100. doi:101194794 [pii]
- Blackford, R., & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosis age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field. *Dev. Neuropsychol.*, 5, 295-306.
- Bland, B. H., & Oddie, S. D. (2001). Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: The case for its role in sensorimotor integration. *Behavioural Brain Research*, 127(1-2), 119-136. doi:S0166432801003588 [pii]
- Ble, A., Volpato, S., Zuliani, G., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., Lauretani, F., . . . Ferrucci, L. (2005). Executive function correlates with walking speed in older persons: The InCHIANTI study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(3), 410-415. doi:JGS53157 [pii]
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2(10), 605-613. doi:S1474442203005301 [pii]
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 114(512), 797-811. doi:S000712500009958X [pii]
- Blumen, H. M., Holtzer, R., Brown, L. L., Gazes, Y., & Verghese, J. (2014). Behavioral and neural correlates of imagined walking and walking-while-talking in the elderly. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4090-4104. doi:10.1002/hbm.22461 [doi]

- Bocchetta, M., Galluzzi, S., Kehoe, P. G., Aguera, E., Bernabei, R., Bullock, R., . . . Frisoni, G. B. (2015). The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of MCI in Europe: An EADC survey. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(2), 195-206.e1. doi:10.1016/j.jalz.2014.06.006 [doi]
- Bolandzadeh, N., Liu-Ambrose, T., Aizenstein, H., Harris, T., Launer, L., Yaffe, K., . . . Rosano, C. (2014). Pathways linking regional hyperintensities in the brain and slower gait. *NeuroImage*, 99, 7-13. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.017 [doi]
- Boolani, A., Martin, R., Goodwin, A., Avolio, A., Sur, S., Lee Smith, M., & Fulk, G. (2019). Associations for tasks requiring single stimulus and working memory with different aspects of gait and posture: An exploratory study. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation*, doi:10.1097/MRR.0000000000000347 [doi]
- Borges, S. M., Radanovic, M., & Forlenza, O. V. (2018). Correlation between functional mobility and cognitive performance in older adults with cognitive impairment. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 25(1), 23-32. doi:10.1080/13825585.2016.1258035 [doi]
- Bouaziz, W., Schmitt, E., Vogel, T., Lefebvre, F., Lepretre, P. M., Kaltenbach, G., . . . Lang, P. O. (2018). Effects of a short-term interval aerobic training programme with active recovery bouts (IATP-R) on cognitive and mental health, functional performance and quality of life: A randomised controlled trial in sedentary seniors. *International Journal of Clinical Practice*, , e13219. doi:10.1111/ijcp.13219 [doi]
- Boyer, K. A., Johnson, R. T., Banks, J. J., Jewell, C., & Hafer, J. F. (2017). Systematic review and meta-analysis of gait mechanics in young and older adults. *Experimental Gerontology*, 95, 63-70. doi:S0531-5565(16)30611-8 [pii]
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Kelly, J. F., & Bennett, D. A. (2010). The APOE epsilon4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology*, 34(1), 43-49. doi:10.1159/000256662 [doi]
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Bramell-Risberg, E., Jarnlo, G. B., Minthon, L., & Elmstahl, S. (2005). Lower gait speed in older women with dementia compared with controls. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(5), 298-305. doi:88335 [pii]
- Bridenbaugh, S. A., & Kressig, R. W. (2015). Motor cognitive dual tasking: Early detection of gait impairment, fall risk and cognitive decline. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 48(1), 15-21. doi:10.1007/s00391-014-0845-0 [doi]
- Briggs, R., Carey, D., Claffey, P., McNicholas, T., Donoghue, O., Kennelly, S. P., & Kenny, R. A. (2019). Do differences in spatiotemporal gait parameters predict the risk of developing depression in later life? *Journal of the American Geriatrics Society*, doi:10.1111/jgs.15783 [doi]



- Brookmeyer, R., & Abdalla, N. (2018). Estimation of lifetime risks of alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, doi:S1552-5260(18)30098-0 [pii]
- Bruscoli, M., & Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16(2), 129-140.
- Buracchio, T., Dodge, H. H., Howieson, D., Wasserman, D., & Kaye, J. (2010). The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 67(8), 980-986. doi:10.1001/archneurol.2010.159 [doi]
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433-440.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185. doi:67/12/2176 [pii]
- Byun, S., Han, J. W., Kim, T. H., Kim, K., Kim, T. H., Park, J. Y., . . . Kim, K. W. (2018). Gait variability can predict the risk of cognitive decline in cognitively normal older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 45(5-6), 251-261. doi:10.1159/000489927 [doi]
- Caffarra, P., Ghetti, C., Ruffini, L., Spallazzi, M., Spotti, A., Barocco, F., . . . Gardini, S. (2016). Brain metabolism correlates of the free and cued selective reminding test in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 51(1), 27-31. doi:10.3233/JAD-150418 [doi]
- Callisaya, M. L., Ayers, E., Barzilai, N., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Lipton, R. B., . . . Verghese, J. (2016). Motoric cognitive risk syndrome and falls risk: A multi-center study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 53(3), 1043-1052. doi:10.3233/JAD-160230 [doi]
- Callisaya, M. L., Beare, R., Phan, T. G., Blizzard, L., Thrift, A. G., Chen, J., & Srikanth, V. K. (2013). Brain structural change and gait decline: A longitudinal population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(7), 1074-1079. doi:10.1111/jgs.12331 [doi]
- Callisaya, M. L., Blizzard, C. L., Wood, A. G., Thrift, A. G., Wardill, T., & Srikanth, V. K. (2015). Longitudinal relationships between cognitive decline and gait slowing: The tasmanian study of cognition and gait. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(10), 1226-1232. doi:10.1093/gerona/glv066 [doi]
- Camicioli, R., Howieson, D., Oken, B., Sexton, G., & Kaye, J. (1998). Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, 50(5), 1496-1498.
- Camicioli, R., & Majumdar, S. R. (2010). Relationship between mild cognitive impairment and falls in older people with and without parkinson's disease: 1-year prospective cohort study. *Gait & Posture*, 32(1), 87-91. doi:10.1016/j.gaitpost.2010.03.013 [doi]
- Caracciolo, B., Gatz, M., Xu, W., Pedersen, N. L., & Fratiglioni, L. (2012). Differential distribution of subjective and objective cognitive impairment in the population: A nation-wide twin-study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 29(2), 393-403. doi:10.3233/JAD-2011-111904 [doi]

- Caracciolo, B., Palmer, K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L., & Fratiglioni, L. (2008). Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: A 9-year-long prospective study. *Neurology*, 70(19 Pt 2), 1778-1785. doi:10.1212/01.wnl.0000288180.21984.cb [doi]
- Carnero Pardo, C., Lopez Alcalde, S., Espinosa Garcia, M., Sanchez Magro, I., & en nombre del grupo del Estudio ROSA. (2017). Validation of the spanish-language version of the relevant outcome scale for alzheimer's disease. [Estudio ROSA: validacion de la version espanola de la Relevant Outcome Scale for Alzheimer's Disease] *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(7), 417-423. doi:S0213-4853(16)00019-0 [pii]
- Castell, M. V., Sanchez, M., Julian, R., Queipo, R., Martin, S., & Otero, A. (2013). Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: Implications for primary care. *BMC Family Practice*, 14, 86-2296-14-86. doi:10.1186/1471-2296-14-86 [doi]
- Cedervall, Y., Halvorsen, K., & Aberg, A. C. (2014). A longitudinal study of gait function and characteristics of gait disturbance in individuals with alzheimer's disease. *Gait & Posture*, 39(4), 1022-1027. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.12.026 [doi]
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Penninx, B. W., Nicklas, B. J., Simonsick, E. M., Newman, A. B., . . . Pahor, M. (2005). Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people--results from the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(10), 1675-1680. doi:JGS53501 [pii]
- Chang, K. V., Wu, W. T., Huang, K. C., Jan, W. H., & Han, D. S. (2018). Limb muscle quality and quantity in elderly adults with dynapenia but not sarcopenia: An ultrasound imaging study. *Experimental Gerontology*, 108, 54-61. doi:S0531-5565(18)30110-4 [pii]
- Chhatwal, J. P., Schultz, A. P., Marshall, G. A., Boot, B., Gomez-Isla, T., Dumurgier, J., . . . Johnson, K. A. (2016). Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology*, 87(9), 920-926. doi:10.1212/WNL.0000000000003050 [doi]
- Cho, H., Choi, J. Y., Hwang, M. S., Kim, Y. J., Lee, H. M., Lee, H. S., . . . Lyoo, C. H. (2016). In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the alzheimer disease spectrum. *Annals of Neurology*, 80(2), 247-258. doi:10.1002/ana.24711 [doi]
- Choi, J., Park, J., Lee, B. I., Shin, K. J., Yoo, S., Kim, H., . . . Oh, E. (2019). The correlation between cognition screening scores and gait status from three-dimensional gait analysis. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, doi:15.e3 [pii]
- Choi, S. H., Kim, Y. H., Hebisch, M., Sliwinski, C., Lee, S., D'Avanzo, C., . . . Kim, D. Y. (2014). A three-dimensional human neural cell culture model of alzheimer's disease. *Nature*, 515(7526), 274-278. doi:10.1038/nature13800 [doi]
- Chouliaras, L., Pishva, E., Haapakoski, R., Zsoldos, E., Mahmood, A., Filippini, N., . . . Ebmeier, K. P. (2018). Peripheral DNA methylation, cognitive decline and brain aging: Pilot findings from the whitehall II imaging study. *Epigenomics*, 10(5), 585-595. doi:10.2217/epi-2017-0132 [doi]

- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A., & Jorm, A. F. (2001). The "common cause hypothesis" of cognitive aging: Evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychology and Aging, 16*(4), 588-599.
- Christensen, L. O., Petersen, N., Morita, H., & Nielsen, J. (1998). Corticospinal function during human walking. *Annals of the New York Academy of Sciences, 860*, 546-549.
- Clark, B. C., & Manini, T. M. (2008). Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 63*(8), 829-834. doi:63/8/829 [pii]
- Coelho, F. G., Stella, F., de Andrade, L. P., Barbieri, F. A., Santos-Galduroz, R. F., Gobbi, S., . . . Gobbi, L. T. (2012). Gait and risk of falls associated with frontal cognitive functions at different stages of alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition, 19*(5), 644-656. doi:10.1080/13825585.2012.661398 [doi]
- Cofre, L. E., Lythgo, N., Morgan, D., & Galea, M. P. (2011). Aging modifies joint power and work when gait speeds are matched. *Gait & Posture, 33*(3), 484-489. doi:10.1016/j.gaitpost.2010.12.030 [doi]
- Cohen, J. A., Verghese, J., & Zwerling, J. L. (2016). Cognition and gait in older people. *Maturitas, 93*, 73-77. doi:S0378-5122(16)30114-1 [pii]
- Craig, J. J., Bruetsch, A. P., & Huisinga, J. M. (2018). Coordination of trunk and foot acceleration during gait is affected by walking velocity and fall history in elderly adults. *Aging Clinical and Experimental Research*, doi:10.1007/s40520-018-1036-4 [doi]
- Craig-Schapiro, R., Perrin, R. J., Roe, C. M., Xiong, C., Carter, D., Cairns, N. J., . . . Holtzman, D. M. (2010). YKL-40: A novel prognostic fluid biomarker for preclinical alzheimer's disease. *Biological Psychiatry, 68*(10), 903-912. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.025 [doi]
- Crook, T., Bartus, R., Ferris, S., Whitehouse, P., Cohen, G., & Gershon, S. (1986). Age associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. report of the national institute of mental health work group *Dev. Neuropsychol., 2*, 261-276.
- Crum, R. M., Anthony, J. C., Bassett, S. S., & Folstein, M. F. (1993). Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *Jama, 269*(18), 2386-2391.
- Cummings, S. R., Studenski, S., & Ferrucci, L. (2014). A diagnosis of disability--giving mobility clinical visibility: A mobility working group recommendation. *Jama, 311*(20), 2061-2062. doi:10.1001/jama.2014.3033 [doi]
- Davis, J. C., Best, J., Hsu, C. L., Nagamatsu, L. S., Dao, E., & Liu-Ambrose, T. (2015). Examining the effect of the relationship between falls and mild cognitive impairment on mobility and executive functions in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society, 63*(3), 590-593. doi:10.1111/jgs.13290 [doi]

- De Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Diagnosis-independent alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Archives of Neurology*, 67(8), 949-956. doi:10.1001/archneurol.2010.179 [doi]
- De Vis, J. B., Peng, S. L., Chen, X., Li, Y., Liu, P., Sur, S., . . . Lu, H. (2018). Arterial-spin-labeling (ASL) perfusion MRI predicts cognitive function in elderly individuals: A 4-year longitudinal study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, doi:10.1002/jmri.25938 [doi]
- Del Campo, N., Payoux, P., Djilali, A., Delrieu, J., Hoogendijk, E. O., Rolland, Y., . . . MAPT/DSA Study Group. (2016). Relationship of regional brain beta-amyloid to gait speed. *Neurology*, 86(1), 36-43. doi:10.1212/WNL.0000000000002235 [doi]
- del Ser Quijano, T., Sanchez Sanchez, F., Garcia de Yebenes, M. J., Otero Puime, A., Zunzunegui, M. V., & Munoz, D. G. (2004). Spanish version of the 7 minute screening neurocognitive battery. normative data of an elderly population sample over 70. [Version espanola del Test de los 7 Minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de mas de 70 anos] *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 19(7), 344-358. doi:41090712 [pii]
- Deshpande, N., Metter, E. J., Bandinelli, S., Guralnik, J., & Ferrucci, L. (2009). Gait speed under varied challenges and cognitive decline in older persons: A prospective study. *Age and Ageing*, 38(5), 509-514. doi:10.1093/ageing/afp093 [doi]
- Dewolf, A. H., Ivanenko, Y., Zelik, K. E., Lacquaniti, F., & Willems, P. A. (2018). Kinematic patterns while walking on a slope at different speeds. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 125(2), 642-653. doi:10.1152/jappphysiol.01020.2017 [doi]
- Dewolf, A. H., Meurisse, G. M., Schepens, B., & Willems, P. A. (2019). Effect of walking speed on the intersegmental coordination of lower-limb segments in elderly adults. *Gait & Posture*, 70, 156-161. doi:S0966-6362(18)31653-9 [pii]
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., Inzitari, M., Scafato, E., Farchi, G., & Inzitari, D. (2007). CIND and MCI in the italian elderly: Frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*, 68(22), 1909-1916. doi:68/22/1909 [pii]
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., . . . Sperling, R. A. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 65(3), 404-411. doi:65/3/404 [pii]
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*, 78(2), 84-90. doi:10.1212/WNL.0b013e31823efc6c [doi]
- Dingemanse, N. J., & Dochtermann, N. A. (2013). Quantifying individual variation in behaviour: Mixed-effect modelling approaches. *Journal of Animal Ecology*, 82(1), 39-54. doi:10.1111/1365-2656.12013

- Dlugaj, M., Weinreich, G., Weimar, C., Stang, A., Dragano, N., Wessendorf, T. E., . . . Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. (2014). Sleep-disordered breathing, sleep quality, and mild cognitive impairment in the general population. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 41(2), 479-497. doi:10.3233/JAD-132132 [doi]
- Dodge, H. H., Mattek, N. C., Austin, D., Hayes, T. L., & Kaye, J. A. (2012). In-home walking speeds and variability trajectories associated with mild cognitive impairment. *Neurology*, 78(24), 1946-1952. doi:10.1212/WNL.0b013e318259e1de [doi]
- Doi, T., Shimada, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., & Suzuki, T. (2015). Effects of white matter lesions on trunk stability during dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 37(6), 120-015-9858-x. Epub 2015 Nov 17. doi:10.1007/s11357-015-9858-x [doi]
- Doi, T., Shimada, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Uemura, K., Anan, Y., & Suzuki, T. (2014). Cognitive function and gait speed under normal and dual-task walking among older adults with mild cognitive impairment. *BMC Neurology*, 14, 67-2377-14-67. doi:10.1186/1471-2377-14-67 [doi]
- Doi, T., Shimada, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Verghese, J., & Suzuki, T. (2017). Motoric cognitive risk syndrome: Association with incident dementia and disability. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 59(1), 77-84. doi:10.3233/JAD-170195 [doi]
- Dong, A., Toledo, J. B., Honnorat, N., Doshi, J., Varol, E., Sotiras, A., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Heterogeneity of neuroanatomical patterns in prodromal alzheimer's disease: Links to cognition, progression and biomarkers. *Brain : A Journal of Neurology*, 140(3), 735-747. doi:10.1093/brain/aww319 [doi]
- Doody, R. S., Massman, P., & Dunn, J. K. (2001). A method for estimating progression rates in alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 449-454. doi:noc00104 [pii]
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet. Neurology*, 9(11), 1118-1127. doi:10.1016/S1474-4422(10)70223-4 [doi]
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, 6(8), 734-746. doi:S1474-4422(07)70178-3 [pii]
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., . . . Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614-629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0 [doi]
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., . . . Washington DC, U. (2016). Preclinical alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292-323. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.002 [doi]

- Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleo, A., Hausner, L., . . . Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(2), 154-163. doi:S1552-5260(15)02702-8 [pii]
- Dukart, J., Sambataro, F., & Bertolino, A. (2016). Accurate prediction of conversion to alzheimer's disease using imaging, genetic, and neuropsychological biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 49(4), 1143-1159. doi:10.3233/JAD-150570 [doi]
- Dumurgier, J., Artaud, F., Touraine, C., Rouaud, O., Tavernier, B., Dufouil, C., . . . Elbaz, A. (2017). Gait speed and decline in gait speed as predictors of incident dementia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(5), 655-661. doi:10.1093/gerona/glw110 [doi]
- Eggermont, L. H., Gavett, B. E., Volkens, K. M., Blankevoort, C. G., Scherder, E. J., Jefferson, A. L., . . . Stern, R. A. (2010). Lower-extremity function in cognitively healthy aging, mild cognitive impairment, and alzheimer's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(4), 584-588. doi:10.1016/j.apmr.2009.11.020 [doi]
- Enache, D., Winblad, B., & Aarsland, D. (2011). Depression in dementia: Epidemiology, mechanisms, and treatment. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(6), 461-472. doi:10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4 [doi]
- Engeroff, T., Ingmann, T., & Banzer, W. (2018). Physical activity throughout the adult life span and domain-specific cognitive function in old age: A systematic review of cross-sectional and longitudinal data. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(6), 1405-1436. doi:10.1007/s40279-018-0920-6 [doi]
- Epelbaum, S., Genthon, R., Cavado, E., Habert, M. O., Lamari, F., Gagliardi, G., . . . Dubois, B. (2017). Preclinical alzheimer's disease: A systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(4), 454-467. doi:S1552-5260(16)33123-5 [pii]
- Ezzati, A., Katz, M. J., Lipton, M. L., Lipton, R. B., & Verghese, J. (2015). The association of brain structure with gait velocity in older adults: A quantitative volumetric analysis of brain MRI. *Neuroradiology*, 57(8), 851-861. doi:10.1007/s00234-015-1536-2 [doi]
- Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R., . . . Holtzman, D. M. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of Neurology*, 59(3), 512-519. doi:10.1002/ana.20730 [doi]
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & DeCarli, C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Archives of Neurology*, 66(9), 1151-1157. doi:10.1001/archneurol.2009.106 [doi]
- Ferreira, L., Ferreira Santos-Galduroz, R., Ferri, C. P., & Fernandes Galduroz, J. C. (2014). Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: A systematic review. *Geriatrics & Gerontology International*, 14(1), 23-31. doi:10.1111/ggi.12093 [doi]

- Finney, A., Dziedzic, K. S., Lewis, M., & Healey, E. (2017). Multisite peripheral joint pain: A cross-sectional study of prevalence and impact on general health, quality of life, pain intensity and consultation behaviour. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), 535-017-1896-3. doi:10.1186/s12891-017-1896-3 [doi]
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., . . . Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291. doi:68/4/288 [pii]
- Fisk, J. D., Merry, H. R., & Rockwood, K. (2003). Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*, 61(9), 1179-1184.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:0022-3956(75)90026-6 [pii]
- Formiga, F., Fort, I., Robles, M. J., Riu, S., Sabartes, O., Barranco, E., & Catena, J. (2009). Comorbidity and clinical features in elderly patients with dementia: Differences according to dementia severity. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(5), 423-427.
- Gale, C. R., Allertand, M., Sayer, A. A., Cooper, C., & Deary, I. J. (2014). The dynamic relationship between cognitive function and walking speed: The english longitudinal study of ageing. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 36(4), 9682-014-9682-8. Epub 2014 Jul 5. doi:10.1007/s11357-014-9682-8 [doi]
- Ganguli, M., Chang, C. C., Snitz, B. E., Saxton, J. A., Vanderbilt, J., & Lee, C. W. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The monongahela-youngioghney healthy aging team (MYHAT) project. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18(8), 674-683. doi:10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f [doi]
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., & DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type: An epidemiologic study. *Neurology*, 63(1), 115-121. doi:63/1/115 [pii]
- Gavrishchaka, V., Senyukova, O., & Davis, K. (2015). Multi-complexity ensemble measures for gait time series analysis: Application to diagnostics, monitoring and biometrics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 823, 107-126. doi:10.1007/978-3-319-10984-8\_6 [doi]
- Gildner, T. E., Liebert, M. A., Kowal, P., Chatterji, S., & Snodgrass, J. J. (2014). Associations between sleep duration, sleep quality, and cognitive test performance among older adults from six middle income countries: Results from the study on global ageing and adult health (SAGE). *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 10(6), 613-621. doi:10.5664/jcsm.3782 [doi]
- Gillain, S., Boutayamou, M., Dardenne, N., Schwartz, C., Demonceau, M., Gerontitis, C., . . . Petermans, J. (2017). Data set of healthy old people assessed for three walking conditions using accelerometric and opto-electronic methods. *Aging Clinical and Experimental Research*, 29(6), 1201-1209. doi:10.1007/s40520-017-0730-y [doi]

- Gillain, S., Warzee, E., Lekeu, F., Wojtasik, V., Maquet, D., Croisier, J. L., . . . Petermans, J. (2009). The value of instrumental gait analysis in elderly healthy, MCI or alzheimer's disease subjects and a comparison with other clinical tests used in single and dual-task conditions. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 52(6), 453-474. doi:10.1016/j.rehab.2008.10.004 [doi]
- Gimmon, Y., Riemer, R., Rashed, H., Shapiro, A., Debi, R., Kurz, I., & Melzer, I. (2015). Age-related differences in pelvic and trunk motion and gait adaptability at different walking speeds. *Journal of Electromyography and Kinesiology : Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 25(5), 791-799. doi:10.1016/j.jelekin.2015.05.003 [doi]
- Gómez-Andrés, D., Pulido-Valdeolivas, I., Martín-Gonzalo, J. A., Rodríguez-Andonaegui, I., López-López, J., Pascual-Pascual, S. I., & Rausell, E. (2017). Hip and knee flexion parameters are related with spatiotemporal objectives in children with bilateral spastic cerebral palsy: A search of gait biomarkers with random forest. Paper presented at the 12th EPNS Congress, Lyon.
- Gomez-Andres, D. (2017). Nuevas herramientas para el análisis de marcha en parálisis cerebral infantil. (Unpublished UAM. Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia, Madrid. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10486/678520>
- González-Suárez, I., Pulido-Valdeolivas, I., Gómez-Andrés, D., Orviz-García, A. .: M., A., Martín-Gonzalo, J. A., Rodríguez-Andonaegui, I., . . . Oreja-Guevara, C. (2016). Improvement of the spatiotemporal parameters in walking in primary progressive patients treated with fampridine. Paper presented at the Confress of the American Academy of Neurology, Vancouver.
- Gordon, B. A., Blazey, T., Su, Y., Fagan, A. M., Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Benzinger, T. L. (2016). Longitudinal beta-amyloid deposition and hippocampal volume in preclinical alzheimer disease and suspected non-alzheimer disease pathophysiology. *JAMA Neurology*, 73(10), 1192-1200. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2642 [doi]
- Gordon, B. A., Friedrichsen, K., Brier, M., Blazey, T., Su, Y., Christensen, J., . . . Benzinger, T. L. (2016). The relationship between cerebrospinal fluid markers of alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain : A Journal of Neurology*, 139(Pt 8), 2249-2260. doi:10.1093/brain/aww139 [doi]
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet (London, England)*, 349(9068), 1793-1796. doi:S0140-6736(97)01007-6 [pii]
- Grande, G., Triolo, F., Nuara, A., Welmer, A. K., Fratiglioni, L., & Vetrano, D. L. (2019). Measuring gait speed to better identify prodromal dementia. *Experimental Gerontology*, 124, 110625. doi:S0531-5565(19)30290-6 [pii]
- Grande, G., Vanacore, N., Vetrano, D. L., Cova, I., Rizzuto, D., Mayer, F., . . . Pomati, S. (2018). Free and cued selective reminding test predicts progression to alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(11), 1867-1875. doi:10.1007/s10072-018-3507-y [doi]



- Grober, E., Sanders, A. E., Hall, C., & Lipton, R. B. (2010). Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(3), 284-290. doi:10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b [doi]
- Guerini, F., Frisoni, G. B., Bellelli, G., & Trabucchi, M. (2007). Subcortical vascular lesions and functional recovery in older patients with gait disorders. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 45(1), 87-96. doi:S0167-4943(06)00099-9 [pii]
- Hadfield, J. (2010). MCMC methods for multi-response generalized linear mixed models: The MCMCglmm R package. *Journal of Statistical Software*, 33, 1-22. doi:doi:10.18637/jss.v033.i02.
- Han, J., & Kamber, M. (2006). *Data mining: Concepts and techniques* (2nd ed.). London: Elsevier.
- Handels, R. L., Joore, M. A., Tran-Duy, A., Wimo, A., Wolfs, C. A., Verhey, F. R., & Severens, J. L. (2015). Early cost-utility analysis of general and cerebrospinal fluid-specific alzheimer's disease biomarkers for hypothetical disease-modifying treatment decision in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(8), 896-905. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.009 [doi]
- Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). Recent progress in alzheimer's disease research, part 3: Diagnosis and treatment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 57(3), 645-665. doi:10.3233/JAD-160907 [doi]
- Harbourne, R. T., & Stergiou, N. (2009). Movement variability and the use of nonlinear tools: Principles to guide physical therapist practice. *Physical Therapy*, 89(3), 267-282. doi:10.2522/ptj.20080130 [doi]
- Hausdorff, J. M. (2007). Gait dynamics, fractals and falls: Finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Human Movement Science*, 26(4), 555-589. doi:S0167-9457(07)00032-2 [pii]
- Hausdorff, J. M., Yogev, G., Springer, S., Simon, E. S., & Giladi, N. (2005). Walking is more like catching than tapping: Gait in the elderly as a complex cognitive task. *Experimental Brain Research*, 164(4), 541-548. doi:10.1007/s00221-005-2280-3 [doi]
- Heinik, J., Reider-Groswasser, I. I., Solomesh, I., Segev, Y., & Bleich, A. (2000). Clock drawing test: Correlation with linear measurements of CT studies in demented patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(12), 1130-1137. doi:10.1002/1099-1166(200012)15:123.0.CO;2-N [pii]
- Henley, B. C., Shokouhi, M., Mahajan, A. Y., Inan, O. T., & Hajjar, I. (2018). Cardiovascular response to mental stress in mild cognitive impairment and its association with cerebral perfusion. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 63(2), 645-654. doi:10.3233/JAD-180036 [doi]
- Herukka, S. K., Simonsen, A. H., Andreasen, N., Baldeiras, I., Bjerke, M., Blennow, K., . . . Waldemar, G. (2017). Recommendations for cerebrospinal fluid alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(3), 285-295. doi:S1552-5260(16)32964-8 [pii]

- Hillen, B. K., Yamaguchi, G. T., Abbas, J. J., & Jung, R. (2013). Joint-specific changes in locomotor complexity in the absence of muscle atrophy following incomplete spinal cord injury. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 10, 97-0003-10-97. doi:10.1186/1743-0003-10-97 [doi]
- Hintze, J. L., & Nelson, R. D. (1998). Violin plots: A box plot-density trace synergism. *The American Statistician*, 52, 181-184.
- Hollman, J. H., Kovash, F. M., Kubik, J. J., & Linbo, R. A. (2007). Age-related differences in spatiotemporal markers of gait stability during dual task walking. *Gait & Posture*, 26(1), 113-119. doi:S0966-6362(06)00162-7 [pii]
- Holtzer, R., Epstein, N., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., & Blumen, H. M. (2014). Neuroimaging of mobility in aging: A targeted review. *The Journals of Gerontology.Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(11), 1375-1388. doi:10.1093/gerona/glu052 [doi]
- Holtzer, R., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Verghese, J. (2011). fNIRS study of walking and walking while talking in young and old individuals. *The Journals of Gerontology.Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 66(8), 879-887. doi:10.1093/gerona/glr068 [doi]
- Holtzer, R., Mahoney, J. R., Izzetoglu, M., Wang, C., England, S., & Verghese, J. (2015). Online fronto-cortical control of simple and attention-demanding locomotion in humans. *NeuroImage*, 112, 152-159. doi:S1053-8119(15)00174-3 [pii]
- Holtzer, R., Wang, C., Lipton, R., & Verghese, J. (2012). The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(11), 2093-2098. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04193.x [doi]
- Hooghiemstra, A. M., Ramakers, I. H. G. B., Sistermans, N., Pijnenburg, Y. A. L., Aalten, P., Hamel, R. E. G., . . . 4C Study Group. (2017). Gait speed and grip strength reflect cognitive impairment and are modestly related to incident cognitive decline in memory clinic patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: Findings from the 4C study. *The Journals of Gerontology.Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(6), 846-854. doi:10.1093/gerona/glx003 [doi]
- Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., Pirttila, T., Popescu, B. O., Rektorova, I., . . . EFNS Scientist Panel on Dementia. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 17(10), 1236-1248. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x [doi]
- Hostetler, E. D., Walji, A. M., Zeng, Z., Miller, P., Bennacef, I., Salinas, C., . . . Evelhoch, J. L. (2016). Preclinical characterization of 18F-MK-6240, a promising PET tracer for in vivo quantification of human neurofibrillary tangles. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 57(10), 1599-1606. doi:jnumed.115.171678 [pii]
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 140, 566-572. doi:S0007125000112085 [pii]

- Huijben, B., van Schooten, K. S., van Dieen, J. H., & Pijnappels, M. (2018). The effect of walking speed on quality of gait in older adults. *Gait & Posture*, *65*, 112-116. doi:S0966-6362(18)31053-1 [pii]
- Ihlen, E. A. F., Weiss, A., Bourke, A., Helbostad, J. L., & Hausdorff, J. M. (2016). The complexity of daily life walking in older adult community-dwelling fallers and non-fallers. *Journal of Biomechanics*, *49*(9), 1420-1428. doi:S0021-9290(16)30254-8 [pii]
- Iijima, H., Shimoura, K., Ono, T., Aoyama, T., & Takahashi, M. (2019). Proximal gait adaptations in individuals with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Biomechanics*, *87*, 127-141. doi:S0021-9290(19)30166-6 [pii]
- Ijmker, T., & Lamoth, C. J. (2012). Gait and cognition: The relationship between gait stability and variability with executive function in persons with and without dementia. *Gait & Posture*, *35*(1), 126-130. doi:10.1016/j.gaitpost.2011.08.022 [doi]
- Inoue, W., Ikezoe, T., Tsuboyama, T., Sato, I., Malinowska, K. B., Kawaguchi, T., . . . Ichihashi, N. (2017). Are there different factors affecting walking speed and gait cycle variability between men and women in community-dwelling older adults? *Aging Clinical and Experimental Research*, *29*(2), 215-221. doi:10.1007/s40520-016-0568-8 [doi]
- Inzitari, M., Newman, A. B., Yaffe, K., Boudreau, R., de Rekeneire, N., Shorr, R., . . . Rosano, C. (2007). Gait speed predicts decline in attention and psychomotor speed in older adults: The health aging and body composition study. *Neuroepidemiology*, *29*(3-4), 156-162. doi:000111577 [pii]
- Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 257-262. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004 [doi]
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., . . . Contributors. (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *14*(4), 535-562. doi:S1552-5260(18)30072-4 [pii]
- Jack, C. R., Jr, Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., . . . Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain : A Journal of Neurology*, *131*(Pt 3), 665-680. doi:10.1093/brain/awm336 [doi]
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Vemuri, P., . . . Petersen, R. C. (2015). Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. *Brain : A Journal of Neurology*, *138*(Pt 12), 3747-3759. doi:10.1093/brain/awv283 [doi]
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence

- of cerebral beta-amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: A cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 16(6), 435-444. doi:S1474-4422(17)30077-7 [pii]
- Johnson, K. A., Schultz, A., Betensky, R. A., Becker, J. A., Sepulcre, J., Rentz, D., . . . Sperling, R. (2016). Tau positron emission tomographic imaging in aging and early alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 79(1), 110-119. doi:10.1002/ana.24546 [doi]
- Josefsson, A., Ibanez, A., Parra, M., & Escudero, J. (2019). Network analysis through the use of joint-distribution entropy on EEG recordings of MCI patients during a visual short-term memory binding task. *Healthcare Technology Letters*, 6(2), 27-31. doi:10.1049/htl.2018.5060 [doi]
- Khachaturian, Z. S., Mesulam, M. M., Mohs, R. C., & Khachaturian, A. S. (2016). Toward a consensus recommendation for defining the asymptomatic-preclinical phases of putative alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 213-215. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.003 [doi]
- Kikkert, L. H. J., Vuillerme, N., van Campen, J. P., Appels, B. A., Hortobagyi, T., & Lamoth, C. J. C. (2017). Gait characteristics and their discriminative power in geriatric patients with and without cognitive impairment. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 14(1), 84-017-0297-z. doi:10.1186/s12984-017-0297-z [doi]
- Kikkert, L. H. J., Vuillerme, N., van Campen, J. P., Hortobagyi, T., & Lamoth, C. J. (2016). Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review. *Ageing Research Reviews*, 27, 1-14. doi:S1568-1637(16)30009-5 [pii]
- Kim, W. S., & Kim, E. Y. (2014). Comparing self-selected speed walking of the elderly with self-selected slow, moderate, and fast speed walking of young adults. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 38(1), 101-108. doi:10.5535/arm.2014.38.1.101 [doi]
- Knapstad, M. K., Steihaug, O. M., Aaslund, M. K., Nakling, A., Naterstad, I. F., Fladby, T., . . . Gill, L. M. (2018). Reduced walking speed in subjective and mild cognitive impairment: A cross-sectional study. *Journal of Geriatric Physical Therapy* (2001), doi:10.1519/JPT.000000000000157 [doi]
- Kochan, N. A., Slavin, M. J., Brodaty, H., Crawford, J. D., Trollor, J. N., Draper, B., & Sachdev, P. S. (2010). Effect of different impairment criteria on prevalence of "objective" mild cognitive impairment in a community sample. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18(8), 711-722. doi:S1064-7481(12)60150-X [pii]
- KRAL, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Salazar, J. C., Mendiondo, M. S., & Markesbery, W. R. (2006). Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*, 66(6), 828-832. doi:66/6/828 [pii]
- Kumai, K., Meguro, K., Kasai, M., Nakamura, K., & Nakatsuka, M. (2016). Neuroepidemiologic and neurobehavioral characteristics of motoric

- cognitive risk syndrome in an old-old population: The kurihara project. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 6(2), 176-182. doi:10.1159/000445539 [doi]
- Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., . . . Pericak-Vance, M. A. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates abeta, tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*, 51(3), 414-430. doi:10.1038/s41588-019-0358-2 [doi]
- Kurz, M. J., & Stergiou, N. (2003). The aging human neuromuscular system expresses less certainty for selecting joint kinematics during gait. *Neuroscience Letters*, 348(3), 155-158. doi:S0304394003007365 [pii]
- Kuslansky, G., Katz, M., Verghese, J., Hall, C. B., Lapuerta, P., LaRuffa, G., & Lipton, R. B. (2004). Detecting dementia with the hopkins verbal learning test and the mini-mental state examination. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(1), 89-104. doi:S0887617702002172 [pii]
- Lai, D. T., Begg, R. K., & Palaniswami, M. (2009). Computational intelligence in gait research: A perspective on current applications and future challenges. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine : A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 13(5), 687-702. doi:10.1109/TITB.2009.2022913 [doi]
- Lamoth, C. J., van Deudekom, F. J., van Campen, J. P., Appels, B. A., de Vries, O. J., & Pijnappels, M. (2011). Gait stability and variability measures show effects of impaired cognition and dual tasking in frail people. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 8, 2-0003-8-2. doi:10.1186/1743-0003-8-2 [doi]
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230-238. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8 [doi]
- Landau, S. M., Lu, M., Joshi, A. D., Pontecorvo, M., Mintun, M. A., Trojanowski, J. Q., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of beta-amyloid. *Annals of Neurology*, 74(6), 826-836. doi:10.1002/ana.23908 [doi]
- Landau, S. M., Mintun, M. A., Joshi, A. D., Koeppe, R. A., Petersen, R. C., Aisen, P. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Annals of Neurology*, 72(4), 578-586. doi:10.1002/ana.23650 [doi]
- Langan, J. (2014). Older adults demonstrate greater accuracy in joint position matching using self-guided movements. *Human Movement Science*, 36, 97-106. doi:10.1016/j.humov.2014.05.010 [doi]
- Lara, E., Koyanagi, A., Olaya, B., Lobo, A., Miret, M., Tyrovolas, S., . . . Haro, J. M. (2016). Mild cognitive impairment in a spanish representative sample: Prevalence

- and associated factors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(8), 858-867. doi:10.1002/gps.4398 [doi]
- LaRoche, D. P., Greenleaf, B. L., Croce, R. V., & McGaughy, J. A. (2014). Interaction of age, cognitive function, and gait performance in 50-80-year-olds. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 36(4), 9693-014-9693-5. Epub 2014 Jul 30. doi:10.1007/s11357-014-9693-5 [doi]
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., . . . Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594-1599.
- Lau, B., Welter, M. L., Belaid, H., Fernandez Vidal, S., Bardinet, E., Grabli, D., & Karachi, C. (2015). The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait. *Brain : A Journal of Neurology*, 138(Pt 5), 1284-1296. doi:10.1093/brain/awv047 [doi]
- Lawrance, A. (1991). Directionality and reversibility in time series. *International Statistical Review/Revue Internationale De Statistique*, , 67-69.
- Levy, R. (1994).
- On behalf of the and aging-associated cognitive decline working party. aging-associated cognitive decline *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring G.W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Li, J. Q., Tan, L., Wang, H. F., Tan, M. S., Tan, L., Xu, W., . . . Yu, J. T. (2016). Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(5), 476-484. doi:10.1136/jnnp-2014-310095 [doi]
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Voss, M. W., Khan, K. M., & Handy, T. C. (2012). Resistance training and functional plasticity of the aging brain: A 12-month randomized controlled trial. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1690-1698. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.010 [doi]
- Lobo, A., Ezquerra, J., Gomez Burgada, F., Sala, J. M., & Seva Diaz, A. (1979). Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients). [El miniexamen, cognoscitivo (un "test" sencillo, practico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes medicos)] *Actas Luso-Espanolas De Neurologia, Psiquiatria Y Ciencias Afines*, 7(3), 189-202.
- Lockhart, T., Kim, S., Kapur, R., & Jarrott, S. (2009). Evaluation of gait characteristics and ground reaction forces in cognitively declined older adults with an emphasis on slip-induced falls. *Assistive Technology : The Official Journal of RESNA*, 21(4), 188-195. doi:10.1080/10400430903246043 [doi]
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Chang, Y. F., Sweet, R. A., DeKosky, S. T., Gach, M. H., . . . Kuller, L. H. (2012). Incidence of mild cognitive impairment in the pittsburgh cardiovascular health study-cognition study. *Neurology*, 79(15), 1599-1606. doi:10.1212/WNL.0b013e31826e25f0 [doi]

- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., . . . Kuller, L. H. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study: Part 1. *Archives of Neurology*, *60*(10), 1385-1389. doi:10.1001/archneur.60.10.1385 [doi]
- López-Álvarez, J., & Agüera-Ortíz, F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de alzheimer: Una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, *5*(1), 3-14.
- Lopez-Anton, R., Santabarbara, J., De-la-Camara, C., Gracia-Garcia, P., Lobo, E., Marcos, G., . . . Lobo, A. (2015). Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: Prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(1), 29-39. doi:10.1111/acps.12297 [doi]
- Lowe, V. J., Curran, G., Fang, P., Liesinger, A. M., Josephs, K. A., Parisi, J. E., . . . Murray, M. E. (2016). An autoradiographic evaluation of AV-1451 tau PET in dementia. *Acta Neuropathologica Communications*, *4*(1), 58-016-0315-6. doi:10.1186/s40478-016-0315-6 [doi]
- Luck, T., Luppá, M., Briel, S., Matschinger, H., König, H. H., Bleich, S., . . . Riedel-Heller, S. G. (2010). Mild cognitive impairment: Incidence and risk factors: Results of the leipzig longitudinal study of the aged. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(10), 1903-1910. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03066.x [doi]
- Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Luppá, M., Wiese, B., Wollny, A., Wagner, M., . . . AgeCoDe Study Group. (2010). Risk factors for incident mild cognitive impairment--results from the german study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *121*(4), 260-272. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01481.x [doi]
- Maguire, F. J., Killane, I., Creagh, A. P., Donoghue, O., Kenny, R. A., & Reilly, R. B. (2018). Baseline association of motoric cognitive risk syndrome with sustained attention, memory, and global cognition. *Journal of the American Medical Directors Association*, *19*(1), 53-58. doi:S1525-8610(17)30428-0 [pii]
- Makretz, S. J., Quimby, M., Collins, J., Makris, N., McGinnis, S., Schultz, A., . . . Dickerson, B. C. (2017). Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, doi:jnnp-2017-316409 [pii]
- Malouin, F., Richards, C. L., Jackson, P. L., Dumas, F., & Doyon, J. (2003). Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: A PET study. *Human Brain Mapping*, *19*(1), 47-62. doi:10.1002/hbm.10103 [doi]
- Manly, J. J., Bell-McGinty, S., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., & Mayeux, R. (2005). Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Archives of Neurology*, *62*(11), 1739-1746. doi:62/11/1739 [pii]
- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, *63*(4), 494-506. doi:10.1002/ana.21326 [doi]

- Mapstone, M., Cheema, A. K., Fiandaca, M. S., Zhong, X., Mhyre, T. R., MacArthur, L. H., . . . Federoff, H. J. (2014). Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nature Medicine*, 20(4), 415-418. doi:10.1038/nm.3466 [doi]
- Maquet, D., Lekeu, F., Warzee, E., Gillain, S., Wojtasik, V., Salmon, E., . . . Croisier, J. L. (2010). Gait analysis in elderly adult patients with mild cognitive impairment and patients with mild alzheimer's disease: Simple versus dual task: A preliminary report. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 30(1), 51-56. doi:10.1111/j.1475-097X.2009.00903.x [doi]
- Marcos, G., Santabarbara, J., Lopez-Anton, R., De-la-Camara, C., Gracia-Garcia, P., Lobo, E., . . . ZARADEMP Workgroup. (2016). Conversion to dementia in mild cognitive impairment diagnosed with DSM-5 criteria and with petersen's criteria. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 378-385. doi:10.1111/acps.12543 [doi]
- Marioni, R. E., Valenzuela, M. J., van den Hout, A., Brayne, C., Matthews, F. E., & MRC Cognitive Function and Ageing Study. (2012). Active cognitive lifestyle is associated with positive cognitive health transitions and compression of morbidity from age sixty-five. *PloS One*, 7(12), e50940. doi:10.1371/journal.pone.0050940 [doi]
- Marks, S. M., Lockhart, S. N., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2017). Tau and beta-amyloid are associated with medial temporal lobe structure, function, and memory encoding in normal aging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(12), 3192-3201. doi:10.1523/JNEUROSCI.3769-16.2017 [doi]
- Marquie, M., Normandin, M. D., Meltzer, A. C., Siao Tick Chong, M., Andrea, N. V., Anton-Fernandez, A., . . . Gomez-Isla, T. (2017). Pathological correlations of [F-18]-AV-1451 imaging in non-alzheimer tauopathies. *Annals of Neurology*, 81(1), 117-128. doi:10.1002/ana.24844 [doi]
- Marquie, M., Normandin, M. D., Vanderburg, C. R., Costantino, I. M., Bien, E. A., Rycyna, L. G., . . . Gomez-Isla, T. (2015). Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Annals of Neurology*, 78(5), 787-800. doi:10.1002/ana.24517 [doi]
- Marquis, S., Moore, M. M., Howieson, D. B., Sexton, G., Payami, H., Kaye, J. A., & Camicioli, R. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of Neurology*, 59(4), 601-606. doi:noc10212 [pii]
- Martin, K. L., Blizzard, L., Wood, A. G., Srikanth, V., Thomson, R., Sanders, L. M., & Callisaya, M. L. (2013). Cognitive function, gait, and gait variability in older people: A population-based study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(6), 726-732. doi:10.1093/gerona/gls224 [doi]
- Martinez-Murcia, F. J., Gorriz, J. M., Ramirez, J., Segovia, F., Salas-Gonzalez, D., Castillo-Barnes, D., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Assessing mild cognitive impairment progression using a spherical brain mapping of magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, doi:10.3233/JAD-170403 [doi]



- Mazoterias Munoz, V., Abellan van Kan, G., Cantet, C., Cortes, F., Ousset, P. J., Rolland, Y., & Vellas, B. (2010). Gait and balance impairments in alzheimer disease patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(1), 79-84. doi:10.1097/WAD.0b013e3181c78a20 [doi]
- McGough, E. L., Kelly, V. E., Logsdon, R. G., McCurry, S. M., Cochrane, B. B., Engel, J. M., & Teri, L. (2011). Associations between physical performance and executive function in older adults with mild cognitive impairment: Gait speed and the timed "up & go" test. *Physical Therapy*, 91(8), 1198-1207. doi:10.2522/ptj.20100372 [doi]
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005 [doi]
- Menz, H. B., Lord, S. R., & Fitzpatrick, R. C. (2003). Age-related differences in walking stability. *Age and Ageing*, 32(2), 137-142.
- Mielke, M. M., Roberts, R. O., Savica, R., Cha, R., Drubach, D. I., Christianson, T., . . . Petersen, R. C. (2013). Assessing the temporal relationship between cognition and gait: Slow gait predicts cognitive decline in the mayo clinic study of aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(8), 929-937. doi:10.1093/gerona/gls256 [doi]
- Miller, D. I., Taler, V., Davidson, P. S., & Messier, C. (2012). Measuring the impact of exercise on cognitive aging: Methodological issues. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 622.e29-622.e43. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.020 [doi]
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x [doi]
- Mo, J. A., Lim, J. H., Sul, A. R., Lee, M., Youn, Y. C., & Kim, H. J. (2015). Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 levels in the differential diagnosis of alzheimer's disease--systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 10(2), e0116802. doi:10.1371/journal.pone.0116802 [doi]
- Molinuevo, J. L., Blennow, K., Dubois, B., Engelborghs, S., Lewczuk, P., Perret-Liaudet, A., . . . Parnetti, L. (2014). The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the alzheimer's biomarkers standardization initiative. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 808-817. doi:10.1016/j.jalz.2014.03.003 [doi]

- Monaco, V., Rinaldi, L. A., Macri, G., & Micera, S. (2009). During walking elders increase efforts at proximal joints and keep low kinetics at the ankle. *Clinical Biomechanics* (Bristol, Avon), 24(6), 493-498. doi:10.1016/j.clinbiomech.2009.04.004 [doi]
- Monaghan, K., Delahunt, E., & Caulfield, B. (2007). Increasing the number of gait trial recordings maximises intra-rater reliability of the CODA motion analysis system. *Gait & Posture*, 25(2), 303-315. doi:S0966-6362(06)00062-2 [pii]
- Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S., & Camarda, R. (2009). A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 18(1), 11-30. doi:10.3233/JAD-2009-1120 [doi]
- Monastero, R., Palmer, K., Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2007). Heterogeneity in risk factors for cognitive impairment, no dementia: Population-based longitudinal study from the kungsholmen project. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(1), 60-69. doi:15/1/60 [pii]
- Montero-Odasso, M., Almeida, Q. J., Burhan, A. M., Camicioli, R., Doyon, J., Fraser, S., . . . Bherer, L. (2018). SYNERGIC TRIAL (SYNchronizing exercises, remedies in gait and cognition) a multi-centre randomized controlled double blind trial to improve gait and cognition in mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*, 18(1), 93-018-0782-7. doi:10.1186/s12877-018-0782-7 [doi]
- Montero-Odasso, M., Muir, S. W., & Speechley, M. (2012). Dual-task complexity affects gait in people with mild cognitive impairment: The interplay between gait variability, dual tasking, and risk of falls. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(2), 293-299. doi:10.1016/j.apmr.2011.08.026 [doi]
- Montero-Odasso, M., Oteng-Amoako, A., Speechley, M., Gopaul, K., Beauchet, O., Annweiler, C., & Muir-Hunter, S. W. (2014). The motor signature of mild cognitive impairment: Results from the gait and brain study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(11), 1415-1421. doi:10.1093/gerona/glu155 [doi]
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., & Hausdorff, J. M. (2012). Gait and cognition: A complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(11), 2127-2136. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x [doi]
- Moon, Y., Sung, J., An, R., Hernandez, M. E., & Sosnoff, J. J. (2016). Gait variability in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Human Movement Science*, 47, 197-208. doi:S0167-9457(16)30030-6 [pii]
- Morales, J. M., Bermejo, F. P., Benito-Leon, J., Rivera-Navarro, J., Trincado, R., Gabriel, S. R., . . . NEDICES Study Group. (2004). Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: A door-to-door survey of neurological disorders in three communities from central Spain. *Public Health*, 118(6), 426-433. doi:10.1016/j.puhe.2003.10.007 [doi]
- Morris, J. C. (2005). Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(3), 163-165. doi:00002093-200507000-00011 [pii]

- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of Neurology*, *67*(1), 122-131. doi:10.1002/ana.21843 [doi]
- Morris, R., Lord, S., Bunce, J., Burn, D., & Rochester, L. (2016). Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *64*, 326-345. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.012 [doi]
- Muir, S. W., Speechley, M., Wells, J., Borrie, M., Gopaul, K., & Montero-Odasso, M. (2012). Gait assessment in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: The effect of dual-task challenges across the cognitive spectrum. *Gait & Posture*, *35*(1), 96-100. doi:10.1016/j.gaitpost.2011.08.014 [doi]
- Muller, J., Chan, K., & Myers, J. N. (2017). Association between exercise capacity and late onset of dementia, alzheimer disease, and cognitive impairment. *Mayo Clinic Proceedings*, *92*(2), 211-217. doi:S0025-6196(16)30683-8 [pii]
- Murray, M. P., Gore, D. R., & Clarkson, B. H. (1971). Walking patterns of patients with unilateral hip pain due to osteo-arthritis and avascular necrosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery.American Volume*, *53*(2), 259-274.
- Nadkarni, N. K., Levine, B., Mcllroy, W. E., & Black, S. E. (2012). Impact of subcortical hyperintensities on dual-tasking in alzheimer disease and aging. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *26*(1), 28-35. doi:10.1097/WAD.0b013e3182172c58 [doi]
- Nadkarni, N. K., Mcllroy, W. E., Mawji, E., & Black, S. E. (2009). Gait and subcortical hyperintensities in mild alzheimer's disease and aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(4), 295-301. doi:10.1159/000245158 [doi]
- Nadkarni, N. K., Nunley, K. A., Aizenstein, H., Harris, T. B., Yaffe, K., Satterfield, S., . . . Health ABC Study. (2014). Association between cerebellar gray matter volumes, gait speed, and information-processing ability in older adults enrolled in the health ABC study. *The Journals of Gerontology.Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(8), 996-1003. doi:10.1093/gerona/glt151 [doi]
- Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Dore, V., . . . Yanagisawa, K. (2018). High performance plasma amyloid-beta biomarkers for alzheimer's disease. *Nature*, *554*(7691), 249-254. doi:10.1038/nature25456 [doi]
- Nakamura, T., Meguro, K., & Sasaki, H. (1996). Relationship between falls and stride length variability in senile dementia of the alzheimer type. *Gerontology*, *42*(2), 108-113.
- Nakamura, T., Meguro, K., Yamazaki, H., Okuzumi, H., Tanaka, A., Horikawa, A., . . . Sasaki, H. (1997). Postural and gait disturbance correlated with decreased frontal cerebral blood flow in alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *11*(3), 132-139.
- Nascimbeni, A., Minchillo, M., Salatino, A., Morabito, U., & Ricci, R. (2015). Gait attentional load at different walking speeds. *Gait & Posture*, *41*(1), 304-306. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.09.008 [doi]

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi:JGS53221 [pii]
- Nikamp, C. D. M., van der Palen, J., Hermens, H. J., Rietman, J. S., & Buurke, J. H. (2018). The influence of early or delayed provision of ankle-foot orthoses on pelvis, hip and knee kinematics in patients with sub-acute stroke: A randomized controlled trial. *Gait & Posture*, 63, 260-267. doi:S0966-6362(18)30542-3 [pii]
- Nutt, J. G. (2001). Classification of gait and balance disorders. *Advances in Neurology*, 87, 135-141.
- Odenheimer, G., Funkenstein, H. H., Beckett, L., Chown, M., Pilgrim, D., Evans, D., & Albert, M. (1994). Comparison of neurologic changes in 'successfully aging' persons vs the total aging population. *Archives of Neurology*, 51(6), 573-580.
- Oh-Park, M., Holtzer, R., Xue, X., & Verghese, J. (2010). Conventional and robust quantitative gait norms in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(8), 1512-1518. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02962.x [doi]
- Ojagbemi, A., D'Este, C., Verdes, E., Chatterji, S., & Gureje, O. (2015). Gait speed and cognitive decline over 2 years in the ibadan study of aging. *Gait & Posture*, 41(2), 736-740. doi:10.1016/j.gaitpost.2015.01.011 [doi]
- O'Keefe, S. T., Kazeem, H., Philpott, R. M., Playfer, J. R., Gosney, M., & Lye, M. (1996). Gait disturbance in alzheimer's disease: A clinical study. *Age and Ageing*, 25(4), 313-316.
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Nagren, K., . . . Brooks, D. J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An 11C-PIB PET study. *Neurology*, 73(10), 754-760. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b23564 [doi]
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Ohrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., . . . Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 15(7), 673-684. doi:S1474-4422(16)00070-3 [pii]
- Osoba, M. Y., Rao, A. K., Agrawal, S. K., & Lalwani, A. K. (2019). Balance and gait in the elderly: A contemporary review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 4(1), 143-153. doi:10.1002/liv.2.252 [doi]
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008). Mild cognitive impairment in the general population: Occurrence and progression to alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 16(7), 603-611. doi:10.1097/JGP.0b013e3181753a64 [doi]
- Palmqvist, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Johansson, P., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Minthon, L., . . . Swedish BioFINDER Study Group. (2015). Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early alzheimer disease. *Neurology*, 85(14), 1240-1249. doi:10.1212/WNL.0000000000001991 [doi]

- Papegaaij, S., Taube, W., Baudry, S., Otten, E., & Hortobagyi, T. (2014). Aging causes a reorganization of cortical and spinal control of posture. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 28. doi:10.3389/fnagi.2014.00028 [doi]
- Paylor, R., Zhao, Y., Libbey, M., Westphal, H., & Crawley, J. N. (2001). Learning impairments and motor dysfunctions in adult Lhx5-deficient mice displaying hippocampal disorganization. *Physiology & Behavior*, 73(5), 781-792. doi:S0031-9384(01)00515-7 [pii]
- Peel, N. M., Alapatt, L. J., Jones, L. V., & Hubbard, R. E. (2018). The association between gait speed and cognitive status in community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, doi:10.1093/gerona/gly140 [doi]
- Peña-Casanova, J. (2005). Programa integrado de exploración neuropsicológica. test barcelona-revisado [integrated program of neuropsychological assessment—Revised barcelona test]. Barcelona: Masson.
- Pena-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gomez-Anson, B., Oliva, R., . . . NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 307-319. doi:10.1093/arclin/acp027 [doi]
- Pena-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quinones-Ubeda, S., Sanchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., . . . NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the rey-osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 371-393. doi:10.1093/arclin/acp041 [doi]
- Pena-Casanova, J., Monllau, A., Bohm, P., Aguilar, M., Sol, J. M., Hernandez, G., . . . Grupo NORMACODEM. (2005). Diagnostic value and test-retest reliability of the blessed dementia rating scale for alzheimer's disease: Data from the NORMACODEM project. [Valor diagnostico y fiabilidad test-retest de la Escala de demencia de Blessed (BDRS) para la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM] *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 20(7), 349-355. doi:51090714 [pii]
- Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., . . . NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395-411. doi:10.1093/arclin/acp042 [doi]
- Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., . . . NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test,

- and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 321-341. doi:10.1093/arclin/acp038 [doi]
- Perry J. (2010). *Gait analysis: Normal and pathological function* (2nd ed.). Thorafare EEUU: SLACK.
- Persad, C. C., Jones, J. L., Ashton-Miller, J. A., Alexander, N. B., & Giordani, B. (2008). Executive function and gait in older adults with cognitive impairment. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(12), 1350-1355. doi:63/12/1350 [pii]
- Petersen, R. C. (2000). Mild cognitive impairment: Transition between aging and alzheimer's disease. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 15(3), 93-101.
- Petersen, R. C. (2003). *Mild cognitive impairment: Aging to alzheimer's disease*. USA: New York: Oxford University Press.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x [doi]
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 404-418. doi:10.1212/CON.0000000000000313 [doi]
- Petersen, R. C., Aisen, P., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Knopman, D. S., . . . Jack, C. R., Jr. (2013). Mild cognitive impairment due to alzheimer disease in the community. *Annals of Neurology*, 74(2), 199-208. doi:10.1002/ana.23931 [doi]
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. doi:10.1111/joim.12190 [doi]
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, 66(12), 1447-1455. doi:10.1001/archneurol.2009.266 [doi]
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Pirker, W., & Katzenschlager, R. (2017). Gait disorders in adults and the elderly : A clinical guide. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 129(3-4), 81-95. doi:10.1007/s00508-016-1096-4 [doi]
- Pontecorvo, M. J., Devous MD, S., Navitsky, M., Lu, M., Salloway, S., Schaerf, F. W., . . . 18F-AV-1451-A05 investigators. (2017). Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain : A Journal of Neurology*, 140(3), 748-763. doi:10.1093/brain/aww334 [doi]
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., . . . MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: A critical review of the concept and new diagnostic procedure. report of the MCI working group

- of the european consortium on alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(6), 714-718. doi:jnnp.2005.085332 [pii]
- Potvin-Desrochers, A., Richer, N., & Lajoie, Y. (2017). Cognitive tasks promote automatization of postural control in young and older adults. *Gait & Posture*, 57, 40-45. doi:S0966-6362(17)30201-1 [pii]
- Prestia, A., Caroli, A., van der Flier, W. M., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B., Barkhof, F., . . . Frisoni, G. B. (2013). Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for alzheimer disease. *Neurology*, 80(11), 1048-1056. doi:10.1212/WNL.0b013e3182872830 [doi]
- Puglisi, A., & Villamaina, D. (2009). Irreversible effects of memory. *EPL (Europhysics Letters)*, 88(30004)
- Pulido-Valdeolivas, I. (2016). Patrones de marcha de la paraparesia espástica hereditaria en edad pediátrica
- Pulido-Valdeolivas, I., Gomez-Andres, D., Martin-Gonzalo, J. A., Rodriguez-Andonaegui, I., Lopez-Lopez, J., Pascual-Pascual, S. I., & Rausell, E. (2018). Gait phenotypes in paediatric hereditary spastic paraplegia revealed by dynamic time warping analysis and random forests. *PLoS One*, 13(3), e0192345. doi:10.1371/journal.pone.0192345 [doi]
- Qiu, Y., Jacobs, D. M., Messer, K., Salmon, D. P., & Feldman, H. H. (2019). Cognitive heterogeneity in probable alzheimer disease: Clinical and neuropathologic features. *Neurology*, 93(8), e778-e790. doi:10.1212/WNL.0000000000007967 [doi]
- Ramakers, I. H., Visser, P. J., Aalten, P., Boesten, J. H., Metsemakers, J. F., Jolles, J., & Verhey, F. R. (2007). Symptoms of preclinical dementia in general practice up to five years before dementia diagnosis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(4), 300-306. doi:000107594 [pii]
- Ravaglia, G., Forti, P., Montesi, F., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., . . . Mecocci, P. (2008). Mild cognitive impairment: Epidemiology and dementia risk in an elderly italian population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(1), 51-58. doi:JGS1503 [pii]
- Reiman, E. M., Quiroz, Y. T., Fleisher, A. S., Chen, K., Velez-Pardo, C., Jimenez-Del-Rio, M., . . . Lopera, F. (2012). Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: A case-control study. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1048-1056. doi:10.1016/S1474-4422(12)70228-4 [doi]
- Reisberg, B., & Ferris, S. H. (1988). Brief cognitive rating scale (BCRS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 629-636.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & de Leon, M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): A historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 18-31. doi:S1041610207006394 [pii]
- Rey, A. (1941a). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives De Psychologie*, (28), 286-340.
- Rey, A. (1941b). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique.28(286), 340.

- Ribeiro, F. O., J. (2007). Aging effects on joint proprioception: The role of physical activity in proprioception preservation. *Eur Rev Aging Phys*, 4, 71-76.
- Richards, M., Stern, Y., & Mayeux, R. (1993). Subtle extrapyramidal signs can predict the development of dementia in elderly individuals. *Neurology*, 43(11), 2184-2188.
- Riederer, I., Bohn, K. P., Preibisch, C., Wiedemann, E., Zimmer, C., Alexopoulos, P., & Forster, S. (2018). Alzheimer disease and mild cognitive impairment: Integrated pulsed arterial spin-labeling MRI and (18)F-FDG PET. *Radiology*, 288(1), 198-206. doi:10.1148/radiol.2018170575 [doi]
- Ries, A. V., Dunsiger, S., & Marcus, B. H. (2009). Physical activity interventions and changes in perceived home and facility environments. *Preventive Medicine*, 49(6), 515-517. doi:10.1016/j.ypmed.2009.10.009 [doi]
- Riley, M. A., & Turvey, M. T. (2002). Variability and determinism in motor behavior. *Journal of Motor Behavior*, 34(2), 99-125. doi:10.1080/00222890209601934 [doi]
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., . . . Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The mayo clinic study of aging. *Neurology*, 78(5), 342-351. doi:10.1212/WNL.0b013e3182452862 [doi]
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., . . . Petersen, R. C. (2008). Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 65(8), 1066-1073. doi:10.1001/archneur.65.8.1066 [doi]
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., . . . Petersen, R. C. (2014). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, 82(4), 317-325. doi:10.1212/WNL.0000000000000055 [doi]
- Rosano, C., Aizenstein, H., Brach, J., Longenberger, A., Studenski, S., & Newman, A. B. (2008). Special article: Gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(12), 1380-1388. doi:63/12/1380 [pii]
- Rosano, C., Brach, J., Studenski, S., Longstreth, W. T., Jr, & Newman, A. B. (2007). Gait variability is associated with subclinical brain vascular abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology*, 29(3-4), 193-200. doi:000111582 [pii]
- Rosano, C., Sigurdsson, S., Siggeirsdottir, K., Phillips, C. L., Garcia, M., Jonsson, P. V., . . . Launer, L. J. (2010). Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women. *Neurobiology of Aging*, 31(7), 1197-1204. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.004 [doi]
- Rosso, A. L., Olson Hunt, M. J., Yang, M., Brach, J. S., Harris, T. B., Newman, A. B., . . . Health ABC study. (2014). Higher step length variability indicates lower gray matter integrity of selected regions in older adults. *Gait & Posture*, 40(1), 225-230. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.03.192 [doi]



- Rosso, A. L., Verghese, J., Metti, A. L., Boudreau, R. M., Aizenstein, H. J., Kritchevsky, S., . . . Rosano, C. (2017). Slowing gait and risk for cognitive impairment: The hippocampus as a shared neural substrate. *Neurology*, 89(4), 336-342. doi:10.1212/WNL.0000000000004153 [doi]
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., . . . Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the australian imaging, biomarkers and lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275-1283. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007 [doi]
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., . . . Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725. doi:68/20/1718 [pii]
- Rucco, R., Agosti, V., Jacini, F., Sorrentino, P., Varriale, P., De Stefano, M., . . . Sorrentino, G. (2017). Spatio-temporal and kinematic gait analysis in patients with frontotemporal dementia and alzheimer's disease through 3D motion capture. *Gait & Posture*, 52, 312-317. doi:S0966-6362(16)30708-1 [pii]
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., . . . Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). (2015). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC collaboration. *PLoS One*, 10(11), e0142388. doi:10.1371/journal.pone.0142388 [doi]
- Sanchez-Benavides, G., Pena-Casanova, J., Casals-Coll, M., Gramunt, N., Molinuevo, J. L., Gomez-Anson, B., . . . NEURONORMA Study Team. (2014). Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: Data from the spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project). *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 41(3), 887-901. doi:10.3233/JAD-132186 [doi]
- Savelete, T., Acosta, H., Rosario, M. P., Benot S. (2018). PET con 18F-FDG en el diagnóstico precoz de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. (). España: Informe de evaluación de Tecnología Sanitaria y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.
- Scarmeas, N., Albert, M., Brandt, J., Blacker, D., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., . . . Stern, Y. (2005). Motor signs predict poor outcomes in alzheimer disease. *Neurology*, 64(10), 1696-1703. doi:64/10/1696 [pii]
- Schloemer, S. A., Thompson, J. A., Silder, A., Thelen, D. G., & Siston, R. A. (2017). Age-related differences in gait kinematics, kinetics, and muscle function: A principal component analysis. *Annals of Biomedical Engineering*, 45(3), 695-710. doi:10.1007/s10439-016-1713-4 [doi]
- Schutte, L. M., Narayanan, U., Stout, J. L., Selber, P., Gage, J. R., & Schwartz, M. H. (2000). An index for quantifying deviations from normal gait. *Gait & Posture*, 11(1), 25-31. doi:S0966-6362(99)00047-8 [pii]
- Schwartz, M. H., & Rozumalski, A. (2008). The gait deviation index: A new comprehensive index of gait pathology. *Gait & Posture*, 28(3), 351-357. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.05.001 [doi]

- Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., . . . Lipps, D. B. (2010). Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(5), 721-733. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.005 [doi]
- Sekhoni, H., Allali, G., Launay, C. P., Chabot, J., & Beauchet, O. (2017). The spectrum of pre-dementia stages: Cognitive profile of motoric cognitive risk syndrome and relationship with mild cognitive impairment. *European Journal of Neurology*, 24(8), 1047-1054. doi:10.1111/ene.13331 [doi]
- Shengyun, L., Yunkun, N., Gaosheng, X., Lei, W., Xing, G., Yingnan, M., & Guoru, Z. (2016). Relationship between dynamical characteristics of sit-to-walk motion and physical functions of elderly humans. *Conference Proceedings : ...Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2016*, 871-875. doi:10.1109/EMBC.2016.7590839 [doi]
- Sheridan, P. L., Solomont, J., Kowall, N., & Hausdorff, J. M. (2003). Influence of executive function on locomotor function: Divided attention increases gait variability in alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(11), 1633-1637. doi:51516 [pii]
- Shokouhi, S., Riddle, W. R., & Kang, H. (2017). A new data analysis approach for measuring longitudinal changes of metabolism in cognitively normal elderly adults. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 2123-2130. doi:10.2147/CIA.S150859 [doi]
- Siedlecki-Wullich, D., Catala-Solsona, J., Fabregas, C., Hernandez, I., Clarimon, J., Lleo, A., . . . Minano-Molina, A. J. (2019). Altered microRNAs related to synaptic function as potential plasma biomarkers for alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 46-019-0501-4. doi:10.1186/s13195-019-0501-4 [doi]
- Silbert, L. C., Nelson, C., Howieson, D. B., Moore, M. M., & Kaye, J. A. (2008). Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology*, 71(2), 108-113. doi:10.1212/01.wnl.0000316799.86917.37 [doi]
- Smailagic, N., Vacante, M., Hyde, C., Martin, S., Ukoumunne, O., & Sachpekidis, C. (2015). (1)(8)F-FDG PET for the early diagnosis of alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD010632. doi:10.1002/14651858.CD010632.pub2 [doi]
- Smith, E. E., O'Donnell, M., Dagenais, G., Lear, S. A., Wielgosz, A., Sharma, M., . . . PURE Investigators. (2015). Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Annals of Neurology*, 77(2), 251-261. doi:10.1002/ana.24320 [doi]
- Snijders, A. H., van de Warrenburg, B. P., Giladi, N., & Bloem, B. R. (2007). Neurological gait disorders in elderly people: Clinical approach and classification. *The Lancet Neurology*, 6(1), 63-74. doi:S1474-4422(06)70678-0 [pii]

- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107-117. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x [doi]
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., . . . Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63(10), 1882-1891. doi:63/10/1882 [pii]
- Song, D., Yu, D. S. F., Li, P. W. C., & Lei, Y. (2018). The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 79, 155-164. doi:S0020-7489(18)30002-6 [pii]
- Souren, L. E., Franssen, E. H., & Reisberg, B. (1995). Contractures and loss of function in patients with alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(6), 650-655.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003 [doi]
- Srikanth, V., Beare, R., Blizzard, L., Phan, T., Stapleton, J., Chen, J., . . . Reutens, D. (2009). Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: A prospective population-based study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 40(1), 175-180. doi:10.1161/STROKEAHA.108.524355 [doi]
- Stephan, B. C., Brayne, C., Savva, G. M., Matthews, F. E., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2011). Occurrence of medical comorbidity in mild cognitive impairment: Implications for generalisation of MCI research. *Age and Ageing*, 40(4), 501-507. doi:10.1093/ageing/afr057 [doi]
- Stergiou, N., & Decker, L. M. (2011). Human movement variability, nonlinear dynamics, and pathology: Is there a connection? *Human Movement Science*, 30(5), 869-888. doi:10.1016/j.humov.2011.06.002 [doi]
- Sterke, C. S., van Beeck, E. F., Looman, C. W., Kressig, R. W., & van der Cammen, T. J. (2012). An electronic walkway can predict short-term fall risk in nursing home residents with dementia. *Gait & Posture*, 36(1), 95-101. doi:10.1016/j.gaitpost.2012.01.012 [doi]
- Stone, L., Landan, G., & May, R. M. (1996). Detecting time's arrow: A method for identifying nonlinearity and deterministic chaos in time-series data. Paper presented at the Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, London. , 263 1509-1513.
- Stonnington, C. M., Chen, Y., Savage, C. R., Lee, W., Bauer, R. J., III, Sharieff, S., . . . Chen, K. (2018). Predicting imminent progression to clinically significant memory decline using volumetric MRI and FDG PET. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 63(2), 603-615. doi:10.3233/JAD-170852 [doi]

- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests. administration, norms, and commentary. Nueva York: Oxford University Press.
- Sudarsky, L. (1990). Geriatrics: Gait disorders in the elderly. *The New England Journal of Medicine*, 322(20), 1441-1446. doi:10.1056/NEJM199005173222007 [doi]
- Sullivan, R. (2012). Introduction to data mining for the life sciences New York: Human Press.
- Sutherland, D. H. (2002). The evolution of clinical gait analysis. part II kinematics. *Gait & Posture*, 16(2), 159-179. doi:S0966636202000048 [pii]
- Sutherland, D. H. (2005). The evolution of clinical gait analysis part III--kinetics and energy assessment. *Gait & Posture*, 21(4), 447-461. doi:S0966-6362(04)00120-1 [pii]
- Taniguchi, Y., Yoshida, H., Fujiwara, Y., Motohashi, Y., & Shinkai, S. (2012). A prospective study of gait performance and subsequent cognitive decline in a general population of older japanese. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(7), 796-803. doi:10.1093/gerona/glr243 [doi]
- Taube, W., Mouthon, M., Leukel, C., Hoogewoud, H. M., Annoni, J. M., & Keller, M. (2015). Brain activity during observation and motor imagery of different balance tasks: An fMRI study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 64, 102-114. doi:10.1016/j.cortex.2014.09.022 [doi]
- Ten Kate, M., Dicks, E., Visser, P. J., van der Flier, W. M., Teunissen, C. E., Barkhof, F., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Atrophy subtypes in prodromal alzheimer's disease are associated with cognitive decline. *Brain : A Journal of Neurology*, 141(12), 3443-3456. doi:10.1093/brain/awy264 [doi]
- Teng, E., Tingus, K. D., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2009). Persistence of neuropsychological testing deficits in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(2), 168-178. doi:10.1159/000235732 [doi]
- Terrier, P., & Reynard, F. (2015). Effect of age on the variability and stability of gait: A cross-sectional treadmill study in healthy individuals between 20 and 69 years of age. *Gait & Posture*, 41(1), 170-174. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.09.024 [doi]
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: A population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196-203. doi:10.1159/000076356 [doi]
- Thomas, V. S., Vandenberg, E. V., & Potter, J. F. (2002). Non-neurological factors are implicated in impairments in gait and mobility among patients in a clinical dementia referral population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(2), 128-133. doi:10.1002/gps.547 [pii]

- Tian, Q., An, Y., Resnick, S. M., & Studenski, S. (2017). The relative temporal sequence of decline in mobility and cognition among initially unimpaired older adults: Results from the baltimore longitudinal study of aging. *Age and Ageing*, 46(3), 445-451. doi:10.1093/ageing/afw185 [doi]
- Tolea, M. I., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2016). Trajectory of mobility decline by type of dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 30(1), 60-66. doi:10.1097/WAD.0000000000000091 [doi]
- Trittschuh, E. H., Crane, P. K., Larson, E. B., Cholerton, B., McCormick, W. C., McCurry, S. M., . . . Craft, S. (2011). Effects of varying diagnostic criteria on prevalence of mild cognitive impairment in a community based sample. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 25(1), 163-173. doi:10.3233/JAD-2011-101821 [doi]
- Unverzagt, F. W., Gao, S., Baiyewu, O., Ogunniyi, A. O., Gureje, O., Perkins, A., . . . Hendrie, H. C. (2001). Prevalence of cognitive impairment: Data from the indianapolis study of health and aging. *Neurology*, 57(9), 1655-1662.
- van den Berg, E., Geerlings, M. I., Biessels, G. J., Nederkoorn, P. J., & Kloppenborg, R. P. (2018). White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: A domain-specific meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 63(2), 515-527. doi:10.3233/JAD-170573 [doi]
- van der Linde, R. M., Stephan, B. C., Matthews, F. E., Brayne, C., Savva, G. M., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. (2013). The presence of behavioural and psychological symptoms and progression to dementia in the cognitively impaired older population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 700-709. doi:10.1002/gps.3873 [doi]
- van Iersel, M. B., Hoefsloot, W., Munneke, M., Bloem, B. R., & Olde Rikkert, M. G. (2004). Systematic review of quantitative clinical gait analysis in patients with dementia. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 37(1), 27-32. doi:10.1007/s00391-004-0176-7 [doi]
- Vergheze, J., Annweiler, C., Ayers, E., Barzilai, N., Beauchet, O., Bennett, D. A., . . . Wang, C. (2014). Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, 83(8), 718-726. doi:10.1212/WNL.0000000000000717 [doi]
- Vergheze, J., Ayers, E., Barzilai, N., Bennett, D. A., Buchman, A. S., Holtzer, R., . . . Wang, C. (2014). Motoric cognitive risk syndrome: Multicenter incidence study. *Neurology*, 83(24), 2278-2284. doi:10.1212/WNL.0000000000001084 [doi]
- Vergheze, J., Derby, C., Katz, M. J., & Lipton, R. B. (2007). High risk neurological gait syndrome and vascular dementia. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 114(10), 1249-1252. doi:10.1007/s00702-007-0762-0 [doi]
- Vergheze, J., Holtzer, R., Lipton, R. B., & Wang, C. (2009). Quantitative gait markers and incident fall risk in older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(8), 896-901. doi:10.1093/gerona/glp033 [doi]

- Vergheese, J., Holtzer, R., Lipton, R. B., & Wang, C. (2012). Mobility stress test approach to predicting frailty, disability, and mortality in high-functioning older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(10), 1901-1905. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04145.x [doi]
- Vergheese, J., Holtzer, R., Wang, C., Katz, M. J., Barzilai, N., & Lipton, R. B. (2013). Role of APOE genotype in gait decline and disability in aging. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(11), 1395-1401. doi:10.1093/gerona/glt115 [doi]
- Vergheese, J., LeValley, A., Hall, C. B., Katz, M. J., Ambrose, A. F., & Lipton, R. B. (2006). Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(2), 255-261. doi:JGS580 [pii]
- Vergheese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., Katz, M. J., & Buschke, H. (2002). Abnormality of gait as a predictor of non-alzheimer's dementia. *The New England Journal of Medicine*, 347(22), 1761-1768. doi:10.1056/NEJMoa020441 [doi]
- Vergheese, J., Robbins, M., Holtzer, R., Zimmerman, M., Wang, C., Xue, X., & Lipton, R. B. (2008). Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(7), 1244-1251. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01758.x [doi]
- Vergheese, J., Wang, C., Lipton, R. B., & Holtzer, R. (2013). Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(4), 412-418. doi:10.1093/gerona/gls191 [doi]
- Vergheese, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(9), 929-935. doi:jnnp.2006.106914 [pii]
- Verlinden, V. J., van der Geest, J. N., Hoogendam, Y. Y., Hofman, A., Breteler, M. M., & Ikram, M. A. (2013). Gait patterns in a community-dwelling population aged 50 years and older. *Gait & Posture*, 37(4), 500-505. doi:10.1016/j.gaitpost.2012.09.005 [doi]
- Vienne, A., Barrois, R. P., Buffat, S., Ricard, D., & Vidal, P. P. (2017). Inertial sensors to assess gait quality in patients with neurological disorders: A systematic review of technical and analytical challenges. *Frontiers in Psychology*, 8, 817. doi:10.3389/fpsyg.2017.00817 [doi]
- Vyhnalek, M., Rubinova, E., Markova, H., Nikolai, T., Laczo, J., Andel, R., & Hort, J. (2017). Clock drawing test in screening for alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(9), 933-939. doi:10.1002/gps.4549 [doi]
- Waite, L. M., Grayson, D. A., Piguet, O., Creasey, H., Bennett, H. P., & Broe, G. A. (2005). Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the sydney older persons study. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230, 89-93. doi:S0022-510X(04)00431-9 [pii]
- Wajman, J. R., Cecchini, M. A., Bertolucci, P. H. F., & Mansur, L. L. (2018). Quantitative components of the semantic verbal fluency test in cognitively

- healthy controls, mild cognitive impairment, and dementia subtypes. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-10. doi:10.1080/23279095.2018.1465426 [doi]
- Wan, K. Y., & Goldstein, R. E. (2018). Time irreversibility and criticality in the motility of a flagellate microorganism. *Physical Review Letters*, 121(5), 058103. doi:10.1103/PhysRevLett.121.058103 [doi]
- Wang, B., Niu, Y., Miao, L., Cao, R., Yan, P., Guo, H., . . . Zhang, H. (2017). Decreased complexity in alzheimer's disease: Resting-state fMRI evidence of brain entropy mapping. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 378. doi:10.3389/fnagi.2017.00378 [doi]
- Wang, H., He, J., Zhang, R., Zhu, S., Wang, J., Kong, L., . . . Li, X. M. (2012). Sensorimotor gating and memory deficits in an APP/PS1 double transgenic mouse model of alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 233(1), 237-243. doi:10.1016/j.bbr.2012.05.007 [doi]
- Wang, L., Larson, E. B., Bowen, J. D., & van Belle, G. (2006). Performance-based physical function and future dementia in older people. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1115-1120. doi:10.1001/archint.166.10.1115 [pii]
- Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 14-21. doi:10.1016/j.jalz.2011.01.002 [doi]
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of conversion from prodromal alzheimer's disease to alzheimer's dementia: A systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320-332. doi:10.1159/000354370 [doi]
- Watson, N. L., Rosano, C., Boudreau, R. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Sutton-Tyrrell, K., . . . Health ABC Study. (2010). Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(10), 1093-1100. doi:10.1093/gerona/gdq111 [doi]
- Webster, K. E., Merory, J. R., & Wittwer, J. E. (2006). Gait variability in community dwelling adults with alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(1), 37-40. doi:10.1097/01.wad.0000201849.75578.de [doi]
- Wechsler, D. (1997). Wechsler adult intelligence scale-third edition (WAIS-III). administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Cedarbaum, J., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Impact of the alzheimer's disease neuroimaging initiative, 2004 to 2014. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(7), 865-884. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.005 [doi]
- Welmer, A. K., Kareholt, I., Rydwick, E., Angleman, S., & Wang, H. X. (2013). Education-related differences in physical performance after age 60: A cross-sectional study assessing variation by age, gender and occupation. *BMC Public Health*, 13, 641-2458-13-641. doi:10.1186/1471-2458-13-641 [doi]

- Whittle, M. (2007). *Gait analysis: An introduction*. (4th ed.). Edinburgh NY: Butterworth-Heinemann.
- Willey, J. Z., Moon, Y. P., Kulick, E. R., Cheung, Y. K., Wright, C. B., Sacco, R. L., & Elkind, M. S. V. (2017). Physical inactivity predicts slow gait speed in an elderly multi-ethnic cohort study: The northern manhattan study. *Neuroepidemiology*, 49(1-2), 24-30. doi:10.1159/000479695 [doi]
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Beckett, L. A., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Progression of gait disorder and rigidity and risk of death in older persons. *Neurology*, 58(12), 1815-1819.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x [doi]
- Winter, D. (1995). Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & Posture*, 10, 193-214.
- Wittwer, J. E., Webster, K. E., & Hill, K. (2013a). Effect of rhythmic auditory cueing on gait in people with alzheimer disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(4), 718-724. doi:10.1016/j.apmr.2012.11.009 [doi]
- Wittwer, J. E., Webster, K. E., & Hill, K. (2013b). Reproducibility of gait variability measures in people with alzheimer's disease. *Gait & Posture*, 38(3), 507-510. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.01.021 [doi]
- Wittwer, J. E., Webster, K. E., & Menz, H. B. (2010). A longitudinal study of measures of walking in people with alzheimer's disease. *Gait & Posture*, 32(1), 113-117. doi:10.1016/j.gaitpost.2010.04.001 [doi]
- Wrightson, J. G., Twomey, R., Ross, E. Z., & Smeeton, N. J. (2015). The effect of transcranial direct current stimulation on task processing and prioritisation during dual-task gait. *Experimental Brain Research*, 233(5), 1575-1583. doi:10.1007/s00221-015-4232-x [doi]
- Xu, W., Caracciolo, B., Wang, H. X., Winblad, B., Backman, L., Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2010). Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*, 59(11), 2928-2935. doi:10.2337/db10-0539 [doi]
- Xue, S. W., Guo, Y., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Increased resting-state brain entropy in alzheimer's disease. *Neuroreport*, 29(4), 286-290. doi:10.1097/WNR.0000000000000942 [doi]
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., . . . Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama*, 306(6), 613-619. doi:10.1001/jama.2011.1115 [doi]
- Yang, T. T., Liu, C. G., Gao, S. C., Zhang, Y., & Wang, P. C. (2018). The serum exosome derived MicroRNA-135a, -193b, and -384 were potential alzheimer's disease biomarkers. *Biomedical and Environmental Sciences : BES*, 31(2), 87-96. doi:10.3967/bes2018.011 [doi]



- Yao, W., Yao, W., Wang, J., & Dai, J. (2019). Quantifying time irreversibility using probabilistic differences between symmetric permutations doi:<https://doi.org/10.1016/j.physleta.2018.11.043> “
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(3), 329-42; quiz 472. doi:10.1002/mds.21720 [doi]
- Zanin, M., Gómez-Andrés, D., Pulido-Valdeolivas, I., Martín-Gonzalo, J. A., López-López, J., Pascual-Pascual, S. I., & Rausell, E. (2018). Characterising normal and pathological gait through permutation entropy. *Entropy*, 20(1), 77. doi:10.3390/e20010077
- Zanin, M., Rodríguez-González, A., Menasalvas Ruiz, E., & Papo, D. (2018). Assessing time series reversibility through permutation patterns. *Entropy*, 20(665)
- Zanin, M., Zunino, L., Rosso, O. A., & Papo, D. (2012). Permutation entropy and its main biomedical and econophysics applications: A review. *Entropy*, 14, 1553-1577.
- Zhou, J., Hao, Y., Wang, Y., Jor'dan, A., Pascual-Leone, A., Zhang, J., . . . Manor, B. (2014). Transcranial direct current stimulation reduces the cost of performing a cognitive task on gait and postural control. *The European Journal of Neuroscience*, 39(8), 1343-1348. doi:10.1111/ejn.12492 [doi]