

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las  
Ciencias del Comportamiento**



**TESIS DOCTORAL**

**FUNCIONES ÓRBITOFRONTALES EN PACIENTES CON  
DEMENCIA TIPO ALZHEIMER**

**LUIS MARIANO SOLÓRZANO JIMÉNEZ**

**SALAMANCA, DICIEMBRE DE 2015**

**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Victoria Perea Bartolomé.** Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de la Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

**D<sup>a</sup> Valentina Ladera Fernández.** Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, realizado bajo nuestra dirección por **D. Luis Mariano Solórzano Jiménez**, Especialista en Psicología Clínica y alumno del programa de Doctorado “*Neuropsicología Clínica*”, titulado: *Funciones Orbitofrontales en pacientes con Demencia tipo Alzheimer*, reúne los criterios necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, diciembre de 2015

Fdo.: D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: D<sup>a</sup> Valentina Ladera Fernández

## **DEDICATORIA**

A mi padre, que a 6 años de su partida, cada día, en cada amanecer, sin que lo desee, lo recuerdo con una mezcla de nostalgia y orgullo, porque a pesar del dolor que aún existe, la satisfacción que provoca su recuerdo bondadoso, honesto y trabajador es el mayor aliciente para seguir adelante, con la mirada en alto.

El dedicarte este trabajo de tanto esfuerzo y sacrificio es una promesa a tu memoria, una forma de honrar todo aquello que me heredaste, todo aquello que las palabras no podrían describir porque aunque ya no estás más aquí, aún vives en los corazones de quienes te amaron y jamás nadie ocupará esa existencia, pues al vivir llegamos a ocupar un espacio que es único y nos pertenece, y al morir, ese lugar no deja de ser nuestro, por eso hoy más que nunca, me siento inmensamente orgulloso de ser tu hijo y sin lugar a dudas, la finalización de este trabajo dibuja una sonrisa inmensa en tu rostro.

Gracias papá... gracias por lo que fuiste y por lo que serás por siempre!

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Perea, por su visión crítica y sus aportes al campo de la Neuropsicología Clínica, porque profesionales de su talla son los que hacen grande la labor investigativa y la academia, su rectitud como docente es un claro ejemplo a seguir.

A la Profesora Dra. Valentina Ladera, por sus invaluable conocimientos, sus orientaciones y consejos, por su paciencia y motivación que han sido fundamentales en la consecución de este proyecto. Le agradezco el haberme ejemplificado siempre el sentido de responsabilidad y el rigor académico, logrando enriquecer profundamente mi formación profesional y por los cuales se ha ganado mi lealtad y admiración.

De igual forma agradezco a todos los pacientes que participaron en esta investigación, sin lugar a dudas, son los mejores maestros para cualquier profesional. Debo agradecer también, al Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí y a todas las personas dentro del mismo que, de forma directa o indirecta, hicieron posible la culminación de este arduo trabajo.

Finalmente, debo reconocer que todo esto nunca hubiera sido posible sin el amparo incondicional de mi familia, mi madre, mis hermanos y mi sobrina, sin el amor, cariño y atención de personas muy bondadosas, especialmente Esteban y doña Norma, gracias por hacer todo esto posible, ustedes son personas maravillosas que ocupan un lugar de privilegio en mi corazón.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	4
<b>PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA</b>	
<b>CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....</b>	<b>11</b>
1.1 Concepto .....	13
1.2 Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores .....	15
1.3 Fases evolutivas .....	22
1.4 Diagnóstico .....	32
1.5 Diagnóstico diferencial .....	56
1.6 Neuropatología .....	69
1.7 Manifestaciones clínicas .....	80
<b>CAPÍTULO 2. CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL .....</b>	<b>120</b>
2.1 Neuroanatomía .....	122
2.2 Funciones .....	134
<b>CAPÍTULO 3. CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL Y DEMENCIA TIPO ALZHEIMER .....</b>	<b>165</b>
3.1 Patología .....	167
3.2 Funciones orbitofrontales y Demencia tipo Alzheimer .....	173

## **PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO**

<b>CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....	198
<b>4.1</b> Objetivos de la investigación .....	200
<b>4.1.1</b> Objetivos generales .....	204
<b>4.1.2</b> Objetivos específicos .....	204
<b>4.2</b> Hipótesis .....	205
<b>CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA</b> .....	207
<b>5.1</b> Diseño .....	209
<b>5.2</b> Descripción de variables .....	209
<b>5.2.1</b> Variables dependientes .....	209
<b>5.2.2</b> Variable independiente .....	211
<b>5.3</b> Participantes .....	211
<b>5.4</b> Material .....	217
<b>5.5</b> Procedimiento .....	230
<b>5.6</b> Análisis estadístico .....	231
<b>CAPÍTULO 6. RESULTADOS</b> .....	233
<b>6.1</b> Análisis de la normalidad de las variables en estudio .....	235
<b>6.2</b> Toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo .....	236
<b>6.3</b> Capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales .....	239
<b>6.4</b> Reconocimiento de emociones en expresiones faciales .....	240

<b>6.5</b>	Reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales.....	241
<b>6.6</b>	Inhibición de la conducta .....	244
<b>6.7</b>	Regulación y control del comportamiento .....	249
	<b>CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN</b> .....	256
	<b>CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES</b> .....	276
	<b>REFERENCIAS</b> .....	281

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS**

<b>APA</b>	<i>American Psychiatric Association</i>
<b>APP</b>	Proteína precursora del amiloide
<b>AVD</b>	Actividades de vida diaria
<b>CDL</b>	Corteza dorsolateral
<b>CDR</b>	<i>Clinical Dementia Rating</i>
<b>CERAD</b>	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades
<b>CM</b>	Corteza motora
<b>COF</b>	Corteza orbitofrontal
<b>CPF</b>	Corteza prefrontal
<b>CPM</b>	Corteza premotora
<b>CVM</b>	Corteza ventro medial
<b>DCL</b>	Deterioro cognitivo leve
<b>DFT</b>	Demencia fronto-temporal
<b>DLB</b>	Demencia con cuerpos de Lewy
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>DSM</b>	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
<b>DTA</b>	Demencia tipo Alzheimer
<b>DTA-L</b>	Sujetos con Demencia tipo Alzheimer de severidad Leve



<b>DTA-M</b>	Sujetos con Demencia tipo Alzheimer de severidad Moderada
<b>DTA-MG</b>	Sujetos con Demencia tipo Alzheimer de severidad Moderadamente Grave
<b>DTA-S</b>	Sujetos sin deterioro neurocognitivo
<b>DV</b>	Demencia vascular
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EEG</b>	Electroencefalografía
<b>EH</b>	Enfermedad de Huntington
<b>EP</b>	Enfermedad de Parkinson
<b>EW</b>	Enfermedad de Wilson
<b>FAST</b>	Escala de evaluación funcional
<b>FE</b>	Funciones ejecutivas
<b>fMRI</b>	Resonancia magnética funcional
<b>FP</b>	Faux Pas
<b>GDS</b>	<i>Global Dementia Staging</i>
<b>IGT</b>	<i>Iowa Gambling Task</i>
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>M1</b>	Corteza motora primaria
<b>MMSE</b>	<i>Mini Mental State Examination</i>
<b>NIA-AA</b>	<i>The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup</i>

<b>NINCDS-</b>	<i>National Institute of Neurological and Communicative Diseases and</i>
<b>ADRDA</b>	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PE</b>	Percepción emocional
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>SCP</b>	Síntomas conductuales y emocionales
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada por emisión de fotones simples
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>ToM</b>	Teoría de la mente
<b>VBM</b>	Morfometría basada en voxel
<b>βA</b>	Proteína beta amiloide

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Descripción estadios “Global Deterioration Scale” (Reisberg et al, 1982) .....	29
<b>Tabla 2.</b>	Descripción estadios “Functional Assessment Staging” (Reisberg, 1988) .....	30
<b>Tabla 3.</b>	Criterios para el diagnóstico de Demencia tipo Alzheimer según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4ª edición revisada) (APA, 2002) .....	38
<b>Tabla 4.</b>	Criterios para el diagnóstico de Demencia en la Enfermedad de Alzheimer según la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición) (OMS, 1992) .....	39
<b>Tabla 5.</b>	Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke” y la “Alzheimer's Disease and Related Disorders Association” (McKhann et al., 1984) .....	41
<b>Tabla 6.</b>	Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute on Aging and Alzheimer's Association” (McKhann et al., 2011b) .....	43
<b>Tabla 7.</b>	Criterios Diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición) (APA, 2013) .....	48
<b>Tabla 8.</b>	Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a Enfermedad de Alzheimer del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición) (APA, 2013) .....	49

<b>Tabla 9.</b>	Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Alzheimer (Merino et al., 2015) .....	69
<b>Tabla 10.</b>	Características sociodemográficas de los participantes .....	212
<b>Tabla 11.</b>	Características sociodemográficas de los participantes por grupo .....	215
<b>Tabla 12.</b>	ANOVA de un factor. Edad .....	216
<b>Tabla 13.</b>	Chi-cuadrado. Género, escolaridad y estado civil .....	216
<b>Tabla 14.</b>	Rendimientos generales en los grupos de estudio .....	216
<b>Tabla 15.</b>	Valores para las variables dependientes en las pruebas Kolmogorov-Smirnov y Levene .....	235
<b>Tabla 16.</b>	ANOVA de un factor. Rendimientos globales en el Iowa Gambling Task .....	236
<b>Tabla 17.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos globales en el Iowa Gambling Task .....	237
<b>Tabla 18.</b>	ANOVA de dos factores. Bloques del Iowa Gambling Task y Demencia tipo Alzheimer .....	238
<b>Tabla 19.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos por bloque en el Iowa Gambling Task ...	238
<b>Tabla 20.</b>	ANOVA de un factor. Rendimientos en el Test de Faux Pas .....	239
<b>Tabla 21.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos en el Test de Faux Pas .....	240
<b>Tabla 22.</b>	ANOVA de un factor. Rendimientos en el Test de la Mirada .....	240
<b>Tabla 23.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos en el Test de la Mirada .....	241
<b>Tabla 24.</b>	Kruskal-Wallis. Rendimientos globales en el visionado de situaciones sociales .....	242
<b>Tabla 25.</b>	Prueba U de Mann-Whitney. Rendimientos globales en el visionado de situaciones sociales .....	242

<b>Tabla 26.</b>	Kruskal-Wallis. Factor comprensión del visionado de situaciones sociales .....	243
<b>Tabla 27.</b>	Prueba U de Mann-Whitney. Factor de comprensión en el visionado de situaciones sociales .....	243
<b>Tabla 28.</b>	Kruskal-Wallis. Factor empatía del visionado de situaciones sociales ...	244
<b>Tabla 29.</b>	Prueba U de Mann-Whitney. Factor de empatía en el visionado de situaciones sociales .....	244
<b>Tabla 30.</b>	Tabla de contingencia. Criterio de aprendizaje en el Test de Objetos Alternados .....	245
<b>Tabla 31.</b>	Chi-cuadrado. Criterio de aprendizaje en el Test de objetos alternados .	245
<b>Tabla 32.</b>	ANOVA de un factor. Rendimientos en lectura de palabras Test de colores y palabras de Stroop .....	245
<b>Tabla 33.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos en lectura de palabras Test de colores y palabras de Stroop .....	246
<b>Tabla 34.</b>	ANOVA de un factor. Rendimientos en denominación de colores Test de colores y palabras de Stroop .....	246
<b>Tabla 35.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos en denominación de colores Test de colores y palabras de Stroop .....	247
<b>Tabla 36.</b>	ANOVA de un factor. Rendimientos en palabra-color Test de colores y palabras de Stroop .....	247
<b>Tabla 37.</b>	HSD de Tukey. Rendimientos en palabra-color Test de colores y palabras de Stroop .....	248
<b>Tabla 38.</b>	ANOVA de un factor. Índice de interferencia Test de colores y palabras de Stroop .....	249

<b>Tabla 39.</b>	HSD de Tukey. Índice de interferencia Test de colores y palabras de Stroop .....	249
<b>Tabla 40.</b>	Resultados globales en la Escala de comportamiento frontal .....	250
<b>Tabla 41.</b>	ANOVA de dos factores. Escala de comportamiento frontal y Demencia tipo Alzheimer .....	250
<b>Tabla 42.</b>	HSD de Tukey. Escala de comportamiento frontal y Demencia tipo Alzheimer .....	251
<b>Tabla 43.</b>	Resultados en la Sub-escala Apatía de la Escala de comportamiento frontal .....	251
<b>Tabla 44.</b>	ANOVA de dos factores. Sub-escala Apatía y Demencia tipo Alzheimer .....	252
<b>Tabla 45.</b>	HSD de Tukey. Sub-escala Apatía y Demencia tipo Alzheimer .....	252
<b>Tabla 46.</b>	Resultados en la Sub-escala Disfunción ejecutiva de la Escala de comportamiento frontal .....	253
<b>Tabla 47.</b>	ANOVA de dos factores. Sub-escala Disfunción ejecutiva y Demencia tipo Alzheimer .....	253
<b>Tabla 48.</b>	HSD de Tukey. Sub-escala Disfunción ejecutiva y Demencia tipo Alzheimer .....	254
<b>Tabla 49.</b>	Resultados en la Sub-escala Desinhibición ejecutiva de la Escala de comportamiento frontal .....	254
<b>Tabla 50.</b>	ANOVA de dos factores. Sub-escala Desinhibición y Demencia tipo Alzheimer.....	255

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Divisiones de la corteza frontal (Kolb y Whishaw, 2006) .....	123
<b>Figura 2.</b>	Divisiones de la corteza prefrontal (Kolb y Whishaw, 2006) .....	128
<b>Figura 3.</b>	Surcos y circunvoluciones orbitales (Drake, Vogl y Mitchell, 2010) .....	130
<b>Figura 4.</b>	Áreas de Brodmann (Kolb y Whishaw, 2006) .....	130
<b>Figura 5.</b>	Corteza prefrontal ventromedial (Carretié, López y Albert, 2010) .....	131
<b>Figura 6.</b>	Circuito orbitofrontal (Restrepo et al., 2008) .....	134
<b>Figura 7.</b>	Modelo de cognición social (Adolphs, 2003) .....	143

# **RESUMEN**



## RESUMEN

En la Demencia tipo Alzheimer (DTA), la literatura científica ha reportado algunos hallazgos de gran importancia en su comprensión y estrategias de abordaje, dos de ellos resultan fundamentales, el primero se refiere a que las regiones prefrontales y, particularmente la corteza orbitofrontal (COF), podrían mostrar las características histológicas propias de la enfermedad, hasta en etapas avanzadas de la misma, incluso se ha llegado a señalar que el córtex orbitofrontal se muestra más conservado que el hipocampo en el estadio inicial de la demencia, situación que, asociada a otros factores, podría hacer pensar que el circuito orbitofrontal tiende a evidenciar una mayor preservación histofisiológica, lo cual incide en los rendimientos del paciente en tareas que requieren la correcta funcionalidad del mismo. El segundo aspecto se refiere a la determinación de funciones asociadas a dicho circuito, pese a la aceptación generalizada en varios estudios acerca de las dificultades para establecer un grado de especificidad al respecto, asociándose este hecho no solo a la complejidad de los circuitos cerebrales, sino también, a la carencia de un “*estándar de oro*” en la valoración de dichas funciones.

Así, el objetivo de este trabajo consiste en estudiar las funciones relacionadas con el circuito orbitofrontal en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

Participaron voluntariamente en el estudio 90 individuos, con y sin diagnóstico de deterioro neurocognitivo, con una edad media de 68,44 años (DS=9.37), sin alteraciones neurológicas y/o neuropsicológicas, dividiéndose en cuatro grupos: sujetos sin deterioro

neurocognitivo (n=30), sujetos con DTA leve (n=20), sujetos con DTA moderada (n=20) y sujetos con DTA moderadamente grave (n=20).

Las funciones orbitofrontales evaluadas fueron: (i) toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo, (ii) atribución de estados mentales en otras personas, (iii) reconocimiento de emociones en expresiones faciales, (iv) reconocimiento emocional en situaciones sociales, (v) inhibición de la conducta y (vi) regulación y control del comportamiento. Los instrumentos de evaluación utilizados fueron: El Juego de azar de Iowa (IGT), Test de Faux Pas, Test de la mirada, Visionado de situaciones sociales, Test de objetos alternados, Test de colores y palabras de Stroop y la Escala de comportamiento frontal.

Los resultados obtenidos confirman que las funciones orbitofrontales exhiben un deterioro desde el inicio del cuadro clínico, no obstante, se logra determinar que el avance de la enfermedad no se relaciona necesariamente con la obtención de peores rendimientos en algunas de dichas tareas. Los únicos rendimientos que evidenciaron un deterioro progresivo en el curso de la enfermedad, fueron los relacionados con el reconocimiento de emociones en expresiones faciales estáticas (imágenes) y algunas tareas asociadas con la inhibición de la conducta.

**Palabras Claves:** Enfermedad de Alzheimer, Demencia tipo Alzheimer; Corteza prefrontal; Circuito orbitofrontal; Funciones orbitofrontales.

# **INTRODUCCIÓN**

## **INTRODUCCIÓN**

La DTA se caracteriza por el deterioro progresivo de la memoria y de otras áreas de la función cognitiva (Rubinstein, Martínez y Grasso, 2014), tal es el caso de las funciones ejecutivas (FE), propias de la corteza prefrontal (CPF) y relacionadas con la autorregulación del comportamiento (Rike, Johansen, Ulleberg, Lundqvist y Schanke, 2015). De esta forma, los procesos asociados a las FE pueden ser de índole cognitivo (memoria de trabajo, razonamiento, resolución de problemas, planificación, secuenciación, atención sostenida, resistencia a la interferencia, utilización de feedback, multitareas, flexibilidad cognitiva y capacidad de responder a estímulos nuevos, fundamentalmente), o bien, relacionados con la emoción y la conducta propiamente, involucrando valores afectivos y motivacionales asociados a la COF (Bissonette, Schoenbaum, Roesch y Powell, 2015; Farovik et al., 2015).

La COF recibe aferencias de la amígdala, la corteza entorrinal y la circunvolución del cíngulo, además de todas las áreas sensoriales, mientras que envía proyecciones a la corteza temporal inferior, corteza entorrinal, circunvolución del cíngulo, hipotálamo lateral, amígdala, área tegmental ventral, cabeza del núcleo caudado y a la corteza motora, conformando así un circuito orbitofrontal, con distintos patrones de conexión y una alta heterogeneidad (Jarbo y Verstynen, 2015; Li, Sescousse, Amiez y Dreher, 2015; Wood y Grafman, 2013).

Estudios realizados ponen de manifiesto, con relación a la DTA, dos aspectos fundamentales, el primero de ellos es que el córtex orbitofrontal representa una de las regiones corticales que muestra menos alteración histopatológica, situación que, asociada a otros factores, podría hacer pensar que el circuito orbitofrontal tiende a mostrar una mayor preservación (Alameda, Salguero, Merchán, Domínguez y Rodríguez, 2012; Álvarez, Pedroso y Padrón, 2013; Harada et al., 2015; Klupp et al., 2015). El segundo aspecto se refiere a la

determinación de funciones asociadas a dicho circuito, pese a la aceptación generalizada en varios estudios, acerca de una marcada dificultad para establecer un grado de especificidad al respecto, asociándose este hecho no solo a la complejidad de los circuitos cerebrales, sino también, a la carencia de un “*estándar de oro*” en la valoración de dichas funciones (Jonker, Jonker, Scheltens y Scherder, 2015; Malloy, Tremont, Grace y Frakey, 2014). Algunos autores han señalado la implicación del circuito orbitofrontal en tareas relacionadas con la toma de decisiones de contenido motivacional, la representación del valor emocional de los reforzadores (valor hedónico) y la formación de expectativas (Glöckner y Hochman, 2015; Mardaga y Hansenne, 2015). Otros estudios señalan una fuerte asociación de este circuito con la detección de situaciones y condiciones de riesgo, así como, con la regulación de emociones y del estado afectivo (Rankin, Kramer y Miller, 2005; Palombo, Keane y Verfaellie, 2015; Perry y Kramer, 2015; Rolls, 2011).

De igual forma, Zald y Rauch (2006) afirmaron que dicho circuito se encuentra implicado en la regulación de los mecanismos de cognición social y empatía, así como en la inhibición de la conducta, lo cual ha sido reportado también por estudios más actuales (Banich y Depue, 2015; Cavallini et al., 2015; Gregory et al., 2014; Willis, Murphy, Ridley y Vercammen, 2015).

En este sentido, los resultados obtenidos a partir de los diferentes trabajos que han relacionado las lesiones de la CPF con la experiencia y respuesta emocional, indican que, si bien ésta región interviene en dichos aspectos emocionales, es posible establecer una vinculación entre diferentes sectores prefrontales (Rushworth, Behrens, Rudebeck y Walton, 2014), es así como, el circuito orbitofrontal está implicado en la respuesta emocional ante contingencias aprendidas de refuerzo, inhibiendo otras áreas cerebrales cuando un estímulo

deja de predecir el refuerzo (Delazer, Sinz, Zamarian y Benke, 2015); igualmente una lesión en ésta área se ha llegado a asociar con una alteración del control emocional inhibitorio, incapacitando al sujeto para modificar su conducta cuando el significado emocional de los estímulos cambia (Sandi y Haller, 2015).

Varios estudios afirman que cuando una lesión se focaliza en la porción orbital lateral los pacientes suelen presentar incontinencia emocional, impulsividad, irritabilidad, conductas de utilización y de imitación, entre otros (Hooker, Verosky, Germine, Knight y D'Esposito, 2008; Huey et al., 2015; Sacuiu et al., 2015). Por el contrario, cuando la lesión se localiza a nivel orbital basal las alteraciones estarían más relacionadas con conducta antisocial, alteración en el reconocimiento de estímulos con un valor de refuerzo, alteraciones en la extinción conductual y en sus respuestas vegetativas ante estímulos de naturaleza social (Chung y Barch, 2015; Timbie y Barbas, 2015).

Recientemente, estudios realizados con pacientes con DTA han reportado dificultades en tareas de alternancia de objeto cuando se encuentran implicados elementos de tipo afectivo, hecho que se ha llegado a asociar con conductas de perseveración (Hynes, Baird y Grafton, 2015). La toma de decisiones es una de las tareas más estudiadas en cuanto a su implicación con las porciones orbital y medial (Fecteau et al., 2014). Los datos disponibles con neuroimagen asocian el circuito orbitofrontal con el reconocimiento de emociones en expresiones faciales (Goodkind et al., 2015), así como en la estructuración de juicios morales y los procesos involucrados en la teoría de la mente (Gallagher y Frith, 2014; Schiebener y Brand, 2015).

El panorama descrito nos lleva a justificar la importancia de ésta investigación, en tanto los hallazgos obtenidos podrían tener implicaciones importantes al momento de elaborar un

plan de rehabilitación en los sujetos con DTA, estudiando los rendimientos de estos pacientes en diversas funciones, tales como: toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo, capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales (Teoría de la Mente), reconocimiento de emociones en expresiones faciales, reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales, control inhibitorio, regulación y control del comportamiento; lo que constituye un pilar fundamental en el abordaje integral de estas personas, orientado siempre a mejorar la calidad de vida no solo del paciente, sino también de cuidadores y familiares.

Al respecto, el objetivo principal de este trabajo es estudiar las funciones relacionadas con el circuito orbitofrontal en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave). Para cumplir con los objetivos de la investigación, este trabajo se ha estructurado en dos partes, Parte I (revisión teórica) y Parte II (estudio empírico). Los capítulos de los que consta cada una de estas partes son los siguientes:

### **Parte I. Revisión teórica**

- **Capítulo 1. *Enfermedad de Alzheimer.*** Revisión sobre el concepto, epidemiología, fases evolutivas, diagnóstico, neuropatología y manifestaciones clínicas.
- **Capítulo 2. *Córtex orbitofrontal.*** Se revisarán aspectos fundamentales de la neuroanatomía y sus principales funciones.
- **Capítulo 3. *Córtex orbitofrontal y Demencia tipo Alzheimer.*** Se analiza el estado del arte en relación a los rendimientos de pacientes con DTA en tareas asociadas característicamente a la COF.

## Parte II. Estudio empírico

- **Capítulo 4. *Objetivos e hipótesis.*** En este apartado se presentan los objetivos e hipótesis planteadas en la investigación.
- **Capítulo 5. *Metodología.*** Se exponen los pasos llevados a cabo para la realización de esta investigación: diseño, descripción de variables, participantes, instrumentos empleados, procedimiento y análisis estadístico.
- **Capítulo 6. *Resultados.*** Una vez realizados los análisis estadísticos, se exponen los resultados obtenidos.
- **Capítulo 7. *Discusión.*** En este apartado se realiza la discusión de los resultados obtenidos, comparándolos con los de otros investigadores.
- **Capítulo 8. *Conclusiones.*** Se plantean las conclusiones del estudio.

Finalmente se presentan las referencias bibliográficas.



## **PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA**

**CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**CAPÍTULO 2. CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL**

**CAPÍTULO 3. CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL Y DEMENCIA TIPO  
ALZHEIMER**

**CAPÍTULO 1.**  
**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

## **CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

<b>1.1</b>	Concepto .....	13
<b>1.2</b>	Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores .....	15
<b>1.3</b>	Fases evolutivas .....	22
<b>1.4</b>	Diagnóstico .....	32
<b>1.5</b>	Diagnóstico diferencial .....	56
<b>1.6</b>	Neuropatología .....	69
<b>1.7</b>	Manifestaciones clínicas .....	80

## **1. Enfermedad de Alzheimer**

### **1.1 Concepto**

La EA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada patológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares, placas neuríticas o seniles y neuritas distróficas que clínicamente se manifiesta por un progresivo deterioro cognitivo y funcional, además, suele conllevar cambios en el estado de ánimo, con alteraciones psicológicas y de la conducta. El curso de la EA es progresivo e irreversible, con un inicio insidioso y con la afectación de memoria episódica como síntoma cognitivo más común y temprano (Navarro, Conde y Villanueva, 2015).

Estudios actuales llevados a cabo por Allen, Robinson, Snowden, Davidson y Mann (2014) y Ansciaux et al. (2015), afirman que aunque se ha avanzado mucho en materia de investigación al respecto, el diagnóstico de la EA sigue siendo tanto clínico como por exclusión de cualquier otra causa de demencia y su diagnóstico definitivo se sigue realizando post-mortem mediante diagnóstico histopatológico o estudio genético en el caso de la forma familiar.

Tradicionalmente, según la localización de las alteraciones patológicas, la EA se considera cortical y de predominio tétoro-parietal. A nivel etiopatogénico se incluye en las demencias primarias o degenerativas, al ser un trastorno que afecta principalmente al encéfalo por una alteración propia del metabolismo neuronal que se traduce en una pérdida paulatina de dichas células y sus sinapsis, así como la presencia y acumulación de placas seniles y de degeneración neurofibrilar (Ando et al., 2014; Pensalfini et al., 2014). La evolución del cuadro conlleva a un estado creciente de dependencia por parte del paciente, así, en las últimas etapas

del mismo, es común que el paciente se encuentre encamado y totalmente dependiente para lograr la subsistencia (Merino, Sendin y Osorio, 2015).

La demencia por su parte, se define como un síndrome adquirido de alteración intelectual, emocional, volitiva y conductual persistentes, que compromete la función de múltiples esferas de la actividad mental tales como la memoria, el lenguaje, las habilidades visoespaciales, la afectividad, la personalidad y todas aquellas competencias asociadas con la ejecución, planificación, organización y abstracción (Romero, Domínguez, Barahona y Rodríguez, 2015). Implica, por tanto, un declinar respecto al nivel funcional premórbido del paciente, conduciendo así a un progresivo deterioro global, personal y social (Rubinstein et al., 2014).

Varios estudios describen diversos trastornos que se deben considerar de exclusión en el proceso diagnóstico de la EA: delirium (síndrome confusional agudo) (Fong, Davis, Growdon, Albuquerque y Inouye, 2015), retraso mental (Del Viva, Tozzi, Bargagna y Cioni, 2015), amnesia global transitoria (Quinette et al., 2015), síndromes cognitivos focales (Bisbing et al., 2015), trastornos psiquiátricos (depresión, manía, esquizofrenia) (Aarsland, Taylor y Weintraub, 2014) y simulación (Corrigan et al., 2014; Zahodne, Ornstein, Cosentino, Devanand y Stern, 2015). Al igual que ocurre en la EA, existen diversos criterios diagnósticos de demencia, los cuales difieren principalmente en la necesidad de incluir de forma obligatoria el déficit mnésico entre los mismos.

La EA constituye la forma más frecuente de demencia, seguida de la demencia vascular (DV), que ocurre luego de un accidente cerebrovascular (Claassen, 2015). Sin embargo, existen muchas otras condiciones que pueden provocar síntomas de demencia, entre ellas algunas reversibles, como los problemas de tiroides y deficiencias de vitaminas que han sido estudiadas

en diversas investigaciones (Djukic, Wedekind, Franz, Gremke y Nau, 2015; Milman et al, 2014; Ritchie yYeap, 2015; Moon et al., 2014).

## **1.2 Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores**

Como se ha mencionado en párrafos anteriores, la EA es la causa más frecuente de demencia, es más habitual en mujeres y aumenta su prevalencia con la edad (Vos et al., 2015). A pesar de que Costa Rica cuenta con el Plan Nacional para la EA y Demencias Relacionadas (Consejo Nacional de la Persona Adulta Mayor [CONAPAM], 2014), actualmente se desconoce la magnitud del problema por ausencia de estudios específicos. Será este año en el que, precisamente, el Ministerio de Salud de Costa Rica realizará el primer estudio de prevalencia e impacto socioeconómico de esta enfermedad, con lo cual se pretende tener, por primera vez, datos de nuestra región que orienten aún más, la toma de decisiones por parte de las autoridades sanitarias.

Lo anterior se asocia con el desafío que tendremos que enfrentar como sociedad ante al fenómeno de la inversión de la pirámide poblacional. En 1940 sólo un 46% de los costarricenses llegaba a los 60 años. Actualmente, la esperanza de vida al nacer es superior a los 80 años, la más alta de América después de Canadá (CONAPAM, 2014). Este proceso produce un aumento vertiginoso de este grupo poblacional, que ya alcanza un 7% y que crece a un ritmo del 4% anual, duplicándose en 20 años, con un enorme efecto social y económico, en especial en los servicios de salud (CONAPAM, 2014).

En cuanto a los factores de riesgo genético de la EA, estudios realizados por Kosik et al. (2015); Fleisher et al. (2015); Yau et al. (2015) y Karch et al. (2015), plantean que en una pequeña proporción, menos del 5% de todos los pacientes, se ha observado que se transmite de

forma autosómica dominante, forma conocida como EA familiar o monogénica (Farrer, 2015) con una penetrancia próxima al 100% a los 60 años de edad, en muchas ocasiones en la década de los 50 e incluso antes (Navarro et al., 2015).

En la actualidad se han descrito mutaciones en 3 genes: en el gen de la proteína precursora del amiloide (APP) en el cromosoma 21, en el gen de la presenilina-1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y en el gen de la presenilina-2 (PSEN2) en el cromosoma 1, los tres en relación con producción, agregación o aclaramiento de  $\beta$ -amiloide (Baranello et al., 2015; Reitz y Mayeux, 2014).

En cuanto a la APP, uno de los hallazgos típicos de la EA es el depósito del péptido amiloideo ( $\beta A_{42}$ ) a nivel extracelular (Kempainen et al., 2015), procedente de la degradación de la misma, no obstante, pese a los avances en la comprensión del procesamiento de la APP como una de las bases patogénicas de la EA, las funciones fisiológicas de esta proteína todavía no están bien definidas (Rockenstein et al., 2015).

Con respecto al  $\beta A_{42}$ , este se acumula tanto en el retículo endoplásmico neuronal, como a nivel extracelular, considerándose este último fenómeno como el acontecimiento primario en la patogénesis de la EA (Barucker et al., 2015), pues dicha acumulación provoca la pérdida sináptica y la muerte selectiva de las neuronas.

Estudios realizados por Pan et al. (2015), Ling, Golde, Galasko y Koo (2015), Lazzari, Kipanyula, Agostini, Pozzan y Fasolato (2015) y Hu et al. (2015) han confirmado que la agregación de la  $\beta A_{42}$  altera la actividad sináptica dañando las espinas dendríticas y afectando la neuroplasticidad de los elementos sinápticos, así como, inhibiendo la potenciación a largo plazo a nivel hipocampal in vivo.

En lo que al gen de la PSEN1 respecta, los estudios de Sala-Llonch et al. (2015), Akbari et al. (2015) y Xia et al. (2015) lo han identificado en más de 400 familias con un aproximado de 185 mutaciones diferentes, siendo las características clínicas y neuropatológicas de la enfermedad, significativamente más severas que las de la EA esporádica, además, con un inicio muy temprano en algunos casos, una progresión más rápida de lo que normalmente se ve en la EA de inicio tardío, y como hallazgos neuropatológicos, una gran cantidad de depósitos de amiloide y de ovillos neurofibrilares.

El gen de la PSEN2 no ha sido objeto de mucha investigación científica en los últimos años, quizás por ser desde el punto de vista cuantitativo, el menos representativo de los tres genes implicados en la EA familiar; no obstante, existen estudios que reportan mutaciones en este gen en familias argentinas (Muchnik et al., 2015), chinas (Shi et al., 2015) e italianas (Abbate et al., 2015). Así, los reportes que hacen Cai, An y Kim (2015) y Frigerio et al. (2015) es sus estudios, se refieren a la identificación aproximada de 27 familias con alrededor de 21 mutaciones en su secuencia, señalando que los efectos fisiopatogénicos son similares a los descritos para el gen de la PSEN1.

Además, estudios llevados a cabo por Wood (2015), Hanson, Craft y Banks (2015) y Teng et al. (2015) han referido factores genéticos que influyen en la presentación de la enfermedad pero no siguen un patrón mendeliano, entre ellos, el mejor conocido, el gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE) en el cromosoma 19, planteando la existencia de 3 posibles alelos: E2, E3 y E4. Los estudios llevados a cabo por Guerreiro et al. (2015), Teng et al. (2015) y Rhinn et al. (2015) muestran conclusiones convergentes al plantear que ser portador del alelo E4 del gen de la ApoE representa un elevado factor de riesgo de padecer EA, esto es, la presencia de una copia del alelo E4 (heterocigotos) multiplica por 2-3 veces la



posibilidad de desarrollar EA en relación con los no portadores de este alelo, pero si son dos las copias del alelo ApoE4 (homocigotos) el riesgo se multiplica por 8-12 veces; dicho planteamiento ha sido respaldado por varios investigadores (Iriarte, Fontes y Méndez-López, 2015; Karch y Goate, 2015; Lloyd, Magistretti y Pellerin, 2015).

Es importante mencionar que, aunque se emplea el concepto de enfermedad autosómica dominante, no todos los casos son así, actualmente estudios llevados a cabo por Butler et al. (2015), Kahrizi (2015) y Mitsui y Tsuji (2014) han encontrado casos asociados a mutaciones con herencia autosómica recesiva que solo causan la EA en situación de homocigosis (deleción del trinucleótido E693 y mutación A673 V), siendo, según estos investigadores, casos, excepcionales que podrían explicar la aparición de la EA a una edad muy temprana y sin antecedentes familiares.

Así, existe consenso en cuanto que la gran mayoría de los casos responde a un modelo multifactorial de herencia poligénica (Romero et al., 2015). De esta forma, los resultados genéticos más recientes han revelado una gran cantidad de genes como posibles indicadores de riesgo de padecer la EA, estudios como los de Wu et al. (2015) y Zanzoni (2015) señalan multitud de genes asociados (*ABCA7*, *EPHA1*, *CD33*, *CD2AP*, *BIN1*, *TREM2*, *ACAN*, *ATXN1*, *BCR*, *CD33*, *CLU*, *CR1*, *CTSS*, *EBF3*, *EPC2*, *FAM113B*, *FAM63A*, *GAB2*, *GALP*, *GOLM1*, *LMNA*, *LOC651924*, *LRAT*, *MS4A*, *MYH13*, *PCDH11X*, *PCK1*, *PGBD1*, *PICALM*, *TNK1*, *TRAK2*, *TRPC4AP*, *UBD*, *GWA 7p15.2*, *GWA 9p24.3*, *GWA 14q31*, *GWA 14q32.13*, *GWA 15q21.2*, entre muchos otros) que aumentan el riesgo de EA moderadamente dentro del marco de dicho modelo hereditario. Sin lugar a dudas, este es un tema aún inconcluso debido a que las bases de datos se actualizan constantemente con multitud de estudios que amplían el conocimiento sobre nuevos genes e infinidad de posibles mutaciones.

Continuando con los factores de riesgo, el principal factor sociodemográfico conocido es la edad, esto por cuanto la posibilidad de un diagnóstico de EA crece significativamente con el envejecimiento, aunque existen discrepancias entre estudios en individuos de edad avanzada, por ejemplo sujetos de 90 o más años (Carrasquillo et al., 2015). El estudio de Tom et al. (2015) señala que la EA resulta bastante excepcional antes de los 50 años, aumentando las posibilidades entre 1% y 2% en los sujetos que alcanzan el sexto decenio y entre el 3% y 5% en sujetos de 70 años. Bae et al. (2015) realizaron un estudio de seguimiento a varios grupos de pacientes coreanos, logrando determinar que en aquellos sujetos que lograban alcanzar los 80 años de edad, las posibilidades de padecer EA se veían aumentadas hasta en un 20% de los mismos. Por su parte, Roberts et al. (2015) y Jones (2015) estiman en sus estudios que aproximadamente un tercio o incluso la mitad de las personas con 85 o más años, presentan elevadas posibilidades de ser afectados por la EA.

En el caso del sexo como factor de riesgo, si bien hay un mayor número de mujeres que sufren la EA, no se pueden descartar otras interpretaciones posibles como: la mayor esperanza de vida del sexo femenino, una mayor proporción de enfermedad cerebrovascular en los hombres que dificultan el diagnóstico de EA y un mayor número de mujeres que alcanzan estadios avanzados (Khoshbakht et al., 2015; Sotiropoulos et al., 2015).

En lo relativo al papel de la escolaridad, la mayoría de los estudios muestran que un nivel alto se asocia con una menor prevalencia e incidencia, mientras que la baja escolaridad se relaciona con un mayor riesgo de sufrir demencia (Cho et al., 2015; Huang et al., 2015). El estudio llevado a cabo por Inzelberg et al. (2015) realizó una estimación del riesgo para la conversión de deterioro cognitivo leve (DCL) a EA en una comunidad árabe de personas adultas mayores, logrando determinar que los síntomas clínicos de demencia aparecen más

tardíamente en los sujetos con elevada escolaridad, aunque muestran un mayor grado de afectación patológica cerebral, respecto a aquellos con baja escolaridad, debido a que suele existir mayor carga lesional cuando los síntomas se manifiestan; dicha situación ha sido comprobada también en otros estudios recientes (Martinelli et al., 2015; Sánchez y Guevara de León, 2015; Toledo, 2015; Valverde et al., 2015).

No obstante, el declinar cognitivo es más rápido una vez diagnosticada la enfermedad en los sujetos con baja escolaridad, lo cual concuerda con la hipótesis de reserva cognitiva (Mayordomo y Sales, 2015; Serra et al., 2015). Dicha asociación entre una baja escolaridad y una mayor probabilidad de demencia se puede explicar, además de recurrir al concepto de reserva cognitiva y/o cerebral, por problemas metodológicos (sesgos en la selección de la muestra, errores en el control de variables extrañas, entre otros) y factores socioeconómicos (las personas con niveles educativos más altos gozan de un mejor nivel socioeconómico, están expuestas a menos estresores, tienen acceso a un estilo de vida más saludable, con mejores cuidados médicos y a un ambiente más adecuado, con mayores posibilidades de estimulación) (Marcello, Gardoni y Di Luca, 2015; Schulz y Deuschl, 2015).

Así, aspectos como una elevada escolaridad, profesión, actividades de ocio, ejercicio físico y bilingüismo, entre otros, son indicativos de mayor reserva cognitiva y actúan como factores protectores frente a la pérdida cognitiva (Schulz et al., 2015; Sindi, Mangialasche y Kivipelto, 2015). No obstante, la diversidad de indicadores investigados (educación, ocupación, experiencias vitales, aspectos sociales, actividad mental a lo largo de la vida, volumen intracraneal, inteligencia general, velocidad de procesamiento, tareas de FE, entre otros), junto a la variedad de modelos que aluden al concepto de reserva, son una de las principales

limitaciones que afectan la validez del constructo (Bozzalia et al., 2015; Sobral, Pestana y Paúl, 2015).

En cuanto a los antecedentes familiares, una historia familiar de demencia se considera el segundo factor de riesgo conocido después de la edad. Los antecedentes personales principalmente investigados en múltiples estudios, como posibles factores de riesgo de EA incluyen: antecedentes de traumatismo craneoencefálico, exposición a productos tóxicos como metales (hierro, mercurio, cobre, aluminio, entre otros) y pesticidas, depresión (aunque no se excluye que dicha sintomatología señale una fase prodrómica de EA) y factores de riesgo vascular como hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia, haber sufrido infarto de miocardio, diabetes mellitus, lesiones isquémicas de sustancia blanca e hipotensión (Bae et al., 2015; Herrmann, Harimoto, Balshaw y Lanctôt, 2015; Lorius et al., 2015)

Otros factores modificables relacionados con el estilo de vida, sin datos definitivos sobre su asociación con la EA como factores protectores son: el consumo de sustancias ricas en ácidos grasos omega tres, vitaminas B6 y B12 y/o ácido fólico, seguir la dieta mediterránea, ingesta de antioxidantes como vitaminas C y E y carotenos, consumo bajo o moderado de vino y la realización de ejercicio regular (reduce el riesgo cardiovascular y se ha relacionado con un aumento de los factores neurotróficos) (Bane y Cole, 2015; Hashimoto et al., 2015; Zhang, Hou, Li y Tang, 2015).

Por su parte, el consumo de tabaco se ha estudiado tanto como factor de protección como de riesgo (factor de riesgo vascular, de estrés oxidativo, de procesos inflamatorios, entre otros), difiriendo los resultados entre estudios (Barnes y Yaffe, 2011; DeKosky y Gandy, 2014; Durazzo, Mattsson y Weiner, 2015; Matsumura et al., 2015). Finalmente, la realización habitual de actividades cognitivas se relacionan con un retraso en la aparición de síntomas de

demencia, sin afectar la patofisiología de la enfermedad, al igual que la participación en actividades sociales (Baglio et al., 2015; Han y Han, 2014; Langa, 2015; Vemuri et al., 2012).

### **1.3 Fases evolutivas**

La literatura científica reconoce tres fases en la evolución de la EA, las cuales son avaladas por la “National Institute on Aging and Alzheimer's Association” (NIA-AA) (McKhann et al., 2011b) y la APA (2002); la primera de ellas se denomina fase predemencial asintomática o preclínica, la segunda corresponde a la fase clínica sin demencia o prodrómica y, finalmente, la fase clínica con demencia o fase demencial. Cada una de ellas se asocia a características clínicas que favorecen los procesos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (Acosta y Santos, 2015; Barahona, Rubio, Delgado y Gómez, 2015; Cummings, López, Veliz, Soto y Allegri, 2015).

De esta forma, en la fase predemencial asintomática o preclínica, tal como su nombre lo indica, el paciente no presenta sintomatología evidente, por tanto, no existen criterios clínicos para la misma, entendiéndose como el periodo comprendido entre la aparición de las primeras lesiones cerebrales y el debut de los primeros síntomas (Blennow, Mattsson, Schöll, Hansson y Zetterberg, 2015). En la actualidad, la fase preclínica está considerada exclusivamente en los estudios de investigación, pues se define principalmente por los cambios en los biomarcadores, los cuales no han demostrado ser sensibles o lo suficientemente específicos para su uso clínico (Blennow et al., 2015; Cui, Zufferey y Kherif, 2015; Duits et al., 2015; Kämäläinen et al., 2015; Tateno et al., 2015).

Por su parte, la fase clínica sin demencia o prodrómica, de acuerdo a los criterios NIA-AA (McKhann et al., 2011a), corresponde a un DCL, es decir, un cuadro que presentarían

sujetos sin demencia, en el cual se evidencian déficits en uno o más dominios cognitivos que exceden el nivel esperado para la edad o la escolaridad de la persona (Morris et al., 2014; Schott y Petersen, 2015). Estudios actuales llevados a cabo por Lawrence, Pickett, Ballard y Murray (2014); Morris et al. (2014); Schott y Petersen (2015); Vos, Verhey, Scheltens y Visser (2014) y Xu, Douglas, Greer y Quon (2015), evidencian que, a pesar de la presencia de estos déficits, los sujetos logran mantener un adecuado nivel de independencia funcional en sus actividades de la vida diaria, requiriendo quizás, una ayuda mínima en aquellas actividades de mayor complejidad; no obstante, existe una creciente preocupación, ya sea del propio sujeto afectado o de las personas que le rodean y conviven con él, por los cambios cognitivos que empieza a exhibir (Conejero y Goldberg, 2015; Otero y Scheitler, 2015; Toledo, 2015).

Es importante mencionar que en la literatura científica no se aprecian con exactitud puntos de transición que permitan establecer cuándo un sujeto con DCL ha progresado a la fase de demencia; esto por cuanto se trata más de una cuestión de criterio clínico (Jekel et al., 2015; Serrano et al., 2014). De igual forma como ocurre con la demencia propiamente dicha, existen diversas etiologías para el DCL que no necesariamente se asocian a la EA, razón por la cual se deben descartar otras enfermedades sistémicas y cerebrales que podrían alterar el funcionamiento cognitivo del sujeto, tales como la enfermedad vascular, otras enfermedades neurodegenerativas y la depresión (Sánchez, de la Casa, Chicote y Pérez, 2015; Toribio y Carod, 2015; Torres, Sepúlveda, Aguilar y Pérez, 2015).

Es por esta razón que el NIA-AA (Albert et al., 2011) propone el DCL como un síndrome definido por criterios clínicos, cognitivos y funcionales, asignando especial énfasis a los datos clínicos y otorgando un valor adicional a los biomarcadores (beta-amiloide 42, tau/tau fosforilado en líquido cefalorraquídeo (LCR) e imágenes cerebrales), pero siempre secundario

y dependiente de la clínica que se evidencia en el sujeto afectado (Beriault, Diamandis, Portelius, Perret y Salloway, 2015; Blennow et al., 2015; Frisoni y Visser, 2015; Sperling et al., 2014).

A finales de la década de los noventa, Petersen et al. (1999) proponen una clasificación del DCL que aun hoy día, continúa vigente (Edmonds et al., 2015; Eliassen et al., 2015; Hsiao, Lu, Grill y Teng, 2015; Valenti et al., 2015; Zhang et al., 2015). Así, se ha propuesto la existencia de cuatro subtipos de DCL, cada uno de los cuales guardaría una relación más estrecha con una determinada evolución posterior.

El primero de ellos se refiere a un DCL de tipo amnésico, es decir, el sujeto exhibe un deterioro de la memoria pero sin llegar a cumplir los criterios necesarios para el diagnóstico de demencia. Las quejas subjetivas de alteración de la memoria son objetivadas mediante pruebas estandarizadas, tomando como referencia datos normativos para la misma edad y nivel de escolaridad del sujeto (Chang, Chiu, Chen, Cheng y Hua, 2015; Ikeda et al., 2015; Mah, Binns, Steffens y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2015; Marková, Laczó, Andel, Hort y Vlček, 2015).

Aun con la presencia de esta alteración en la memoria, la persona obtiene buenos resultados en pruebas de funcionamiento cognitivo general, no se observan otras alteraciones cognitivas y mantiene básicamente preservadas sus actividades de la vida diaria. Existe consenso entre varios autores (Jefferson et al., 2015; Martin et al., 2015; Shi, Zhao, Wong, Wang y Mok, 2015) para afirmar que este subtipo resulta ser el más frecuente en la clínica, asociándose a una etiología degenerativa que podría llegar a considerarse una etapa prodrómica de la EA (Rémy, Vayssière, Saint-Aubert, Barbeau y Pariente, 2015; Scheff et al., 2015), sin embargo, otros procesos demenciales no atribuibles a EA también podrían causar DCL de tipo

amnésico (Belden, Kahlon, Malek, Tsai y Sabbagh, 2015; Boyle et al., 2014; Cooper, Sommerlad, Lyketsos y Livingston, 2015; Louis et al., 2015).

El segundo subtipo corresponde al DCL amnésico multidominio, el cual se caracteriza por sujetos que presentan, además de una afectación de la memoria, alteraciones leves en alguna de las otras áreas cognitivas, siendo el funcionamiento ejecutivo y el lenguaje las que se ven afectadas con mayor frecuencia, no obstante, estos pacientes también obtienen resultados normales en pruebas de cribado y mantienen su independencia en las actividades de la vida diaria, tal como lo señalan los estudios de Jekel et al. (2015) y Marshall et al. (2015).

Algunos autores afirman que podría tratarse de una fase más próxima a la demencia que las formas puramente amnésicas (Creavin, Fish, Gallacher, Bayer y Ben-Shlomo, 2015; Tifratene, Robert, Metelkina, Pradier y Dartigues, 2015). Se suele considerar suficiente una diferencia de 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media para definir un dominio como afectado. De esta forma, algunos sujetos podrían evolucionar a una DTA o a una DV (Lorius et al., 2015; Saito, Yamamoto y Ihara, 2015), en una minoría de casos el cuadro podría enmarcarse dentro de un proceso de envejecimiento normal como ocurre en el estudio de Lorenzi, Pennec, Frisoni, Ayache y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) o, incluso, una condición particular con posibilidad de retornar en el tiempo a un estado general de normalidad (Tang, Brayne, Albanese y Stephan, 2015).

El tercer subtipo se denomina DCL no amnésico, tal como su nombre lo indica, implica una alteración leve de alguna función cognitiva diferente a la memoria, por ejemplo el lenguaje o las FE, siendo posible la evolución a una demencia frontotemporal (DFT) (Bisbing et al., 2015; Perry y Kramer, 2015), sin embargo, tampoco se excluye la posible evolución hacia la



EA, dada la importante heterogeneidad clínica y etiológica que se observa entre los pacientes con este subtipo de DCL (Vassilaki et al., 2015).

Finalmente, el cuarto subtipo corresponde al DCL no amnésico multidominio, característico de aquellos pacientes que, a diferencia del subtipo anterior, evidencian una alteración en más de una función cognitiva, excluyendo siempre la afectación en los rendimientos de memoria (Rodríguez, Montoro, García, Arnedo y Funes, 2015).

La fase clínica con demencia se refiere a un deterioro cognitivo cuyas características corresponden a los criterios clínicos de demencia propiamente dichos, así, en función del deterioro observado en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, la literatura científica señala tres estadios: leve, moderado y severo, los cuales representan la progresión de la enfermedad, aunque no siempre lineal, pues en algunos estadios el aumento de la afectación es apenas perceptible, mientras que en otros la progresión es más acelerada (Krohn et al., 2015; Viola et al., 2015).

El estudio realizado por Tramutola et al. (2015) indica que en el estadio leve, el sujeto empieza a experimentar algunas pérdidas de memoria en la cotidianidad de su vida diaria, por ejemplo, olvida sus citas o el nombre de las personas, se desorienta con alguna frecuencia, razón por la cual puede extraviarse o evidenciar una mayor dificultad al dirigirse a un destino en particular.

Es común que dichas alteraciones, por ser bastante leves, pasen inadvertidas tanto para el propio sujeto, como para las personas más allegadas al mismo, no obstante, con el tiempo llegan a interferir en los procesos básicos de autonomía e independencia (Bouvier y Murai, 2015; Yu et al, 2015). El estudio llevado a cabo por Bouvier y Murai (2015) logró detectar una presentación bastante frecuente de cambios de humor en los pacientes cuando tomaban

conciencia de la disminución del control que ejercen sobre lo que les rodea, de igual forma, su comunicación interpersonal estaba deteriorada, evidenciando dificultad para encontrar las palabras adecuadas, mezclando ideas sin relación directa, utilizando frases más cortas y puntuales; no obstante, otros estudios recientes concluyen que, en términos generales, la capacidad de razonamiento de los pacientes se encuentra conservada (Sperling, Mormino y Johnson, 2014; Chen, 2015).

El estadio moderado se caracteriza por un deterioro significativo en los rendimientos mnésicos, especialmente en la memoria episódica asociada a los hechos más actuales, como por ejemplo: olvidar que se visitó a un familiar el día anterior u otros hechos recientes, preguntar constantemente sobre algo y olvidar citas o encargos (Brunelle, Thivierge y Simard, 2014; Mougias et al., 2014; Shell, 2015). Diversos estudios concluyen la existencia de alteraciones leves en otras áreas cognitivas, tales como el lenguaje, la función visoespacial, praxias, gnosias, pensamiento abstracto y capacidad ejecutiva en general (Ota et al., 2015; Whitwell et al., 2015); así como la manifestación de alteraciones o cambios de comportamiento: agresividad, conducta errática, vagabundeo, miedo, entre otros (McLaren, Sperling y Atri, 2014).

En este estadio el paciente se torna cada vez más dependiente, puesto que requiere ayuda para su autocuidado, es incapaz de trabajar y se muestra confuso con facilidad, por lo que la supervisión diaria es una tarea fundamental para el cuidador. Hirono et al. (2015) afirman que en esta etapa las rutinas o conversaciones superficiales pueden verse conservadas pero cuando se profundiza empiezan a aparecer dificultades. Dicha situación podría explicarse por una mayor afectación del lenguaje, así, el paciente tiende a repetir frases, las deja inconclusas y se le dificulta relacionar y diferenciar conceptos (Whitwell et al., 2015).

A diferencia del estadio anterior, en el moderado se evidencian problemas motores que agudizan los procesos de supervisión constante. El paciente es más propenso a perder el equilibrio, sufrir caídas espontáneas desde su propia altura y requerir ayuda para deambular (Cristancho et al., 2015; Hawkins, Goyal y Sergio, 2015).

El estadio severo corresponde al deterioro más avanzado de la enfermedad, dependiendo en su totalidad del apoyo y supervisión de sus cuidadores para todas las actividades, incluso en tareas básicas de subsistencia como alimentarse, limpiarse y moverse (Adamowicz, Mertens y Gage, 2015). Algunas de las características más comunes, descritas en el estudio de Cummings et al. (2015) son un grave deterioro en la memoria, tanto reciente como remota, desorientación en tiempo y espacio, gran dificultad para reconocer familiares y amigos, alteraciones del comportamiento que pueden exacerbarse y desembocar en agresiones, llantos, agitación y conductas desinhibidas. Otros estudios hacen énfasis en aspectos como el lenguaje, en el cual se observa una reducción del habla a balbuceos o bien, estados de mutismo (Tipping y Whiteside, 2015; Whitwell et al., 2015). De igual forma, la sintomatología física se manifiesta en toda su amplitud, se les dificulta el control de esfínteres, el acto de la deglución, se observa una marcada rigidez corporal que afecta las articulaciones y precede a la aparición de deformidades físicas en forma de contracturas (Cohen, Marx, Dakheel y Thein, 2015).

El paciente suele fallecer durante el curso de este último estadio. La muerte se produce generalmente cuando el sujeto pierde la capacidad de andar y de sentarse por sí mismo, siendo la neumonía por aspiración la causa de muerte más común (Adamowicz et al., 2015), o bien, las úlceras de decúbito infectadas (Mitchell, 2015). Así, los pacientes parecen ser más vulnerables a todas las causas de mortalidad de las personas de edad avanzada, incluyendo el accidente vascular cerebral, la enfermedad cardíaca y el cáncer (Cohen et al., 2015).

Es importante mencionar que existen además, otro tipo de clasificaciones más extensas y que tienen en cuenta diversidad de variables para determinar el estadio de la enfermedad en el que se encuentra el paciente. Varios investigadores concuerdan en que estos instrumentos son de gran utilidad no solo para conocer la historia natural de la enfermedad y caracterizar el proceso, sino también para posibilitar una clara orientación a los pacientes y sus familias sobre las diversas opciones de manejo y las estrategias de intervención generales (Heller et al., 2015; Malek et al., 2015; Moelter et al., 2015).

De esta forma, las más utilizadas son la *Functional Assessment Staging –FAST–* (Reisberg, 1998), la *Global Deterioration Scale –GDS–* (Reisberg, Ferris, De León y Crok, 1982) y la *Clinical Dementia Rating –CDR–* (Berg, 1988; Morris, 1993), esta última se utiliza sobre todo en el campo de la investigación, tomando en cuenta cinco fases evolutivas (individuo normal [CDR=0], demencia posible [CDR=0,5], demencia ligera [CDR=1], demencia moderada [CDR=2] y demencia grave [CDR=3]), sobre el análisis de seis variables: memoria, orientación, juicio, vida social, funcionamiento del hogar y autocuidado (Henriksen, Byrjalsen, Christiansen y Karsdal, 2015; Maher et al., 2015). Por su parte, la GDS realiza una descripción en siete fases que se extienden de la normalidad a las fases más graves de la EA (ver Tabla 1) y es complementaria con la FAST, la cual se subdivide para poder evaluar mejor la demencia severa en las fases 6 y 7 correspondientes al GDS (ver Tabla 2)

**Tabla 1. Descripción estadios “Global Deterioration Scale” (Reisberg et al, 1982)**

---

**GDS 1.- Sin deterioro cognitivo / Normalidad**

- No hay quejas subjetivas de pérdida de memoria. No se objetivan déficits de memoria en la entrevista clínica.

**GDS 2.-Deterioro cognitivo muy leve / Olvido benigno senil**

- Personas que experimentan dificultades cognitivas subjetivas.
-

**Tabla 1 (Continuación). Descripción estadios “Global Deterioration Scale” (Reisberg et al, 1982)**

<p><b>GDS 3.-Deterioro cognitivo leve / Compatible con EA incipiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persona con deterioro leve. Puede repetir preguntas de forma evidente. La capacidad para realizar funciones ejecutivas también está alterada. En aquellos que han de hacer trabajos nuevos el descenso de rendimiento resulta evidente.</li> </ul>
<p><b>GDS 4.-Deterioro cognitivo moderado / Demencia leve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los síntomas resultan evidentes en este estadio. Se olvidan de eventos recientes. Hay errores al recordar el día, mes o la estación del año. Los pacientes en este estadio aún pueden recordar la dirección correcta donde viven. Las capacidades funcionales para realizar actividades instrumentales de la vida diaria están comprometidas.</li> </ul>
<p><b>GDS 5.-Deterioro cognitivo moderadamente grave / Demencia moderada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los síntomas son de suficiente magnitud como para impedir su autogestión y autocuidado. Afectación de actividades de vida diaria.</li> </ul>
<p><b>GDS 6.- Deterioro cognitivo grave / Demencia moderadamente grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En este estadio está alterada la capacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria.</li> </ul>
<p><b>GDS 7.- Deterioro cognitivo muy severo / Demencia grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En este estadio la persona necesita supervisión continua para las actividades de la vida diaria. Aparecen los llamados reflejos infantiles, primitivos. Estos reflejos incluyen el reflejo de prensión, de succión y el reflejo plantar extensor de Babinski.</li> </ul>

**Nota: GDS:** Global Deterioration Scale.

**Tabla 2. Descripción estadios “Functional Assessment Staging” (Reisberg, 1988)**

<b>FAST</b>	<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>Características</b>
1	Adulto normal	Ausencia de dificultades funcionales objetivas o subjetivas.
2	Adulto normal de edad	Se queja de que olvida dónde dejó objetos. Dificultades subjetivas en el trabajo.
3	Compatible con DTA incipiente	Disminución de la capacidad laboral evidente según los compañeros. Dificultad al viajar a lugares nuevos. Disminución de la capacidad organizativa.
4	DTA leve	Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas (p. ej. planificar una cena para invitados), manejar las finanzas personales (p. ej. olvidarse de pagar facturas), dificultad en las compras, entre otros.
5	DTA moderada	Requiere asistencia para escoger la ropa adecuada para el día, estación o la ocasión.
6	DTA moderada-grave	Decremento de la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse. <i>Se especifican 5 subestadios:</i>

Tabla 2 (Continuación). Descripción estadios “Functional Assessment Staging” (Reisberg, 1988)

6a		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones (p. ej. se puede poner ropa de calle sobre la pijama, zapatos en el pie equivocado o dificultades al abotonarse), de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas.</li> </ul>
6b		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapaz de bañarse correctamente (p. ej. dificultad al ajustar la temperatura del agua), de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas.</li> </ul>
6c		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapacidad en el manejo de la mecánica del WC (p.ej. olvida tirar de la cadena, no se limpia correctamente o no deposita adecuadamente el papel higiénico), de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas.</li> </ul>
6d		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incontinencia urinaria (de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas).</li> </ul>
6e		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incontinencia fecal (de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas).</li> </ul>
7	DTA grave	<p>Pérdida del habla y de la capacidad motora. <i>Se especifican seis subestadios:</i></p>
7a		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad de habla limitada aproximadamente a media docena de palabras diferentes o menos, en el curso de un día.</li> </ul>
7b		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad de habla limitada a una sola palabra inteligible en un día promedio o en el curso de una entrevista detenida (la persona puede repetir la palabra continuamente).</li> </ul>
7c		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la habilidad para caminar (no puede andar sin ayuda personal).</li> </ul>
7d		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la habilidad para estar sentado sin ayuda (p. ej. el individuo caerá si no hay apoyos [brazos] en la silla).</li> </ul>
7e		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la capacidad de sonreír.</li> </ul>
7f		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erecta independientemente.</li> </ul>

**Nota:** FAST: Functional Assessment Staging; DTA: Demencia tipo Alzheimer

#### **1.4 Diagnóstico**

En 1907, Alois Alzheimer, neuropsiquiatra alemán, describió el primer caso de la enfermedad que lleva su nombre. Se trataba de una mujer de 51 años con deterioro cognitivo, alucinaciones, delirios y síntomas focales, cuyo estudio cerebral post-mortem reveló la existencia de atrofia cortical, placas, ovillos y cambios arterioescleróticos, denominada como EA por Emil Kraepelin en 1910 (López y Agüera 2015; Maloney, 2015).

De acuerdo a Adams (2015), en los inicios del siglo XX, el interés por las demencias disminuyó considerablemente, pues se consideraba que la EA no era más que una forma rara de demencia presenil. Incluso en una época tan cercana como los años cincuenta y sesenta, se creía que la mayoría de las personas que desarrollaban un síndrome demencial después de los 65 años (la llamada "demencia senil") sufrían de alguna forma de insuficiencia cerebrovascular, la llamada "demencia arteriosclerótica" (López y Agüera 2015).

A finales de la década de los cincuenta y durante los sesenta, los trabajos de la Escuela Inglesa de Psiquiatría, empezaron a suponer un cambio en la forma de entender el problema, haciéndose evidente la prominencia de la EA entre las causas de demencia en la población adulta mayor, con lo cual se logró dilucidar que las formas seniles y preseniles corresponden en realidad a una misma manifestación (Vinters, 2015).

Desde entonces, el interés por este grupo de enfermedades ha crecido de forma considerable, cuando apenas sí ocupaba una mínima parte de los tratados de Psiquiatría y Neurología. Entre los factores que han contribuido a ello destacan, principalmente, los cambios demográficos que han incrementado de forma espectacular la frecuencia absoluta y relativa del número de adultos mayores en los países occidentales y en todo el mundo, lo cual se refleja en

una inversión paulatina, pero constante, de la pirámide poblacional (Bloom, Canning y Lubet, 2015; Elliott, Golds, Sissons y Wilson, 2015).

La revisión de la literatura científica de los últimos años, permite observar un fenómeno denominado por Navarro et al. (2015) como una duplicidad conceptual al referirse a la EA, esto por cuanto se abordaba ya sea desde una perspectiva anatomopatológica o desde un punto de vista clínico.

Así, numerosos estudios se dedicaron a investigar y describir las alteraciones cerebrales producidas por la enfermedad (Braak y Braak, 1995; Braak y Del Tredici, 2011; Farkas y Luiten, 2001; Förster et al., 2012; Pearson, Esiri, Hiorns, Wilcock y Powell, 1985; Reid y Evans, 2013; Salat et al., 2010; Scheff y Price, 2003; Van Hoesen y Hyman, 1990; Van Hoesen, Hyman y Damasio, 1991); mientras que otros tantos se avocaron al estudio de sus manifestaciones dentro de un modelo cognitivo-conductual (Brandt, Folstein y Folstein, 1988; Celone et al., 2006; Devanand et al., 2000; Kantarci et al., 2013; Eskildsen et al., 2000; Morris et al., 2001; Petersen et al., 1999; Zhang et al., 2011).

La investigación científica, por tanto, consideraba la EA como el sustrato neuropatológico de la enfermedad, no obstante, el término más utilizado para referirse al síndrome clínico respectivo era el de DTA. La literatura revisada reporta una coincidencia bastante frecuente de ambas perspectivas en la mayoría de los pacientes, es decir, las manifestaciones de alteraciones cognitivas como correlato del daño cerebral producido, sin embargo, existen excepciones en los que la neuropatología se logra evidenciar en los sujetos sin la clínica correspondiente, tal es el caso de pacientes reportados en los estudios de Aizenstein et al. (2008); Bennett et al. (2006); Petersen et al. (2001) y, con menor frecuencia, la situación inversa (Jicha et al., 2006; Nelson, Braak y Markesbery, 2009).



De esta forma, los avances producidos en los últimos años en cuanto al conocimiento científico generado alrededor de la enfermedad, y más específicamente aún, el estudio y descripción de sus biomarcadores, ha unificado ese binomio en una sola entidad clínico-biológica que suma los rasgos clínicos de la DTA, con los marcadores biológicos de la neuropatología de la EA, tal como lo señalan Navarro et al. (2015).

En la actualidad, en el ámbito de la investigación, el diagnóstico de la EA en estadio preclínico es posible mediante el empleo de biomarcadores (López y Agüera, 2015), los mismos se detectan en momentos diferentes del proceso fisiopatológico de la enfermedad, señalando importantes eventos sucesivos en su evolución.

En este sentido, se han realizado numerosos estudios en el LCR con respecto a los péptidos  $\beta$ -amiloide y la proteína tau, así, las investigaciones llevadas a cabo por Aizenstein y Klunk (2015); Blennow et al. (2015); Hu et al. (2015) y Mi Kim et al. (2015) han descrito la disminución de  $\beta$ A42 en el LCR de pacientes con EA al comparar los valores obtenidos con controles sanos. Estos resultados han sido consistentemente reproducidos en una gran cantidad de ensayos clínicos que recopilan Ossenkuppele et al. (2015) en su meta-análisis.

No obstante, la literatura reporta múltiples casos que ponen de manifiesto la inespecificidad de dicho biomarcador para la EA, ya que también se han descrito estudios que identificaron una disminución considerable de  $\beta$ A42 en el LCR en casos de traumatismo craneoencefálico (Hohman et al., 2015), lupus eritematoso sistémico (Gallo et al., 2015), leucoencefalopatía vascular subcortical (Craggs, Fenwick, Oakley, Ihara y Kalaria, 2015), entre otros.

Con respecto a la proteína tau y tau fosforilada, existen estudios muy actuales que logran determinar un aumento considerable de la misma en pacientes con EA en comparación

con los controles sanos (Lee, McGeer y McGeer, 2015; Spilisbury, Miwa, Attems y Saretzki, 2015), sin embargo, tal como ocurre con la  $\beta$ A42, algunos estudios importantes nuevamente ponen de manifiesto su inespecificidad al brindar falsos positivos en casos de una demencia por cuerpos de Lewy (DLB) (Walker et al., 2015) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Karch et al., 2015), entre otros. Al comparar ambas, autores como Rainero et al. (2015); Gandhi et al. (2015) y Thal y Fändrich (2015), describen una mayor especificidad de la proteína tau fosforilada para realizar un diagnóstico diferencial.

A pesar de esto, son muchos los estudios que se refieren a la disminución de la  $\beta$ A42, al aumento de la tau y de la p-tau en el LCR como pruebas determinantes de la EA, así por ejemplo, en la literatura se reporta el estudio dirigido por Skillbäck et al. (2015) en el cual se examinaron las asociaciones de biomarcadores del LCR con la EA, la DV, la DFT, la demencia en la enfermedad de Parkinson (EP) y la DLB; la muestra estuvo conformada por un total de 5.676 sujetos agrupados de acuerdo a dichos diagnósticos, todos con un conjunto completo de las tres medidas para LCR.

Los resultados son contundentes al indicar que de los cinco grupos de demencia, la EA resultó ser la que mostró los mayores niveles de tau y tau fosforilada total y los menores niveles de  $\beta$ A1-42 y  $\beta$ A42, de forma tal que dichos resultados apoyan el uso de estos biomarcadores en LCR para diferenciar entre las demencias en la práctica clínica y para estimar, incluso, la gravedad de la enfermedad.

En su estudio Schirinzi et al., (2015) realizaron un análisis multivariado de los niveles en LCR de  $\beta$ A42, tau y p-tau recogidos de cuatro grupos de pacientes: 14 con hidrocefalia idiopática de presión normal (HIPN), 14 con parálisis supranuclear progresiva (PSP), 14 con EA y 14 controles. Los resultados determinaron que los niveles de  $\beta$ A42 en HIPN eran más

bajos que los controles, aunque no de forma tan significativa como ocurría con los pacientes con EA.

Del mismo modo, tau y p-tau fueron menores en HIPN al compararlos con los controles, pero más altos en la EA con respecto a los controles y por lo tanto, significativamente inferiores en HIPN en comparación con EA, no encontrándose diferencias entre HIPN y PSP. Así, el estudio apoya la utilidad de una combinación de varios biomarcadores para aumentar la precisión del diagnóstico diferencial entre las fases tempranas de enfermedades neurodegenerativas como la EA y la HIPN.

De igual forma, investigaciones muy actuales se han encargado de determinar la eficacia de biomarcadores en sangre periférica, detectando agregaciones de polimorfismos que distingan controles de población con demencia o DTA, o bien, identificando proteínas séricas con una expresión anormal en la EA (Inoue et al., 2015; Lee, Thomas y Fenech, 2015; McIntyre et al., 2015), también la literatura reporta estudios sobre biomarcadores asociados a disfunción sináptica, por ejemplo la disminución en la captación de fluorodesoxiglucosa en tomografía por emisión de positrones (PET) en la región tèmoro-parietal (Li et al., 2015; McIntyre et al., 2015) y las disfunciones en esa área en la resonancia magnética (RM) funcional (Brickman et al., 2015; Jack et al., 2015).

Por otro lado, la atrofia cerebral en el lóbulo temporal medial y corteza paralímbica y tèmoro-parietal valorada mediante RM estructural se ha estudiado como un biomarcador de pérdida neuronal (Jang et al., 2015; Lorenzi et al., 2015, Tateno et al., 2015).

En definitiva, actualmente uno de los puntos medulares sobre la investigación científica que se ha generado alrededor de los biomarcadores dentro del diagnóstico de EA, es la ausencia de un claro proceso de estandarización de los mismos y la posibilidad de su aplicación en la

mayoría de centros de salud a nivel mundial (Zetterberg et al., 2015), es decir, sus dificultades radican no solo en su interpretación, sino en su aplicación clínica.

Así, en el ámbito clínico, los biomarcadores deben demostrar dos condiciones esenciales, por un lado, una adecuada sensibilidad y especificidad y por otro, una fácil aplicación e interpretación (Ritter et al., 2015), siendo las razones principales por las que la NIA-AA ha elaborado sus criterios diagnósticos basados en la clínica propiamente, sin que los biomarcadores constituyan el eje central de los mismos, solo un soporte en general.

Los múltiples estudios realizados sobre la enfermedad han revelado su heterogeneidad clínica, etiológica y patológica, permitiendo al mismo tiempo establecer los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad, como los del DSM-IV-TR (APA, 2002); los del CIE-10 (OMS, 1992); los del “National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984) y la revisión por el NIA-AA (McKhan et al., 2011b).

El DSM-IV-TR describe la EA como múltiples déficits cognitivos manifestados no solo por un deterioro de la memoria, sino también por al menos una alteración más dentro de los diferentes rendimientos cognitivos del sujeto, todo ello asociado directamente con una afectación significativa en la vida laboral o social y una reducción del nivel de actividad previo.

Los criterios del manual describen la enfermedad con un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo, diferenciando así, dos subtipos asociados al momento de inicio (APA, 2002) (Ver Tabla 3).

**Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de Demencia tipo Alzheimer según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4º edición revisada) (APA, 2002)**

---

- A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:
1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
  2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
    - a) Afasia (alteración del lenguaje)
    - b) Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)
    - c) Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)
    - d) Alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D. Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
- a) Otras enfermedades del SNC que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, EP, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral).
  - b) Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
  - c) Enfermedades inducidas por sustancias.
- E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- 

**Especificar:**

- ***Demencia tipo Alzheimer, de inicio temprano***  
Su inicio es a los 65 años o antes
- ***Demencia tipo Alzheimer, de inicio tardío***

Su inicio es después de los 65 años

---

**Especificar si:** Con trastorno de comportamiento

---

**Nota:** SNC: Sistema Nervioso Central; EP: Enfermedad de Parkinson; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Al igual que en los criterios del DSM-IV-TR, los del CIE-10 exponen un trastorno con deterioro cognitivo de suficiente intensidad para afectar las actividades de la vida diaria, con un

inicio gradual y curso continuo, que no se debe a enfermedades sistémicas cerebrales que cursan con demencia, ni cuenta con una historia clínica con signos neurológicos indicativos de accidentes vasculares cerebrales, abarcando cuatro subtipos, dos de ellos de acuerdo a la edad de inicio y los otros dos asociados a sus características clínicas particulares (OMS, 1992) (ver Tabla 4).

**Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de Demencia en la Enfermedad de Alzheimer según la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición) (OMS, 1992)**

---

**F00 Demencia en la enfermedad de Alzheimer**

La EA es una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos. El trastorno se inicia por lo general de manera insidiosa y lenta y evoluciona progresivamente durante un período de años. El período evolutivo puede ser corto, dos o tres años, pero en ocasiones es bastante más largo. Puede comenzar en la edad madura o incluso antes (EA de inicio presenil), pero la incidencia es mayor hacia el final de la vida (EA de inicio senil). En casos con inicio antes de los 65 a 70 años es posible tener antecedentes familiares de una demencia similar, el curso es más rápido y predominan síntomas de lesión en los lóbulos temporales y parietales, entre ellos disfasias o dispraxias. En los casos de inicio más tardío, el curso tiende a ser más lento y a caracterizarse por un deterioro más global de las funciones corticales superiores. El Síndrome de Down tiene un alto riesgo de desarrollar una EA.

---

La demencia en la EA se considera hoy día irreversible.

---

**Pautas para el diagnóstico**

- a) Presencia de un cuadro demencial, como el descrito más arriba.
- b) Comienzo insidioso y deterioro lento. El momento exacto del inicio del cuadro es difícil de precisar, aunque los que conviven con el enfermo suelen referir un comienzo brusco.
- c) Ausencia de datos clínicos o en las exploraciones complementarias que sugieran que el trastorno mental pudiera ser debido a otra enfermedad cerebral o sistémica capaces de dar lugar a una demencia (por ejemplo, hipotiroidismo, hipercalcemia, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de niacina, neurosífilis, hidrocefalia normotensiva o hematoma subdural).
- d) Ausencia de un inicio apoplético, súbito o de signos neurológicos focales, tales como hemiparesia, déficits sensoriales, defectos del campo visual o falta de coordinación de movimientos, signos estos que no han tenido que estar presentes en la etapas iniciales de la enfermedad (aunque puedan superponerse a ella en períodos más avanzados).

---

En un cierto número de casos, los rasgos de la EA y los de la DV pueden estar simultáneamente presentes. Si ambos coinciden claramente deberá hacerse un doble diagnóstico (y codificación). Si una DV precede a una EA, es posible que esta última sea imposible de diagnosticar en la práctica clínica.

---

Incluye: Demencia degenerativa de tipo Alzheimer.

---

**Tabla 4 (Continuación). Criterios para el diagnóstico de Demencia en la Enfermedad de Alzheimer según la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición) (OMS, 1992)**

---

**F00.0 Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz**

El inicio es más precoz que el de F00.1 y el deterioro tiene una evolución más rápida, con marcadas alteraciones de las funciones corticales superiores. En la mayoría de los casos se presentan en períodos relativamente precoces de la evolución, afasias, agrafía, alexia o apraxias.

**Pautas para el diagnóstico**

Las mismas que para F00, pero teniendo en cuenta el comienzo más temprano que la forma senil, es decir, antes de los 65 años. El curso progresivo suele ser rápido.

Incluye: -EA de tipo 2.  
-Demencia presenil de tipo Alzheimer.

---

**F00.1 Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío**

Demencia en la EA en la que el comienzo clínico tiene lugar después de la edad de los 65 años, normalmente hacia finales de los 70 e incluso más tarde, cuyo curso progresa lentamente y en la que normalmente el rasgo más prominente es el deterioro de la memoria.

**Pautas para el diagnóstico**

Las mismas que para F00, teniendo en cuenta además la presencia o ausencia de los rasgos que la diferencian de la forma de comienzo precoz (F00.0).

Incluye:  
-EA de tipo 1.  
-Demencia senil de tipo Alzheimer.

---

**F00.2 Demencia en la enfermedad de Alzheimer atípica o mixta**

Demencias cuyas características no se ajustan a las descripciones y pautas para el diagnóstico de F00.0 y F00.1 y demencias mixtas, vascular y de Alzheimer.

---

**F00.9 Demencia en la enfermedad de Alzheimer sin especificación**

---

**Nota: EA:** Enfermedad de Alzheimer; **DV:** Demencia vascular.

Por su parte, los criterios NINCDS-ADRDA de la EA (McKhann et al., 1984) fueron los más utilizados hasta el momento de la aparición de la revisión de McKhan et al. (2011b), con una gran aceptación internacional, permitiendo realizar un diagnóstico de EA definitiva, probable y posible, en función de la información disponible y la semejanza con el modelo de EA propuesto para dichos niveles de certeza diagnóstica (Morris et al., 2015; Reitz y Mayeux, 2014) (ver Tabla 5).

**Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke” y la “Alzheimer's Disease and Related Disorders Association” (McKhann et al., 1984)**

---

**A-Criterios para el diagnóstico clínico de EA Probable:**

---

- Déficit cognitivo demostrado mediante examen clínico y aplicación de test y escalas validadas.
- Déficit en dos o más áreas cognitivas (memoria, juicio, cálculo, entre otros).
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- Ausencia de trastornos de la conciencia o delirium.
- Inicio entre los 40 y 90 años, más común después de los 65 años.
- Sin evidencia de otras enfermedades cerebrales o sistémicas que pudiesen justificar el cuadro.

➤ Apoyan el diagnóstico de EA probable:

- Presencia de apraxia, afasia o agnosia.
- Alteración de patrones de conducta e incapacidad para realizar tareas cotidianas.
- Historia familiar de EA.
- Exámenes complementarios: punción lumbar normal, enlentecimiento inespecífico o normalidad en el EEG y signos de atrofia cerebral progresiva en estudios seriados de TAC cerebral.

---

Otros rasgos clínicos compatibles con EA probable, tras exclusión de otras causas de demencia:

- Interrupciones en el curso evolutivo (plateau)
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, reacciones catastróficas verbales, emocionales o físicas, alteraciones sexuales y pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas, en especial en estadios avanzados de la enfermedad, incluyendo signos motores como aumento del tono muscular, mioclonías o trastorno de la marcha.
- Convulsiones en estadios avanzados de la enfermedad.
- TAC craneal normal para la edad.

---

Hechos que excluyen o hacen improbable el diagnóstico de EA probable:

- Comienzo agudo, ictal.
- Signos neurológicos focales como hemiparesia, pérdida de sensibilidad, defectos visuales campimétricos o incoordinación motora de aparición precoz.
- Convulsiones o trastornos de la marcha en estadios iniciales de la enfermedad.

---

**B-Criterios para el diagnóstico clínico de EA Posible:**

---

- Demencia en ausencia de otras enfermedades sistémicas, neurológicas o psiquiátricas capaces de provocar demencia, si existen variaciones en forma de inicio o curso clínico.
- En presencia de otra enfermedad sistémica o cerebral capaz de provocar demencia, esta no es considerada la causa del síndrome demencial en cuestión.
- En estudios de investigación, ante un trastorno cognitivo único, severo y progresivo, en ausencia de otras causas que lo puedan justificar.

---

**C-Criterios para el diagnóstico clínico de EA Definitiva:**

---

- Criterios clínicos de EA probable más evidencia histopatológica en biopsia o autopsia.
- 

**Nota: EA:** Enfermedad de Alzheimer; **ECG:** Electrocardiograma; **TAC:** Tomografía axial computarizada.



Cabe mencionar que, a pesar de la aceptación generalizada de este conjunto de criterios, la literatura reporta, a lo largo de los años, múltiples estudios en donde se señalan las dificultades encontradas en la investigación científica al apegarse a ellos en la selección de sus muestras, la gran mayoría de ellas relacionadas con el hecho de que los criterios permitían identificar sujetos con demencia clínicamente evidente, pero perdían sensibilidad y especificidad en los estadios más leves de la enfermedad, con lo cual no era posible definir los primeros síntomas de la misma antes de que alcanzara el estatus de demencia (DCL) (Cummings y Khachaturian, 1996; Leach y Levy, 1994; Loewenstein y Rubert, 1992; Loewenstein et al., 2001; Salmon et al., 2002).

En esta misma línea, autores como Galton, Patterson, Xuereb y Hodges (2000); Hof, Vogt, Bouras y Morrison (1997); Lehmann et al. (2010) y Ross et al. (1996), plantearon que los criterios NINCDS-ADRDA excluían a un tercio de pacientes que iniciaban la EA de forma atípica, es decir, sin afectación de la memoria, así como que permitían realizar un diagnóstico de EA basado solamente en el fenotipo clínico característico de ésta, sin evidencia biológica de la patología de Alzheimer (Larner y Doran, 2006; Lleo, Berezovska, Growdon y Hyman, 2004).

Tal como se puede apreciar, estos primeros criterios respondían a un conocimiento muy limitado de la EA y de otras múltiples enfermedades neurodegenerativas, así, en la época de su publicación no estaba descrita aún la DLB y las DFT en un amplio espectro, al igual que ocurría con la afasia degenerativa (Simard, Van Reekum y Cohen, 2015; Tiraboschi et al., 2015), de igual forma, no existía investigación científica que lograra describir las posibles asociaciones de la EA con otros cuadros degenerativos, tal como ocurre con la DLB

(Hashimoto et al., 2015; Salmon et al., 2015) o con la DV (Brickman et al., 2015; Lorius et al., 2015; Thomas, Miners y Love, 2015).

En concomitancia con esto, una breve revisión de los criterios permite identificar claramente la ausencia de elementos diagnósticos asociados con síntomas psicológicos y conductuales propios de su manifestación, y todo lo que estos implican en el proceso evolutivo de la enfermedad (Mah et al., 2015; Marková et al., 2015; Rainero et al., 2015; Zhang et al., 2015).

Las múltiples investigaciones que se han generado alrededor de las neurociencias en los últimos años, son las que precisamente permitieron replantear los criterios NINCDS-ADRDA, así, tal como se comentó en párrafos anteriores, MacKhann et al., en el año 2011, proponen los criterios del NIA-AA que sustituyen a los mismos (ver Tabla 6). En ellos se logra apreciar dos aspectos de gran relevancia, tal como lo indican Schott y Petersen (2015), el primero de ellos se refiere a la definición de estadios de la enfermedad, incluyendo el DCL, con lo que se aseguró una mayor sensibilidad y especificidad para la identificación de la misma en estadios más tempranos.

**Tabla 6. Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute on Aging and Alzheimer's Association” (McKhann et al., 2011b)**

---

**A- Criterios para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales**

---

La demencia es diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren con la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales, y
  2. Representan un declive con respecto a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento, y
  3. No se explican por la presencia de un delirium ni de un trastorno psiquiátrico mayor;
  4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
    - a. La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido, y
    - b. Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen del estado mental "de cabecera" o un testeo neuropsicológico. Debería llevarse a cabo un testeo neuropsicológico cuando la historia clínica rutinaria y el examen de cabecera del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable.
  5. El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:
    - a. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; los síntomas incluyen:
-

**Tabla 6 (Continuación). Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute on Aging and Alzheimer's Association” (McKhann et al., 2011b)**

---

preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar.
<b>b.</b> Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio empobrecido; los síntomas incluyen: mal entendimiento de riesgos de seguridad, incapacidad para el manejo de finanzas, capacidad empobrecida para la toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales.
<b>c.</b> Deterioro de las capacidades visuoespaciales; los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo.
<b>d.</b> Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); los síntomas incluyen: dificultad para encontrar las palabras adecuadas mientras se habla, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreado y en la escritura.
<b>e.</b> Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; los síntomas incluyen: fluctuaciones insólitas del humor tales como agitación, deterioro de la motivación e iniciativa, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables.

---

**B- Demencia debida a EA posible: criterios clínicos centrales**

Se debería establecer un diagnóstico de demencia debida a EA en cualquiera de las circunstancias que se mencionan en los siguientes apartados:

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

**C- Demencia debida a EA probable: criterios clínicos centrales**

La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia descritos más arriba en el apartado A y, además, tiene las siguientes características:

- a.** Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual desde meses a años, no súbito entre horas o días;
- b.** Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación, y
- c.** Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:
  - i.** Presentación amnésica: es la presentación sindrómica más común de la demencia debida a EA. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo

**Tabla 6 (Continuación). Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute on Aging and Alzheimer's Association” (McKhann et al., 2011b)**

---

de información aprendida recientemente. También debería haber evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo, tal como se ha definido antes en el texto.

- ii. Presentaciones no amnésicas:
  - Presentación en el lenguaje: los déficits más prominentes están en encontrar palabras, pero deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos. Presentación visuoespacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial, incluyendo la agnosia de objetos, reconocimiento facial deteriorado, simultagnosia y alexia. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.
  - Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son razonamiento, juicio y resolución de problemas deteriorados. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos.
- d. El diagnóstico de demencia debida a EA probable no debería ser aplicado cuando exista evidencia de:
  - i. Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca; o
  - i. Características centrales de DLB distintas de la demencia en sí; o
  - ii. Características prominentes de la variante conductual de la DFT; o
  - iii. Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria;
  - iv. Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

---

**D- Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado:**

1. Demencia debida a EA probable con declive documentado: en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, el declive cognitivo documentado aumenta la certeza de que la condición representa un proceso patológico activo en desarrollo, pero no aumenta específicamente la certeza de que el proceso es el de la patofisiología de la EA. La demencia debida a EA probable con declive documentado es definida así: evidencia de declive cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes, basada en informadores y en el testeado cognitivo en el contexto bien de una evaluación neuropsicológica formal, bien de exámenes estandarizados del estado mental.
2. Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA: en personas que cumplen con los criterios clínicos centrales para demencia debida a EA probable, la evidencia de una mutación genética causal (en los genes de la proteína precursora de amiloide APP, de la presenilina 1 PSEN1 o de la presenilina 2 PSEN2) aumenta la certeza de que la condición está causada por patología de EA. El grupo de trabajo que ha elaborado estos criterios advierte de que portar el alelo ε4 del gen de la Apolipoproteína E (APOE) no resultó ser suficientemente específico como para ser considerado en esta categoría.

---

**E- Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA**

Los principales biomarcadores de EA que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de estos criterios pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

1. Biomarcadores del depósito de proteína β-amiloide (βA), que son: niveles bajos de proteína βA<sub>42</sub> en líquido cefalorraquídeo, y positividad en la neuroimagen de amiloide en PET.
2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau (τ) elevada en el líquido cefalorraquídeo, tanto la proteína τ total

**Tabla 6 (Continuación). Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer según el “National Institute on Aging and Alzheimer's Association” (McKhann et al., 2011b)**

---

como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa en el córtex ténporo-parietal en la PET; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de RM en el córtex de los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del parietal medio. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína  $\tau$  total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciantes.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

---

**F- Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA**

Esta categoría es para aquellos que cumplen con criterios de una demencia *no*- EA, pero que tienen bien evidencia de biomarcadores de proceso fisiopatológico de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Entre los ejemplos posibles pueden estar pacientes que cumplan con los criterios clínicos de DLB o de un subtipo de degeneración lobar frontotemporal, pero que tienen un estudio positivo de biomarcadores de EA, o en la autopsia se descubre que cumplen criterios patológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente también una segunda condición fisiopatológica.

---

**G- Consideraciones en la incorporación de biomarcadores a los criterios de demencia debida a EA**

La demencia debida a EA es parte de un continuo de fenómenos clínicos y biológicos, y su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Para hacer el diagnóstico de demencia debida a EA con apoyo de biomarcadores, primero han de satisfacerse los criterios clínicos centrales de diagnóstico.

De acuerdo con su naturaleza, los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo descansan en una interpretación cuantitativa de manera comparativa con estándares normativos. Los biomarcadores de neuroimagen, por otra parte, pueden ser interpretados de manera tanto cuantitativa como cualitativa.

En muchos casos los resultados de los biomarcadores serán claramente normales o anormales, pero en algunos casos los resultados pueden ser ambiguos o indeterminados. Esto es así porque los biomarcadores son mediciones continuas, y las etiquetas diagnósticas "positivas" y "negativas" requieren de la aplicación de puntos de corte aplicados a fenómenos biológicos continuos.

Además, hay situaciones en las que unos biomarcadores son positivos y otros, en el mismo paciente, negativos. En el momento presente, no hay datos suficientes para recomendar un esquema que arbitre entre todas las combinaciones posibles de los diferentes biomarcadores. Se necesita de más estudios, que prioricen los distintos biomarcadores y determinen su valor y validez en la práctica y en la investigación.

---

**H- Demencia debida a EA fisiopatológicamente probada**

El diagnóstico de demencia debida a EA fisiopatológicamente probada se aplicaría si el paciente cumple con los criterios clínicos y cognitivos para la demencia debida a EA descritos anteriormente y, además, el examen neuropatológico demuestra la presencia de patología de EA utilizando criterios ampliamente aceptados.

---

**I- Demencia improbablemente debida a EA**

No cumple los criterios clínicos de demencia debida a EA

Cumple determinados criterios, pero: A pesar de cumplir los criterios clínicos de demencia posible o probable debida a EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo, como la demencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), demencia de la enfermedad de Huntington, u otras que raramente se solapan con la EA, si es que alguna vez lo hacen.

A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible, son negativos los biomarcadores tanto de  $\beta$ A como de lesión neuronal.

---

**Nota:** EA: Enfermedad de Alzheimer; DLB: Demencia por cuerpos de Lewy; DFT: Demencia frontotemporal; PET: Tomografía por emisión de positrones; RM: Resonancia magnética; VIH: Virus de inmunosuficiencia humana;  $\beta$ A: Beta amiloide.

Por su parte, Huded et al. (2015) evidencian un segundo aspecto asociado a la inclusión de los biomarcadores como un requisito indispensable para determinar diversos grados de certeza indicativos de un proceso neuropatológico subyacente de EA, con un significativo impacto diagnóstico, terapéutico y pronóstico, al promover el acercamiento a etapas más tempranas de la enfermedad en individuos con síntomas incipientes de EA sin demencia (EA prodrómica).

Es importante mencionar que, desde el año 2013, la Asociación Americana de Psiquiatría publica el DSM-5, manual que exhibe un importante cambio conceptual al sustituir el término de “demencia” por el de “Trastorno neurocognitivo”. Con este planteamiento se logra apreciar un énfasis en el modelo cognitivo que permite diferenciar entre una forma de presentación “mayor”, atribuible al concepto de demencia utilizado en el antiguo DSM-IV-TR (Breitner, 2015; Tay et al., 2015) y una forma “menor” comparable con el DCL (Crowe et al., 2015; Tang et al., 2015). El manual hace referencia a una valoración neuropsicológica que permita identificar entre ambas formas del síndrome.

De acuerdo a Tay et al. (2015) dicha valoración debe comparar el rendimiento de los sujetos en las pruebas aplicadas, con datos normativos adecuados a la edad, escolaridad y cultura del evaluado. En varios estudios llevados a cabo por Crowe (2015); Edmonds et al. (2015); La Roche, Fuentes y Hinton (2015) y Mistridis et al. (2015) se corroboró que más de dos desviaciones típicas por debajo de la media era el rendimiento promedio de los sujetos con Trastorno Neurocognitivo Mayor (dificultades en la memoria, el lenguaje, las habilidades visoespaciales, entre otros), mientras que entre uno y dos desviaciones típicas por debajo de la media era característico de los sujetos con el Trastorno Neurocognitivo Leve. Sin embargo, Fitzgerald (2015) afirma que, debido a la dificultad de disponer o realizar valoraciones en todos

los casos, el DSM-5 incluye definiciones de áreas cognitivas, ejemplos de síntomas y alteraciones que se pueden observar en la vida diaria, lo cual facilita una evaluación más ecológica.

De esta forma, el DSM-5 propone criterios generales para el trastorno neurocognitivo mayor (ver Tabla 7) cuyas características se complementan o amplían de acuerdo a la etiología específica del conjunto de síntomas, en este caso, debido a EA (ver Tabla 8).

**Tabla 7. Criterios Diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5º edición) (APA, 2013)**

---

<p><b>A.</b> Evidencia de deterioro cognitivo significativo respecto a un nivel previo de rendimiento en una o más áreas cognitivas (atención compleja, FE, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo-motor o cognición social) basado en:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) un deterioro significativo en las funciones cognitivas informado por el sujeto, un informante fiable o el clínico.</li><li>2) un deterioro sustancial en el rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por test neuropsicológicos estandarizados o, en su ausencia, otra evaluación clínica cuantificada.</li></ul>
<p><b>B.</b> Los déficits cognitivos interfieren en las actividades de la vida diaria (como mínimo se requiere ayuda en actividades complejas de la vida diaria como pagar recibos o administración de medicaciones).</p>
<p><b>C.</b> Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio.</p>
<p><b>D.</b> Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p>

---

- Se debe de especificar si es debida a: EA, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, daño cerebral traumático, uso/abuso de medicación/sustancias, infección VIH, enfermedad por priones, EP, enfermedad de Huntington, otras condiciones médicas, etiologías múltiples, inespecificado.

---

- Especificar:
  - Sin alteración del comportamiento.
  - Con alteración del comportamiento (síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).

---

- Especificar gravedad actual:
  - Leve (dificultades en actividades instrumentales de la vida diaria).
  - Moderada (dificultades en actividades básicas).
  - Grave (totalmente dependiente).

---

**Nota:** **FE:** Funciones ejecutivas; **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana; **EP:** Enfermedad de Parkinson.

**Tabla 8. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a Enfermedad de Alzheimer del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5º edición) (APA, 2013)**

---

- A. Se deben de cumplir los criterios para Trastorno Neurocognitivo Mayor.
- B. Hay un inicio insidioso y una progresión gradual de alteración en una o más áreas cognitivas (al menos dos deben de estar alteradas).
- C. Se cumplen los criterios siguientes tanto para Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a EA probable o posible:

Se diagnostica EA probable si aparece algo de lo siguiente; si no se debería diagnosticar EA posible

- 1. Evidencia de mutación genética causante de EA, desde historia familiar a prueba genética.
- 2. Los tres siguientes están presentes:
  - a) Clara evidencia de deterioro en memoria y aprendizaje y al menos en otra área cognitiva (basado en historia detallada o seguimiento mediante pruebas neuropsicológicas).
  - b) Progresión continua, deterioro gradual cognitivo, sin mesetas prolongadas.
  - c) Ausencia de evidencia de etiología mixta (ausencia de otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, u otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o condición que contribuya probablemente a deterioro cognitivo).

- D. El trastorno no se explica mejor por enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, efectos de sustancias u otros trastornos mentales, neurológicos o sistémicos.

Se codifica la presencia o no de alteraciones conductuales sólo en la EA probable.

---

**Nota: EA:** Enfermedad de Alzheimer

López y Agüera (2015) señalan que uno de los aportes más llamativos de los criterios propuestos es la desaparición de la pérdida de memoria como criterio esencial, identificando así los siguientes dominios sintomáticos: atención (continua, dividida, selectiva, velocidad de procesado), función ejecutiva (planificación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a la retroinformación o corrección de errores, inhibición / hábitos predominantes, flexibilidad mental), aprendizaje y memoria (memoria inmediata, reciente [incluidos el recuerdo libre, el recuerdo evocado y la de reconocimiento], memoria a muy largo plazo [semántica,



autobiográfica], aprendizaje implícito), lenguaje (expresivo [incluye nombrar cosas, encontrar palabras, fluidez, gramática y sintaxis] y receptivo), habilidades perceptuales motoras (visual, habilidades visuoespaciales, motoras, praxis y gnosia) y reconocimiento social (reconocimiento de emociones, teoría de la mente) (APA, 2013), las cuales han sido objeto de investigación en varios estudios (Jicha, Tariot, Galvin y Parker, 2015; Fitzgerald, 2015; Mistridis et al., 2015).

Finalmente, autores como González, Sánchez y Chicote (2015) y Sendín, Merino y Olazarán (2015) indican que las herramientas diagnósticas o pruebas complementarias con las que se cuenta actualmente, podrían agruparse en distintos niveles de acuerdo a la posibilidad de acceso a las mismas, su grado de complejidad y el propósito para el cual se utilicen, así, señalan estudios básicos, complementarios y específicos.

Los estudios básicos corresponden a pruebas de analítica sanguínea y pruebas de neuroimagen estructural que por su sencillez y bajo costo están presentes en la mayoría de ámbitos de atención en salud pues tienen como finalidad descartar las causas más frecuentes de demencia secundaria (Shih et al., 2015; Soriano, Alonso, Traba, Vilar y Kahn, 2015).

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Issac, Soundararajan Soundarya y Chandra (2015), en el sur de la India, comparó los rendimientos cognitivos de pacientes geriátricos sin deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (n=199) y con deficiencia (n=60), estos últimos con una carencia grave (<150 pmol/L), moderada (150-200 pmol/L) y leve (201-220 pmol/L) en 19, 24 y 17 pacientes respectivamente. Se logró demostrar que los bajos niveles de la misma, con especial énfasis en hombres, aumenta el deterioro cognitivo y agrava los síntomas comportamentales, por lo general asociados a las demencias neurodegenerativas.

Los autores afirman que estos resultados evidencian la necesidad de identificar, evaluar y gestionar la carga neuropsicológica comórbida y reversible debido a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes de edad avanzada, de forma que la detección y tratamiento temprano puedan reducir los falsos positivos en el quehacer clínico, cuya frecuencia es considerable. Lo mismo plantean Agnew-Blais et al. (2015); Chari, Ali y Gupta (2015); Karimi, Haghghi y Petramfar (2015) en sus estudios sobre la asociación entre ácido fólico y vitaminas B6 / B12 con el DCL y la demencia.

Los resultados de varias investigaciones son comparables al referirse a otras variables importantes a tomar en cuenta en la analítica sanguínea, tal es el caso de los niveles de glucosa (Djukic et al., 2015); potasio y calcio (Wang et al., 2015); hormona estimulante de la tiroides (Haji et al., 2015) y la velocidad de sedimentación globular (Weiner et al., 2015). Lo mismo ocurre con la detección de la neurosífilis, considerada por mucho tiempo como una prueba indispensable en el estudio de las demencias (Rao, Khan, Singh, Anderson y Malone, 2015), aunque en la actualidad no existe un claro consenso acerca de su utilización, puesto que algunas sociedades científicas como la “*European Federation of Neurological Societies*” o la “*American Academy of Neurology*” no la incluyen entre las pruebas de rutina (Sendín et al., 2015).

Las pruebas de neuroimagen estructural en la EA han sido ampliamente investigadas para descartar patologías intracraneales macroscópicas. Un importante estudio llevado a cabo por Falahati et al. (2015) en Suecia, explora el historial médico de 17.057 pacientes diagnosticados con demencia en los últimos dos años, logrando constatar que el diagnóstico de los síndromes demenciales, entre ellos el asociado a la EA, consideró, dentro del protocolo

básico, la utilización de imágenes estructurales del cerebro, específicamente la TAC, la RM y el análisis de biomarcadores mediante punción lumbar (PL).

En el estudio, una TAC se realizó en el 87% de los participantes, la RM en el 16% y la PL en el 40% de los casos. La edad ( $p<0,001$ ) y el estado cognitivo ( $p<0,001$ ) influyeron significativamente en el uso de la RM, TAC o PL. Los pacientes mayores con demencia severa a menudo se investigaron con la TAC. La PL y la RM se utilizaron con más frecuencia cuando se sospechaba de cuadros demenciales con menos expresión sintomática.

La gran conclusión a la que llega este estudio es que la edad y la gravedad del deterioro cognitivo son determinantes para la elección de TAC, RM o PL. La mayoría de la literatura científica aprueba estos señalamientos, donde la TAC se realiza como examen básico y la RM y PL se eligen cuando se requiere un estudio diagnóstico extendido (Bron et al., 2015; Chui y Ramírez, 2015; Ciblis et al., 2015; Derouesné, 2015; Duara et al., 2015).

Lorenzi, Pennec, Frisoni, Ayache y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) realizan un estudio basado en un modelo de registro no lineal de imágenes para estimar y analizar, desde la morfología observada, las contribuciones relativas a la comprensión del envejecimiento normal y la patología, así, se investigó la morfología cerebral de sujetos sanos ( $n=105$ ), sujetos con DCL ( $n=110$ ) y sujetos con diagnóstico de DTA ( $n=134$ ) que se comparó con un modelo longitudinal del proceso de envejecimiento normal del cerebro previamente diseñando mediante una serie de imágenes de RM en participantes sanos ( $n=65$ ).

Los resultados del estudio muestran cómo cada uno de los grupos de sujetos evidencian características morfológicas particulares con respecto al modelo de comparación, siendo los sujetos con DTA los que exhibieron cambios más llamativos a nivel de los ventrículos cerebrales, lóbulos temporales, corteza entorrinal e hipocampo.

Estos hallazgos han sido replicados en varios estudios haciendo uso de neuroimágenes estructurales obtenidas por RM (Beheshti, Demirel y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2015; Guo et al., 2014; Khedher et al., 2015; Zhang, Wang y Dong, 2014) y por TAC (Duara et al., 2015; Falahati, Westman y Simmons, 2014), y aunque ambos estudios son válidos en este primer nivel diagnóstico, es preferible el primero por brindar una mayor resolución y no utilizar radiación para la obtención de imágenes (Jack et al., 2015).

Por su parte, el segundo nivel corresponde a pruebas complementarias con un mayor grado de complejidad, orientadas a la determinación del diagnóstico de un cuadro demencial cuando éste no tiene una presentación típica de EA y, además, los estudios básicos no han logrado aclarar el diagnóstico (Cuijpers y Van, 2015).

Dentro de esta segunda categoría de pruebas diagnósticas existe evidencia científica de estudios de laboratorio, tal es el caso de la analítica sanguínea para la determinación de VIH, la cual, de acuerdo a Etherton, Lyons y Ard (2015) no solo permite señalar la presencia de una demencia asociada, sino que descarta otros agentes patógenos oportunistas causantes del cuadro. Yakasai et al. (2015) estudiaron la prevalencia y correlatos de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH en población nigeriana; pacientes VIH-positivo (n=80) y adultos VIH-negativo (n=40), estimándose una elevada prevalencia de deterioro neurocognitivo en pacientes mayores VIH-positivos, sobre todo en aquellos no tratados con terapia antiretroviral (23%) en comparación con los que recibían dicho tratamiento (5%).

Estudios de laboratorio que han sido ampliamente probados en el proceso diagnóstico son los estudios de inmunidad, determinando la presencia de anticuerpos antinucleares en el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que, de acuerdo a Aguilera-Pickens y Mendoza (2015), exhibe como una de sus manifestaciones más prevalentes las alteraciones cognitivas,

especialmente en rendimientos atencionales, mnésicos y ejecutivos, en un 55-80% de los casos. Lo mismo ocurre con el síndrome de Sjogren (Moreira et al., 2015; Dagan y Kivity, 2015).

Otros estudios complementarios son los marcadores tumorales, con amplia evidencia científica en el caso de manifestaciones sintomáticas de pacientes con cáncer que no pueden ser explicados por el tumor propiamente o su metástasis, por ejemplo, la encefalitis límbica (Bhattacharya, O'Brien y Gagliardi, 2015; Thomas et al., 2015); análisis de LCR en casos de serología sifilítica positiva (Moulton y Koychev, 2015; Shrestha, Wuerz y Appleby, 2015); pruebas funcionales, tales como las baterías de test neuropsicológicos (Eckerström et al., 2015) y la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), siendo la prueba de neuroimagen funcional más utilizada, principalmente en el diagnóstico diferencial de EA con otras demencias degenerativas (Gillen, Firbank, Lloyd y O'Brien, 2015; McConathy y Sheline, 2015).

En este sentido, Valotassiou et al. (2015) llevaron a cabo un estudio de la perfusión cerebral mediante SPECT en sujetos con EA en una fase leve (n=34) y sujetos sanos (n=29), todos con una edad media de  $70,9 \pm 8,1$  años; logrando comprobarse que un  $\geq 94\%$  de los pacientes tuvieron valores de perfusión con más de 2 DE por debajo de la media de los sujetos sanos, con lo cual, se concluye que los estudios de SPECT cerebral constituyen una útil herramienta auxiliar en la práctica diaria, dejando al descubierto las deficiencias de perfusión en las etapas iniciales de la EA.

También existe una importante evidencia de otras pruebas funcionales, tal es el caso de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET). Firbank et al. (2015) proponen en su estudio determinar si la atrofia del lóbulo temporal medial (ALTM) observada en una TAC puede compararse con los resultados en una FDG-PET, así, sujetos con

EA (n=37), DLB (n=30) y controles sanos (n=30) fueron sometidos a ambos estudios. Se utilizó un punto de corte para el ALTM de  $\geq 5$ , de acuerdo a la escala de Scheltens, así, una escala de 0/30 caracterizaba a los controles, 6/30 a la DLB y 23/30 a la EA. De esta forma, los resultados obtenidos indicaron que el FDG-PET tuvo un buen desempeño en el diagnóstico de la EA, lo mismo ocurrió en los casos de la DLB que mostraron un bajo grado de ALTM, pero en los casos en los que el grado de ALTM era alto, la predicción de una FDG-PET no era mejor que el azar, por tanto, se concluye que, en presencia de un alto grado de MTLA, el diagnóstico más probable es la EA y una exploración de la FDG-PET no proporcionará información importante en cuanto al diagnóstico. Sin embargo, en casos sin MTLA, si el diagnóstico no está claro, una exploración FDG-PET puede proporcionar datos adicionales de gran utilidad clínica.

Finalmente, el tercer nivel corresponde a estudios específicos que permiten constatar o descartar el diagnóstico en ciertos casos, en los cuales se sospecha de una enfermedad particular diferente de la EA (Wang et al., 2015). La literatura reporta estudios en los que se ha utilizado, dentro de esta categoría, el electroencefalograma (EEG), tal es el caso de Engedal et al. (2015) quienes a través de su estudio, compararon los resultados del EEG de pacientes diagnosticados con EA, DLB y demencia en la EP (n=372) con los de individuos sanos de edad avanzada (n=146), observando que los resultados en esta prueba, lograban diferenciar entre pacientes EA e individuos sanos, pues en los primeros se apreció un característico descenso de las frecuencias rápidas (beta y alfa) y un aumento de las frecuencias lentas (theta y delta), con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 81%. No obstante, los EEG lograron diferenciar aún más los pacientes con DLB y los pacientes con demencia en la EP que los sujetos con EA.

Sin embargo, varios estudios señalan que, en etapas iniciales, el EEG suele ser normal, además de observarse una gran variabilidad en sensibilidad y especificidad entre estudios, por lo cual no existe consenso sobre su uso diagnóstico en EA (Cao et al., 2015; McBride et al., 2015; Tosun, Simons, Winsky-Sommerer y Abasolo, 2015; Wang et al., 2015).

De igual forma, existe evidencia de estudios específicos de gran utilidad en el diagnóstico que permite diferenciar la EA de otras patologías: determinación de la proteína 14-3-3 en LCR en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Lim et al., 2015); SPECT cerebral con DaTSCAN en la DLB (Walker et al., 2015); metabolismo del cobre en la enfermedad de Wilson (EW) (Bandmann, Weiss y Kaler, 2015); estudios genéticos en patologías hereditarias que evidencian deterioro cognitivo como parte de sus manifestaciones clínicas, tal es el caso del síndrome CADASIL (Bianchi et al., 2015) o la enfermedad de Huntington (EH) (Musso et al., 2015) y estudios de biopsia cerebral ante sospecha de una enfermedad que no se logre descartar con otros estudios menos invasivos (Magaki et al., 2015).

### **1.5 Diagnóstico diferencial**

En el apartado anterior se describió una serie de pruebas complementarias que brindan datos de gran importancia en el diagnóstico de la EA, ya que el análisis cuidadoso de los resultados obtenidos a través de las mismas, permiten una clara diferenciación entre diversas patologías que exhiben un cuadro sintomático similar. Existe consenso en la literatura al plantear que uno de los elementos más relevantes que se debe contemplar en el diagnóstico diferencial de la EA es discriminar todas aquellas patologías más frecuentes que cursan con deterioro cognitivo, especialmente cuando predominan los síntomas cognitivos y conductuales (Goldberg, Harvey, Wesnes, Snyder y Schneider, 2015; Hirono et al., 2015; Merino et al.,

2015; Moodley et al., 2015), así, estudios muy recientes, se han dedicado a esclarecer los parámetros diferenciales entre éstas y la EA.

La mayor parte de investigaciones al respecto, se han llevado a cabo con la DV y otras demencias neurodegenerativas, dentro de las cuales, la DLB y la DFT son consideradas las más relevantes por la mayoría de la comunidad científica (Nordberg, 2015; Petersen et al., 2014; Reitz y Mayeux, 2014; Robinson, Canavan y O’Keeffe, 2014)

En el caso de la DV se ha descrito una importante acumulación de A $\beta$ 42 en el cerebro de pacientes con edad avanzada (Hohman, Bell y Jefferson, 2015; Martínez-Lizana et al., 2015; Subaieaa, Ahmedb, Adwana y Zawiaa, 2015), no obstante, con respecto a la acumulación de proteínas tau, no existe un claro consenso en los estudios realizados. Mukaetova-Ladinska et al. (2015) llevaron a cabo una medición de las concentraciones de t-tau y p-tau en la corteza temporal y frontal de sujetos con DV (n=48), EA (n=55) y sujetos control (n=35); los resultados muestran una conservación significativa de la t-tau en la DV con respecto a los sujetos controles y los sujetos con EA ( $p < 0,021$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). En contraste, los niveles de p-tau en la DV, fueron similares a los controles en ambas regiones corticales, pero se mostraron aumentados en los lóbulos temporales de los sujetos con EA ( $p < 0,001$ ). El estudio concluye que la integridad del tejido microestructural posterior a una lesión isquémica en sujetos de edad avanzada, puede modificar el metabolismo de la proteína, con efectos importantes sobre la patología neurofibrilar característica de la EA.

Estos resultados han sido reportados también por otros investigadores (Liu et al., 2014; Schmitz et al., 2015), sin embargo, estudios como los de Amadoro et al. (2014); Ashby et al. (2015) y Skillbäck et al. (2015), muestran comparaciones en los niveles de dicha proteína en EA y DV con diferencias no significativas ( $p > 0,05$ ). Además, autores como Chui y Ramírez



(2015); Libon et al. (2014) y Pillai, Butler, Bonner-Jackson y Leverenz (2015), señalan que la DV suele ir asociada a la EA en un cuadro denominado demencia mixta, considerándose cada vez menos frecuente, su presentación de forma aislada.

Zheng, Vinters, Mack, Weiner y Chui (2015) realizaron un estudio con sujetos DV cortical (n=70) y EA (n=46), observando en los resultados un mayor impacto de la patología Alzheimer en la cognición global ( $\beta = -0,61$ , s.e = 0,06) con respecto a la patología vascular ( $\beta = -0,15$ , s.e = 0,08), concluyen así, que la patología de la EA afecta la cognición no solo a través de la atrofia cerebral, como ocurre en la DV, sino también por medio de una disfunción sináptica que inicia antes del desarrollo de la atrofia cortical. Dichos resultados se equiparan al estudio de Brookes, Hollocks, Khan, Morris y Markus (2015) quienes observaron en una muestra de sujetos con DV (n=95) y EA (n=110), una evolución menos gradual en el deterioro cognitivo, aunado a un empeoramiento repentino con fluctuaciones en los rendimientos generales.

Estos hallazgos son respaldados por los planteamientos de varios autores que asocian la DV cortical con deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia, alteraciones visuoespaciales o espaciales y disfunción ejecutiva, además de caracterizarse por un inicio súbito, deterioro progresivo y evolución fluctuante al compararse con la demencia propia de la EA (Macintosh et al., 2015; Saito et al., 2015).

Por su parte, la otra forma de presentación más frecuente es la DV subcortical, cuya sintomatología suele ser menos variable que la observada en la DV cortical (Kim et al., 2015b). En el estudio llevado a cabo por Gonçalves et al. (2015), se observan los rendimientos de la cognición global de sujetos con DV subcortical (n=67) y sujetos con EA (n=75) mediante el “*Addenbrooke’s Cognitive Examination–Revised (ACE-R)*”; los resultados indican una

disfunción ejecutiva como rasgo más distintivo de este tipo de DV en comparación con pacientes EA, así, se ponen en evidencia alteraciones en la estructuración de una conducta dirigida a un fin, la iniciativa, la planificación y organización, el seguimiento de tareas en serie y la capacidad de abstracción ( $p < 0,001$ ). Estos resultados han sido replicados en otros estudios (Aziz, Gopinath y Baily, 2015; Hsieh et al., 2015; Jubb y Evans, 2015).

Otros autores señalan como elemento clave, el hecho de que el déficit en la memoria es menos significativo que en los pacientes con EA e incluso, mejoran sus rendimientos al ofrecerles claves o apoyos específicos (Kim et al., 2015a). De igual forma, Scherder et al. (2015), observaron que los pacientes con DV subcortical ( $n=32$ ) mostraban mayores alteraciones del estado de ánimo con respecto a sujetos con EA ( $n=28$ ), dentro de las cuales señalan estados depresivos, cambios de personalidad, apatía, abulia y conductas agresivas. Otros autores han señalado elementos claves en el diagnóstico diferencial de la EA con la DV subcortical, tales como trastorno de la marcha, rigidez paratónica y síndrome pseudobulbar, así como reflejos primitivos e incontinencia urinaria precoz (Jahn, Kressig, Bridenbaugh, Brandt y Schniepp, 2015; Moretti, Sartori, Baso y Gazzin, 2015).

La DLB constituye el segundo tipo más común de demencia degenerativa después de la EA (Zhang et al., 2015). Las características clínicas que ayudan a diferenciarla de ésta última incluyen una prominente aparición temprana de alucinaciones visuales, junto con parkinsonismo, fluctuaciones cognitivas, disautonomía, trastornos del sueño y sensibilidad neuroléptica (Galvin, 2015; Stinton et al., 2015).

Tiraboschi et al. (2015) realizaron un estudio de sujetos con DLB ( $n=67$ ), cuyo diagnóstico se comprobó mediante autopsia, con el objetivo de investigar si una mayor carga de  $\beta$ -amiloide y/o placas neuríticas, influía en el fenotipo y en la exactitud del diagnóstico clínico

de la DLB. Se utilizaron las inmunotinciones  $\alpha$ -sinucleína para la identificación de cuerpos de Lewy y la  $\beta$ -amiloide para cuantificar los depósitos de beta-amiloide. La precisión diagnóstica para toda la cohorte DLB fue alta (80%), lo cual reflejó la significativa prevalencia de las características clínicas principales (fluctuaciones [81%], parkinsonismo [77%], alucinaciones visuales [70%]). Las frecuencias más bajas de características clínicas centrales en la DLB, y por tanto, los casos con menor exactitud diagnóstica, se asociaron con una disminución en la distribución de los cuerpos de Lewy ( $p < 0,001$ ) y con el aumento de la patología de placas neuríticas ( $p = 0,035$ ), pero no con el número de  $\beta$ -depósitos de placa amiloide.

Así, el estudio concluye que la probabilidad de ocurrencia de DLB se relaciona positivamente con el grado de patología por cuerpos de Lewy y negativamente con la gravedad de la patología neurítica en la EA, mientras que la carga  $\beta$ -amiloide no tiene ningún efecto.

Oliveira et al. (2015), llevaron a cabo una comparación de los patrones cognitivos y conductuales más comunes en sujetos con DLB ( $n = 39$ ), demencia en la EP ( $n = 27$ ) y EA ( $n = 41$ ); el estudio logró comprobar que los peores rendimientos a nivel motor caracterizaron a los sujetos con EP, quienes exhibían mayores dificultades en su patrón de sueño y en el autocuidado, los sujetos con EA mostraron mayor grado de independencia y mejores rendimientos en tareas visuoespaciales y en cálculo, mientras que los pacientes con DLB evidenciaron una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) en aspectos como: presencia de alucinaciones, apatía, disforia, ansiedad y conducta motora aberrante. Por tanto, los autores concluyen que el rendimiento funcional, las habilidades visuoespaciales y los síntomas conductuales, constituyen manifestaciones clínicas de gran utilidad para el diagnóstico diferencial entre la EA y la DLB.

Otros estudios se han encargado de profundizar en la sintomatología clásica de la DLB cuya delimitación en múltiples investigaciones, han favorecido el diagnóstico diferencial. El estudio de Onofri, Mercuri, Donato y Ricci (2015) concluyó que los trastornos de la memoria y otras alteraciones cognitivas, se presentaban tanto en la DLB (n=26) como en la EA (n=30), sin embargo, se señaló que estos trastornos fluctuaban con mayor frecuencia en la DLB, siendo una clave diferencial en el diagnóstico. Ota et al. (2015) observaron que los pacientes en fases avanzadas de la EA (n=30), así como los pacientes con demencia por EP (n=25) que consumían medicamentos para mejorar la motricidad y el temblor, también presentaban alucinaciones, no obstante, en la DLB (n=27), las alucinaciones se presentaron desde las fases iniciales, además de ser más frecuentes, vívidas y detalladas.

Lo mismo se reporta en la literatura con respecto a las alteraciones motrices parkinsonianas o extrapiramidales que, en el caso de la EA, tienden a presentarse en etapas avanzadas y con una progresión gradual, mientras que en la DLB los síntomas inician espontáneamente y de forma muy llamativa (Shimizu et al., 2015); así, autores como Donaghy, O'Brien y Thomas (2015) y Mori et al. (2015) han hecho énfasis en la postura flexionada, marcha arrastrando los pies, reducción en el vaivén de los brazos, rigidez de las extremidades, propensión a caerse, bradicinesia y temblores generalizados.

Por su parte, la DFT corresponde a un cuadro clínico neurodegenerativo que compromete especialmente los lóbulos frontales y temporales, destacando dentro de sus principales características, las alteraciones de la conducta y del lenguaje (Méndez, Lauterbach y Sampson, 2014). De acuerdo a la zona afectada, la literatura hace referencia a una variante frontal que constituye la más frecuente (Henry, Phillips y Von Hippel, 2014) y una variante temporal, dentro de la cual destaca la demencia semántica (dificultad para la comprensión

asociada a parafasias semánticas, con lenguaje fluente) y la afasia progresiva no fluente (disminución de la fluencia del lenguaje, con anomia y agramatismo) (Hafkemeijer et al., 2015; Perry et al., 2014; Sturm et al., 2015).

Esta forma de demencia afecta a las personas en edades más tempranas con respecto a la EA, usualmente entre los 40 y 60 años (Rohrer et al., 2015). Sin embargo, existen estudios heterogéneos con respecto a este punto, pues varios investigadores señalan que la DFT puede afectar a individuos de edad avanzada en igual o similar proporción (Harris et al., 2015; Sturm et al., 2015; Ye et al., 2015).

Lee et al. (2014) compararon la presencia de síntomas de bloqueo emocional en pacientes con FTD variante frontal (n=46) y la EA de inicio temprano (n=38), investigando las asociaciones neuroanatómicas entre el embotamiento emocional y el volumen cerebral regional. Todos los pacientes fueron sometidos a una RM y se clasificaron de acuerdo a los síntomas de embotamiento emocional utilizando la “*Scale for Emotional Blunting (SEB)*”. En ambos grupos se compararon los resultados de la SEB y la RM, encontrándose que los sujetos DFT tenían puntuaciones significativamente más altas en la SEB en comparación con el grupo de EA. En la RM, los pacientes DFT evidenciaron un menor volumen del lóbulo frontal bilateral en comparación con los pacientes con EA, mientras que estos exhibían un menor volumen temporal bilateral y parietal izquierdo con respecto a los pacientes DFT.

Los resultados de la SEB correlacionaron fuertemente con el volumen temporal anterior derecho, los autores concluyen, por tanto, que los síntomas de embotamiento emocional son más prevalentes en DFT que en EA de inicio temprano.

Rosen et al. (2014) se propusieron estudiar la metacognición en sujetos con DFT variante frontal (n=35), sujetos con EA (n=38) y controles sanos (n=32), los resultados

obtenidos evidenciaron que los sujetos DFT y EA muestran un déficit en el automonitoreo, aunque se presenta con mayor magnitud en la DFT variante frontal ( $p < 0,001$ ); además, un dato interesante que aporta el estudio es que los pacientes DFT a diferencia de los EA, no se benefician de la retroalimentación recibida, lo cual se suma a la grave falta de conciencia de sí mismo. Este hecho ha sido reportado consistentemente en la literatura científica (Bott, Radke, Stephens y Kramer, 2014; Cha y Yang, 2014; Kessel et al., 2014; Mograbi, Brown, Brand y Morris, 2014).

Rascovsky et al. (2015) analizaron y compararon los perfiles cognitivos de sujetos con DFT ( $n=26$ ) y EA ( $n=15$ ) mediante la batería neuropsicológica FTLN-NACC concebida como una evaluación clínica estándar en la investigación multicéntrica de la DFT. Los resultados identificaron que, a pesar de que ambos grupos obtuvieron puntuaciones comparables en el MMSE (DFT=4.5, EA=22.5,  $p > 0,05$ ), los pacientes DFT mostraron un desempeño significativamente peor que los EA en fluidez verbal (DFT=13.3, EA=19.0,  $p < 0,001$ ), pero significativamente mejor en recuerdo diferido (DFT=9,0, EA=3.2,  $p < 0,001$ ).

Bertoux, De Souza, Zamith, Dubois y Bourgeois-Gironde (2015) evaluaron las diferencias en impulsividad entre sujetos con DFT variante frontal ( $n=20$ ), EA ( $n=30$ , divididos de acuerdo a su gravedad en leve y moderada) y controles sanos ( $n=20$ ), utilizando un paradigma del tipo “*delay discounting*” (depreciación del valor de una recompensa relacionada con el tiempo que se requiere para obtenerse).

El porcentaje total de elección impulsiva a través de toda la tarea, se analizó para cada grupo. Las puntuaciones obtenidas mostraron que los pacientes DFT fueron significativamente más impulsivos que los controles y los pacientes con EA en fase leve o moderada, los pacientes con EA, independientemente del estadio de la enfermedad, no difirieron de los controles. Los

análisis ROC revelaron un 95% en el intervalo de confianza de estas puntuaciones para diferenciar EA de DFT (AUC=0.704) o los controles (AUC=0.904), o ambos grupos (controles y EA; AUC=0,791).

La literatura actual asocia la DFT variante frontal con una significativa atrofia del núcleo estriado, mientras que parece estar relativamente preservado en la EA (Rohrer et al., 2015; Van den Stock et al., 2015). Así, teniendo en cuenta el papel fundamental de este núcleo en la cognición y el comportamiento, la degeneración estriatal, junto con la atrofia frontal, podrían ser responsables de algunos de los síntomas característicos en DFT y por tanto, surge como un nuevo biomarcador de diagnóstico para distinguir ambas patologías (Sturm et al., 2015). El estudio de Bertoux, O'Callaghan, Flanagan, Hodges y Hornberger (2015), establece por primera vez, un perfil de atrofia fronto-estriatal en pacientes con DFT (n=23) y EA (n=29) basada en la conectividad estructural del cuerpo estriado y las regiones corticales. Los pacientes se compararon con controles sanos (n=50) mediante el uso de un atlas de conectividad probabilística, que definió regiones del cuerpo estriado por la conectividad de su materia blanca cortical, lo que permitió explorar la degeneración de las regiones frontales y del núcleo estriado que están funcionalmente vinculados.

Las comparaciones con los controles revelaron que los sujetos DFT mostraron una sustancial atrofia fronto-estriatal que afectaba la porción ventral, anterior y posterior de la CPF dorsolateral y las subregiones estriatales relacionadas. Por el contrario, los sujetos EA exhibieron poca atrofia fronto-estriatal, a pesar de tener una significativa degeneración dorsolateral prefrontal.

Aparte del diagnóstico diferencial con la DV y las demencias neurodegenerativas más comunes, autores como Khundakar y Thomas (2015) y Zahodne, Ornstein, Cosentino,

Devanand y Stern (2015), afirman que la EA y la depresión están frecuentemente relacionadas, por lo que su diferenciación podría llegar a ser compleja. En las fases iniciales de la EA es común observar síntomas depresivos, al tiempo que en muchos casos el cuadro depresivo en la persona adulta mayor, forma parte del estadio prodrómico de la EA (Hatch, Schwartz y Norton, 2015; Kwak, Song y Yang, 2015).

Un importante y reciente estudio longitudinal llevado a cabo por García et al. (2015) se propuso comprobar la hipótesis de que la depresión clínicamente significativa (en particular la depresión severa) aumenta el riesgo de EA. Sujetos con diagnóstico de depresión (n=4803) y sujetos sanos (n=3864) ambos con edades de 55 o más años, fueron observados hasta por 4,5 años.

Una vez iniciado el seguimiento de los pacientes, la depresión clínicamente significativa fue diagnosticada en 452 participantes (11,7%); de éstos, el 16,4% tenían depresión severa. Setenta casos incidentes de EA fueron encontrados también en dicho seguimiento. En comparación con los individuos no deprimidos, la tasa de incidencia de la EA fue significativamente mayor en los sujetos con depresión severa (proporción de la tasa de incidencia: 3,59 [intervalo de confianza del 95%: 1,30 a 9,94]), observándose así, una asociación consistente y significativa entre la depresión severa al inicio del estudio y los nuevos casos de EA surgidos en el tiempo. Estos resultados han sido corroborados en otras investigaciones (Jayaweera et al., 2015; Sacuiu et al., 2015; Turner, Capuano, Wilson y Barnes, 2015).

Existe consenso en la literatura científica al afirmar que los pacientes depresivos describen un cuadro de rápida evolución, refiriendo un deterioro cognitivo importante que contrasta con una mínima repercusión en la realización de sus actividades diarias habituales,



además, este declinar cognitivo tiende a desaparecer con el tratamiento de los síntomas afectivos (Morimoto, Kanellopoulos, Manning y Alexopoulos, 2015; O'Shea et al., 2015).

Al respecto, Rotomskis et al. (2015) evaluaron la utilidad de la prueba ACE-R para diferenciar la depresión de inicio en la edad avanzada (con episodio grave) (n=117) de la EA (n=85) de leve a moderada. La prueba evidenció una alta sensibilidad (100%) y especificidad (81%) en la detección de problemas cognitivos relacionados con la EA.

Los pacientes con depresión de inicio en la edad avanzada (DE=7,36) obtuvieron peores rendimientos cognitivos que los controles (n=93) (DE=7,20), pero mejores que el grupo EA (DE=12,19), así, los pacientes depresivos se diferenciaron por un deterioro leve en la puntuación total de la prueba, con menos impacto en la memoria y mayores déficits en tareas de fluidez verbal fonológica con respecto a la fluidez semántica. Los participantes con EA se diferenciaron por el rendimiento gravemente deteriorado en la atención y orientación (DE=2,93), la memoria (DE=3,47) y subpruebas de lenguaje (DE=4,04), con un rendimiento moderadamente afectado tanto en fluidez verbal semántica como fonológica (DE=2,74).

No obstante, estos resultados no son uniformes en otros estudios (Elferink, Van Tilborg y Kessels, 2015; Gonçalves et al., 2015; Hancock y Larner, 2015; Hsieh et al., 2015), existiendo mayor consenso en dos aspectos elementales: mayor afectación de los rendimientos mnésicos y deterioro de las actividades de vida diaria básica en pacientes EA con respecto a pacientes deprimidos (Beck, Schmid, Berres y Monsch, 2014; Gaugler et al., 2014).

Chemerinski, Petracca, Sabe, Kremer y Starkstein (2014) observaron la sintomatología depresiva en pacientes con EA (n=233), depresión sin demencia (n=47) y sujetos control (n=20), siendo sometidos a una evaluación psiquiátrica completa que incluyó la “*Hamilton Depression Rating Scale*” y la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV.

Algunos de los resultados más llamativos del estudio alrededor de los pacientes con EA es que se detectó, dentro de este grupo, un estado de ánimo depresivo subyacente en aproximadamente un 39% de los sujetos (n=92), de igual forma, los análisis estadísticos que compararon el reporte de los cuidadores con las entrevistas a los pacientes en cuanto al grado de conciencia de estos síntomas depresivos, encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) que se explican desde una conciencia disminuida de los sujetos EA de su estado afectivo al momento de la valoración, frente a la percepción del cuidador, resultados divergentes a los obtenidos en los sujetos depresivos del estudio, quienes reportaban abiertamente la sintomatología afectiva que les aquejaba.

De esta forma, existe un amplio panorama de patologías que deben ser descartadas ante la sospecha de EA, algunas de ellas con mayor investigación científica respecto a otras. El síndrome confusional de curso agudo, fluctuante y reversible, con trastorno cognitivo-conductual, de etiología multifactorial, corresponde a una entidad que se debe tener presente frente a un deterioro cognitivo de rápida evolución (Barahona-Hernando, Rubio, Delgado y Gómez, 2015).

El estudio llevado a cabo por Leonard, Adamis, Saunders, Trzepacz y Meagher (2015) observó las manifestaciones de pacientes con síndrome confusional (n=73) y sujetos con EA (n=27), basados en parámetros específicos de la Escala de Clasificación del Delirio Revisada-98 (DRS-R98) y la Prueba Cognitiva para Delirium (CTD).

Los resultados mostraron diferencias significativas en la forma y gravedad de los síntomas en el tiempo entre ambos grupos de pacientes, con particular énfasis en el comienzo de cuadro (agudo en delirium, insidioso en demencia); curso en 24 horas (fluctuante en delirium, estable en demencia); conciencia (alterada en delirium, conservada en demencia);

atención (déficit grave en delirium, parcial en demencia) y presencia de delirios y alucinaciones (frecuentes en delirium, de baja frecuencia en demencia). Otros dominios de la evaluación reflejaron diferencias no significativas ( $p>0,05$ ), tales como la orientación y la memoria.

Finalmente, existe evidencia de diagnóstico diferencial entre EA y tumores primarios del SNC (Anstey, Sargent-Cox, Cherbuin y Sachdev, 2015; Robinson, Biggs y Walker, 2015); hidrocefalia crónica del adulto (Missori y Currà, 2015; Bugalho, Alves, Miguel y Ribeiro, 2014); trastornos metabólicos adquiridos (Bonetti, Brombo, Magon y Zuliani, 2015; Nagel et al., 2015; Ritchie y Yeap, 2015); infecciones bacterianas, fúngicas o virales (Gatchel, Legesse, Tayeb, Murray y Price, 2015; Glimåker et al., 2015; Su et al., 2015); encefalopatías por priones (Lachman et al., 2015; Ortega-Cubero et al., 2015), enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (DeLuca, Yates, Beale y Morrow, 2015; Stoeck, Schmitz, Ebert, Schmidt y Zerr, 2014) y traumatismos severos con lesiones intracraneales o por microtraumatismos repetidos como en el caso de la demencia pugilística (Lepreux, Auriacombe, Vital, Dubois y Vital, 2014; Riley, Robbins, Cantu y Stern, 2015).

Otras patologías con menor evidencia en la literatura al ser consideradas como causas infrecuentes de deterioro cognitivo son las enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso), enfermedades por depósito en personas adultas mayores (gangliosidosis o mucopolisacaridosis) y las encefalopatías mitocondriales (Balin y Hudson, 2014; Stone, Johnstone, Mitrofanis y O'Rourke, 2015). En la Tabla 9 se resumen algunas de las características diferenciadoras de las principales entidades clínicas.

Tabla 9. Diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Alzheimer (Merino et al., 2015)

Enfermedad	Curso clínico	Características clínicas	Pruebas más útiles
<b>EA</b>	Crónico	Alteración de la memoria episódica	SPECT, PET, análisis de proteína tau y $\alpha$ -amiloide en LCR
<b>DCL</b>	Crónico	No hay interferencia funcional	Test neuropsicológicos
<b>Depresión</b>	Reversible	Quejas subjetivas mayores que la afectación funcional	Valoración psiquiátrica
<b>Cuadro confusional</b>	Agudo/subagudo fluctuante	Alteración del nivel de conciencia	Bioquímica sanguínea
<b>Otras demencias degenerativas</b>	crónico	Trastornos de conducta, signos extrapiramidales	SPECT, PET
<b>Demencia vascular</b>	Crónico fluctuante	Síntomas focales	TC, RM
<b>Tumores</b>	Subagudo	Síntomas focales	TC, RM
<b>Hidrocefalia crónica</b>	Crónico	Apraxia de la marcha, incontinencia urinaria, demencia subcortical	TC, RM
<b>Trastornos metabólicos</b>	Subagudo	Sintomatología variable según el trastorno	Bioquímica sanguínea
<b>Tóxicos</b>	Subagudo/crónico	Sintomatología variable según el tóxico	Bioquímica sanguínea, muestras de tejido
<b>Infecciones</b>	Subagudo	Fiebre, trastorno psiquiátrico	Estudios de microbiología en sangre y análisis de LCR
<b>Encefalopatías priónicas</b>	Subagudo	Mioclónías, síntomas cerebelosos, parkinsonismo	Proteína 14-3-3, EEG
<b>Esclerosis múltiple</b>	Brotos	Síntomas focales	RM
<b>Traumatismos</b>	Subagudo/crónico	Síntomas focales	TC, RM

**Nota:** EA: Enfermedad de Alzheimer; SPECT: Tomografía de emisión por fotón único; PET: Tomografía por emisión de positrones; LCR: Líquido ceforraquídeo; TC: Tomografía computarizada; RM: Resonancia magnética; EEG: Electroencefalograma

## 1.6 Neuropatología

### Macroscópica

Existen múltiples estudios acerca de los principales cambios estructurales detectados macroscópicamente en los cerebros de pacientes con EA, los cuales, mediante modernas técnicas de neuroimagen, han realizado aportes importantes en la comprensión de la enfermedad.

Ohnishi, Matsuda, Tabira, Asada y Uno (2014) compararon las RM de sujetos con EA (n=26) y controles sanos (n=92), con el objetivo de observar los cambios estructurales producidos por el envejecimiento normal y EA. Los resultados fueron contundentes al identificar, en sujetos sanos, una disminución en el volumen de la CPF, la ínsula, la circunvolución cingulada anterior, la circunvolución temporal superior, lóbulo parietal inferior y el precuneus, mientras que en los pacientes con EA, de forma bilateral, se observó una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) del volumen de materia gris en la formación del hipocampo y la corteza entorrinal. Otros estudios como el de Guo et al. (2014) determinaron una atrofia cerebral difusa ( $p < 0,001$ ) que predomina en las circunvoluciones frontales, parietales y temporales mediales, con preservación relativa de las áreas motora primaria, somatosensorial y visual en sujetos con EA (n=24), en comparación con los controles (n=47). Resultados similares se han observado en otras investigaciones (Ferreira et al., 2015; Weiler et al., 2015).

Marcantoni, Raymond, Carbone y Marie (2014) reportaron una afectación temprana y significativa ( $p < 0,001$ ) del área entorrinal en sujetos con EA en estadio inicial (n=82) al compararlo con el proceso de envejecimiento normal en sujetos sanos (n=94), concluyendo que este hecho contribuye a la desaferenciación gradual del hipocampo, hasta llegar a un estado de gran afectación. Nowrangi y Rosenberg (2015) describieron una degeneración de los núcleos diencefálicos o infratentoriales de proyección neocortical, fundamentalmente de naturaleza colinérgica (núcleo basal de Meynert, banda diagonal de Broca y núcleo septal medial), serotoninérgica (algunos núcleos del rafe) y noradrenérgica (locus coeruleus).

Zhou et al. (2014) utilizaron un método de selección de características multivariado con diferentes técnicas de RM aplicadas a pacientes con EA (n=60) y controles sanos (n=129); el estudio demostró que en EA las secciones a través de los hemisferios cerebrales revelaban un

adelgazamiento de la lámina cortical y una dilatación simétrica del sistema ventricular con respecto a los controles, por su parte, los ganglios basales, diencéfalo, mesencéfalo y el tronco cerebral no mostraron anormalidades notables. Lo mismo ocurrió con el cerebelo, que no mostró diferencias significativas en las comparaciones realizadas. No obstante, otros estudios como el de Colloby y Taylor (2014) observaron una pérdida cerebelosa de materia gris bilateral en EA (n=48) al compararlo con sujetos sanos (n=39).

Con respecto a la afectación del tronco cerebral, Lee, Ryan, Andreescu, Aizenstein y Lim (2015) recientemente llevaron a cabo un estudio que constituye el primero en explorar el cambio en el volumen y las deformaciones del tronco cerebral, mediante TC en vivo de pacientes con EA (n=50), comparándolos con controles sanos (n=50) en iguales condiciones sociodemográficas. Los resultados reflejaron que los pacientes EA evidenciaban una reducción significativa del volumen total [(media  $\pm$  DE) 21,007  $\pm$  1,640 mm<sup>3</sup>] del tronco cerebral con respecto a los sujetos control [(media  $\pm$  DE) 22,530  $\pm$  1,750 mm<sup>3</sup>] (p <0,001).

Además, los pacientes con EA mostraron deformaciones significativas del tronco cerebral en la región pósterio-superior, correspondiente al cerebro medio, en comparación con los individuos sanos. Los autores afirman que dichos cambios podrían constituir mecanismos neurobiológicos subyacentes que contribuyen a generar síntomas cognitivos y conductuales tales como el deterioro de la memoria, el sueño y trastornos emocionales en la EA. No obstante, serán necesarios más estudios longitudinales para confirmar estos hallazgos.

En resumen, a pesar de las discrepancias encontradas en la literatura, parece existir cierto acuerdo que establece, desde el punto de vista macroscópico, alteraciones tipificadas por atrofia generalmente simétrica y difusa de los giros cerebrales, que se evidencia en la disminución del espesor de las circunvoluciones frontales, parietales y temporales mediales,

aumento en la profundidad de los surcos, dilatación del sistema ventricular y disminución del peso y volumen cerebral, con una temprana afectación entorrinal (Ekonomou et al., 2015).

### **Microscópica**

Desde la perspectiva microscópica, un amplio espectro de la literatura ha reportado principalmente, depósitos de  $\beta$ A extracelulares y ovillos neurofibrilares compuestos por proteína tau hiperfosforilada, intracelulares (Pooler et al., 2015; Su et al., 2015; Tsui et al., 2015; Zhou, Yu y Duong, 2015). Con respecto a los primeros, la investigación científica ha señalado la existencia de placas seniles conformadas a partir de una serie de depósitos extracelulares insolubles de  $\beta$ A que se localizan tanto en áreas corticales como subcorticales y que, en términos generales, están rodeados de neuritas distróficas, siendo ampliamente observadas en las formas esporádicas y familiares de la enfermedad (Ando et al., 2014; Barucker et al., 2015).

Las dos formas predominantes del péptido  $\beta$ A en la EA son el fragmento  $\beta$ A40, el más abundante en circulación y con mayor solubilidad, así como el fragmento  $\beta$ A42, menos soluble y considerado no solo el más tóxico, sino el que se encuentra en mayor cantidad en las placas seniles (Hernández-Zimbrón y Rivas-Arancibia, 2014). No obstante, otros autores han observado que las suspensiones del péptido  $\beta$ A42 son igualmente tóxicas a las del péptido  $\beta$ A40, sin embargo, el péptido  $\beta$ A42 presenta una cinética de agregación extremadamente rápida respecto del péptido  $\beta$ A40 (Parikh y Klimov, 2015).

Ortner et al. (2015), compararon los depósitos amiloides de pacientes con EA de inicio tardío (n=36), con sujetos EA de inicio temprano (n=24), sin observar diferencias significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ), concluyendo que la edad de inicio de la enfermedad no influye en los depósitos de amiloide detectados entre los pacientes. Los resultados de diversos estudios al

respecto son un tanto heterogéneos, pues mientras algunos reportan datos similares (Chakrabarti et al., 2014; McDade et al., 2014; Park et al., 2014), otras investigaciones señalan diferencias significativas en los depósitos de amiloide determinadas por la edad de inicio del cuadro (Knopman, 2015; Van-Leeuwen y Hoozemans, 2015).

Por su parte, la relación de los depósitos de  $\beta$ A con la afectación básica de inicio de la EA también ha sido cuestionada en la literatura de los últimos años. Hsu et al. (2015) evaluaron 74 participantes cognitivamente normales con mediciones de imágenes A $\beta$ -PET y RM. Los resultados de la evaluación mostraron que los sujetos  $\beta$ A positivo (n=43) en comparación con los  $\beta$ A negativo (n=31) evidenciaron un volumen significativamente menor en la cola del hipocampo ( $p < 0,001$ ), presubiculo, subiculo y los volúmenes totales de materia gris hipocampal. Los investigadores concluyen que, antes del desarrollo del deterioro cognitivo, la atrofia del hipocampo se produce preferentemente por la acumulación de formas insolubles del péptido  $\beta$ A.

En la misma línea, autores como Wang et al. (2015) observaron que tanto las placas seniles, como los ovillos, estaban presentes en cerebros de personas adultas mayores de edad significativamente avanzada (n=188) que no reunían criterios clínicos para un diagnóstico de demencia. Un estudio llevado a cabo por Lehmann et al. (2015), señaló que una proporción importante de pacientes con EA con alteraciones de memoria (n=82), no exhibían placas seniles en la histología *post mortem*, mientras que sujetos sin deterioro cognitivo (n=51), evaluados con PET y compuesto Pittsburgh, resultaron positivos en la detección de dichas placas.

Un importante estudio multicéntrico llevado a cabo por Savva et al. (2014), con muestras aleatorias de 2.500 personas mayores de 64 años pone de manifiesto que la correlación existente entre placas seniles u ovillos neurofibrilares y el grado de demencia se



apreció a los 75 años de edad, pero dicha correlación fue significativamente menor a partir de los 95 años. Los autores concluyen que entre ambas edades, las placas neuríticas en el hipocampo y la corteza medial del lóbulo temporal, disminuyen en sujetos con demencia y aumentan en individuos normales, siendo un índice más válido de la enfermedad, la atrofia cerebral.

Estas y muchas otras investigaciones, han contribuido a poner en entredicho la hipótesis de la cascada amiloide, según la cual, el péptido  $\beta$ A desencadena una serie de procesos patógenos dentro de los cuales se incluye la formación de ovillos neurofibrilares que contienen tau hiperfosforilada, la disfunción sináptica y finalmente, la muerte neuronal (Barage y Sonawane, 2015; Zahs y Ashe, 2015). Así, estudios recientes (Altmann, Ng, Landau y Greicius, 2015; Herrup, 2015) continúan realizando contribuciones importantes para redefinir la hipótesis, proceso que data de varios años atrás, en términos de que la neurotoxicidad ya no se atribuye a los depósitos de  $\beta$ A, sino a sus agregados solubles (protofibrillas y oligómeros), siendo los oligómeros, los de mayor asociación con la EA por su alto grado de toxicidad (Dean, Kumar, Pate, Moss y Rangachari, 2015).

Harte et al. (2015) aislaron oligómeros solubles del tipo dímero y trímero, a través de un método optimizado de ultrafiltración/ultracentrifugación para luego caracterizarlos por medio de diversas técnicas de espectroscopía óptica. Los autores examinaron su nivel y modalidad de toxicidad sobre células de feocromocitoma de ratas (PC12), encontrando que estos oligómeros muestran capacidades citotóxicas con niveles elevados de lesión y muerte celular por medio de un mecanismo de apoptosis en células PC12. El estudio reporta también un efecto de inhibición del hipocampo para la potenciación a largo plazo a causa de la toxicidad de esos agregados  $\beta$ A, con su correspondiente afectación en procesos de aprendizaje y memoria.

Otros estudios como los llevados a cabo por Chen et al. (2015); Doig y Derreumaux (2015); Ryan et al. (2015) y Williams, Schulz y Sierks (2015) también han aislado desde dímeros hasta dodecámeros en medios de cultivo, del cerebro de ratones transgénicos considerados como modelos de la enfermedad y de extractos cerebrales de pacientes con EA, con el fin de observar y describir la neurotoxicidad de los mismos. Aunque existen resultados heterogéneos, tiende a observarse mayor consenso en la literatura al afirmar que los dímeros y trímeros son los principales agregados  $\beta$ A de mayor toxicidad en la EA (Kaminsky, Tikhonova y Kosenko, 2015; Lange-Asschenfeldt, Henning, Müller-Schiffmann, Korth y Görtz, 2015).

En esta misma línea, la investigación más actual en el ámbito farmacológico, también ha contribuido a dilucidar los efectos del  $\beta$ A en el cerebro de pacientes con EA (Folch et al., 2015). Así, múltiples ensayos clínicos con sustancias monoclonales humanizadas que pretenden promover el aclaramiento del  $\beta$ A en el cerebro de sujetos con EA (Doody et al., 2014), han arrojado resultados heterogéneos que no permiten una evidencia sólida y confiable en cuanto a la reducción de la sintomatología cognitiva ( $p > 0,05$ ) (Chen et al., 2015; Hu, Adedokun, Ito, Raju y Lu, 2015; Liu-Seifert et al., 2015; Salloway et al., 2014; Yaari y Hake, 2015), sugiriendo nuevamente, la necesidad de replantearse la hipótesis amiloidogénica de la EA.

Con respecto a los ovillos neurofibrilares, estos se forman por la múltiple fosforilación de proteínas asociadas a los microtúbulos intracelulares llamadas proteínas tau, así, el proceso de hiperfosforilación causa un agregado patológico con características insolubles (Castillo-Carranza et al., 2014). Existe consenso al señalar una importante correlación entre la EA y los ovillos neurofibrilares (Thal y Fändrich, 2015), así como con la disfunción sináptica y la pérdida de sinapsis (Marttinen, Kurkinen, Soininen, Haapasalo y Hiltunen, 2015; Teich et al., 2015).

La literatura actual identifica estas proteínas como las responsables de la principal lesión intraneuronal (Lloret, Fuchsberger, Giraldo y Viña, 2015). Autores como Boluda et al. (2015) y Filipcik et al. (2015) han observado que los ovillos se encuentran fundamentalmente en los cuerpos neuronales y dendritas apicales. En otros estudios (Chiaravalloti et al., 2015; Dai et al., 2015) se ha detectado, aunque en menor proporción, lesiones neurofibrilares también formadas por filamentos pareados helicoidales, en dendritas distales como los filamentos de la neuropila y en neuritas distróficas que rodean los núcleos centrales de algunas placas del amiloide (Qi, Luo, Wei, Nussinov y Ma, 2015). Dichas estructuras anómalas de la neurona, como se comentó en párrafos anteriores, se forman principalmente a partir de tau, una proteína asociada a los filamentos que forman el citoesqueleto neuronal (Rainero et al., 2015).

En condiciones normales de la neurona, la proteína tau juega un papel fundamental en la modulación de la formación de los microtúbulos, procesos de transporte en el interior de la neurona y en la formación del huso mitótico en células en división (Li, Chu, Chen y Li, 2014). No obstante, debido a una alteración de las señales regulatorias, tau deja de cumplir su papel en el mantenimiento de la estabilidad del citoesqueleto y se transforma en una proteína con una capacidad aberrante de asociarse consigo misma para formar polímeros intracelulares, dichos polímeros de tau son los que se organizan en las estructuras helicoidales altamente resistentes (Ittner et al., 2015).

Rainero et al. (2015) compararon las concentraciones de t-tau y p-tau en el LCR de sujetos con DCL (n=42), divididos en dos grupos: DCL debido a EA (n=20) y DCL no debido a EA (n=22), con las de sujetos normales (n=22). Los resultados mostraron una concentración significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) de t-tau y p-tau en sujetos con DCL debido a EA en

comparación con los otros dos grupos del estudio; concluyendo que t-tau y p-tau en LCR se incrementan significativamente en la fase temprana del proceso patogénico de la EA.

El transporte retrógrado de la proteína p-tau en las células cerebrales, es un tema que ha sido estudiado en los últimos años, así, varias investigaciones (Amin et al., 2015; Castillo-Carranza et al., 2014; Choi et al., 2014; Kondo et al., 2015; Sun, Liu, Huang, Guo y Xu, 2015; Zempel y Mandelkow, 2014) sobre cultivos de células neuronales y estudios experimentales en animales, han proporcionado evidencia sobre el proceso de envejecimiento, la EA y el transporte retrógrado de proteínas mal plegadas o destinadas a la degradación o reciclaje. Aboud et al. (2015) estudiaron la expresión y distribución de la subunidad dinactina-P50, proteína clave en el transporte retrógrado de sustancias en la célula, la APP y la p-tau en cortes de tejido cerebral de sujetos con EA (n=115) ya sea con APOE3 o APOE4 y controles sanos (n=85).

Los autores encontraron que la edad avanzada en los pacientes sin demencia se asoció con aumento en dinactina-P50 y APP en las neuronas de las capas piramidales del hipocampo. En contraste, en la EA, la APP y dinactina-P50 se redujeron significativamente ( $p < 0,001$ ). Además, la dinactina-P50 y APP que estaban presentes, se encontraron principalmente en las neuritas distróficas en placas de  $\beta$ A. Los tejidos de los pacientes EA con APOE3 tenían menos concentraciones de p-tau, más APP y dinactina-P50 en comparación con los sujetos EA con APOE4.

Este importante estudio concluye que a medida que las neuronas envejecen con éxito, existe una coordinación entre el transporte retrógrado y la degradación y/o reciclaje de proteínas, proceso que se altera sustancialmente en la EA, lo cual se asocia con la acumulación de p-tau en forma de ovillos neurofibrilares, siendo el gen APOE3 el que propicia un transporte

más eficiente con menos hiperfosforilación de tau. Otros estudios han obtenido resultados similares (Michaud y Rivest, 2015; Qiao, Gao, Yuan, Cai y Qi, 2014; Salomon-Zimri, Liraz y Michaelson, 2015) e incluso, algunos han llegado a la conclusión de que en la dinámica de la EA, el alelo  $\epsilon 3$  podría ser considerado un neuroprotector en contraste con el  $\epsilon 4$  (Chen et al., 2015; Schikowski et al., 2015).

Por otro lado, la literatura especializada reporta que, frente a la degeneración neurofibrilar, se produce una pérdida notable de la inervación colinérgica de la corteza cerebral, sobre todo en el hipocampo y en el neocórtex (Lim et al., 2015).

Estudios como los de Jiang et al. (2015) y Lombardo y Maskos (2014) han detectado una reducción considerable de los niveles de acetilcolina y disminución de la colinacetiltransferasa, lo que se ha relacionado con pérdida de neuronas colinérgicas en regiones del cerebro que están implicadas en los procesos de memoria y aprendizaje (Braidá et al., 2014). Además, varios estudios han observado déficits en otros sistemas como el noradrenérgico (Ádori et al., 2015), dopaminérgico (Kemppainen et al., 2015) y serotoninérgico (Ramírez, Lai, Tordera y Francis, 2014).

Aunque con mucha menor frecuencia, la literatura ha reportado también otras estructuras microscópicas en la EA, tal como ocurre con los cuerpos de Hirano, asociados a lesiones muy eosinófilas halladas en el espacio extracelular perineuronal, habitualmente en la zona CA1 del hipocampo (Frost, Götz y Feany, 2015).

Estudios inmunohistoquímicos han revelado que están formados por diversas proteínas, como actina y tropomiosina, siendo observados en la autopsia de cerebros con la enfermedad (Greener, 2014; Griffin, Furukawa, Piggott, Maselli y Fechheimer, 2014; Spears et al., 2014). De igual manera, se ha reportado degeneración granulovacuolar, en forma de vacuolas

citoplasmáticas, siendo un hallazgo constante, pero no específico en diversos estudios de células piramidales hipocampales que utilizan preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina y también con impregnación argéntica (Hunter et al., 2015; Köhler, Dinekov y Götz, 2014; Lund et al., 2014).

Finalmente, es importante mencionar que la identificación de las principales características microscópicas de la EA, ha permitido la correlación histológica con su patología básica. Así, la correlación más frecuentemente utilizada en diversos estudios (Raj et al., 2015; Seifan et al., 2015; Simpson et al., 2015; Wischik, Harrington y Storey, 2014) es la que plantea la escala de Braak (Braak y Braak, 1991) y, en los últimos años, el protocolo revisado de la versión original (Braak, Alafuzoff, Arzberger, Kretschmar y Del Tredici, 2006), en las que se considera el grado de hiperfosforilación de tau, la formación de ovillos y su distribución anatómica, mostrando la progresión de la EA basada en la extensión de la lesión cerebral, en 6 estadios: (1 y 2) afectación transentorrinal, (3 y 4) afectación del hipocampo y otras regiones límbicas y (5 y 6) afectación neocortical (Villemagne, Fodero-Tavoletti, Masters y Rowe, 2015).

Otro conjunto de criterios que apelan a la correlación de la enfermedad con su composición histológica, utilizados en investigaciones actuales (Iacono et al., 2014; Monsell et al., 2014; Pivtoraiko et al., 2015; Sabri et al., 2015; Wolfsgruber et al., 2014), a pesar de haber sido planteados hace más de 20 años, son los propuestos por Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum y Heyman (1987), denominados “*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD)*”.

Estos criterios se basan en una evaluación semicuantitativa de placas seniles en tres regiones determinadas (corteza frontal medial, parietal inferior y circunvoluciones temporal

superior y medial), considerando tanto aspectos morfológicos (densidad de placas) como clínicos (presencia o no de demencia) (Schroeter et al., 2015).

Por último, en el año 2012, el NIA-AA propone un protocolo de estadificación «ABC» para los cambios neuropatológicos de la enfermedad, basado en tres características morfológicas de la misma: «A» referida al depósito de amiloide, «B» relativa al protocolo de estadificación de ovillos neurofibrilares de Braak y «C» por los criterios del sistema de puntuación de placas neuríticas del CERAD (Hyman et al., 2012).

## **1.7 Manifestaciones clínicas**

Existe consenso en la literatura científica actualizada en cuanto a tres grandes grupos de alteraciones con mucha evidencia empírica en la EA: alteraciones cognitivas y funcionales, así como aquellas del ámbito conductual y psicológico (Livingston et al., 2014), si bien es cierto, en la práctica clínica no se pueden separar, pero en los próximos párrafos se hará referencia a las características más importantes de cada uno de ellos con el único objetivo de facilitar su comprensión.

### **Alteraciones cognitivas**

Las alteraciones cognitivas en la EA son heterogéneas, ya que además de la presentación mnésica que se reconoce con gran frecuencia en los pacientes, el cuadro clínico puede cursar con otras alteraciones de mayor o menor impacto de acuerdo al estadio evolutivo de la enfermedad (Beckett et al., 2015). Sin lugar a dudas, la afectación de la memoria, no solo al ser el rasgo más distintivo de la enfermedad, sino el de mayor evidencia durante toda su evolución, ha sido objeto de mucha investigación en los últimos años (Papp et al., 2015).

La literatura sugiere que los problemas de memoria pueden predecir el deterioro cognitivo en sujetos sanos y la demencia en las personas mayores en las que el deterioro cognitivo es ya evidente (Abner, Kryscio, Caban-Holt y Schmitt (2015). Sin embargo, el deterioro cognitivo es a menudo un proceso gradual, y las personas adultas mayores pueden notar que su memoria se deteriora antes de que las pruebas estandarizadas sean capaces de detectar cualquier cambio en el funcionamiento cognitivo (O'Caomh et al., 2014).

Geerlings, Jonker, Bouter, Ader y Schmand (2014) propusieron en su estudio la hipótesis de que las quejas de memoria podrían predecir la EA en sujetos mayores sin signos de deterioro cognitivo. Así, una muestra de 267 sujetos con esas condiciones, entre 65 y 84 años, fueron evaluados y recibieron seguimiento durante aproximadamente 3,2 años. La revaloración al cabo del tiempo, reveló que el 29% (n=77) de los participantes habían desarrollado EA. El análisis de regresión logística multivariante mostró que las quejas de memoria evidenciaron una correlación significativa ( $p < 0,001$ ) con la incidencia de EA en sujetos con la cognición basal normal.

En el estudio de la afectación mnésica, la memoria de tipo episódica es una de las primeras en evidenciar algún grado de deterioro (Economou, Routsis y Papageorgiou, 2015), por tanto, el paciente inicia con dificultades para adquirir y recordar experiencias personales específicas, en su contexto de codificación espaciotemporal (Ezzati et al., 2015).

Irish, Piguet, Hodges y Hornberger (2014) compararon los sustratos neurales de rendimiento en memoria episódica, a través de tareas de recuerdo y reconocimiento, en sujetos con EA (n=18), sujetos con DFT (n=19) y controles sanos (n=19), mediante morfometría basada en voxel (VBM). Los resultados mostraron una disfunción significativa en dichas tareas ( $p < 0,001$ ) en ambos grupos de pacientes con respecto a los controles, de igual forma, se



delimitaron las regiones comúnmente implicadas en la recuperación episódica en todos los grupos: el polo temporal derecho, lóbulo frontal derecho, circunvolución paracingular izquierda y la zona anterior derecha del hipocampo, no obstante, se observaron divergentes patrones de atrofia neuronal específicas para cada tipo de demencia, en particular, en la EA se apreció una amplia red que incluía regiones posteriores como la corteza cingulada, las cortezas parietal y occipital.

De esta forma, la literatura ha correlacionado significativamente este tipo de memoria con el volumen del hipocampo, en particular con la región CA1 que con frecuencia, es una de las primeras en evidenciar afectación por la EA típica (Bruno et al., 2015b)

Carlesimo et al. (2015) observaron la segmentación volumétrica de subcampos del hipocampo durante tareas de recuerdo inmediato y diferido en sujetos EA (n=30), DCL (n=41) y controles sanos (n=38). Las imágenes obtenidas permitieron identificar que los volúmenes del presubículo y subículo presentan una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) en ambos grupos de pacientes al compararlos con los controles. En el grupo DCL, sólo los volúmenes del presubículo y subículo lograron predecir el rendimiento en las pruebas de memoria, mientras que en los sujetos EA, los volúmenes de todos los subcampos del hipocampo (con mayor evidencia en la zona CA1) predijeron puntuaciones bajas en dichas tareas mnésicas.

Así, los datos obtenidos apuntan a un deterioro de la memoria episódica a través de una atrofia prevalente del complejo presubicular-subicular desde las primeras fases de la EA. Este hallazgo es consistente con las observaciones neuropatológicas en pacientes con EA en múltiples estudios (Bruno et al., 2015a; Chow et al., 2015; Femminella et al., 2014; Josephs et al., 2014; McNeely et al., 2015; Nosheny et al., 2015).

El metaanálisis cuantitativo de Terry, Sabatinelli, Puente, Lazar y Miller (2015) examinó por medio de Resonancia Magnética Funcional (fMRI), la activación asociada del lóbulo temporal medial con la memoria episódica en la EA (n=89), en DCL (n=131) en comparación con muestras cognitivamente normales (n=200).

Los resultados mostraron una activación difusa exhibida por los controles, mientras que en las muestras clínicas dicha activación tendía a ser más limitada. En los sujetos control se observó mayor activación en el hipocampo derecho en comparación con la muestra de EA, los sujetos con DCL mostraron una mayor activación en el cerebelo en comparación con la muestra control, indicando potencialmente un mecanismo de compensación para la codificación verbal. Se concluye que la hipoactivación del lóbulo temporal medial es una característica significativa de pacientes con EA que correlaciona con los bajos rendimientos en tareas que evalúan la memoria episódica.

Estos resultados son consistentes con otros estudios (Kim et al., 2015; Peng et al., 2015; Ward et al., 2015), no obstante, los autores afirman que se requiere mayor evidencia de hiperactivación en DCL, antes de considerar la activación del lóbulo temporal medial como un biomarcador temprano en la EA.

También existe una importante evidencia empírica del correlato neuroanatómico de la memoria episódica con alteraciones de las vías de sustancia blanca en EA (Daselaar et al., 2015). Particularmente las conexiones límbico fronto-temporales, mostrando una temprana degeneración en el curso de la enfermedad (Dalgard et al., 2015; Scrase et al., 2014).

En el estudio de Rémy et al. (2015) se evaluó la integridad de la sustancia blanca y los volúmenes del hipocampo en pacientes con DCL tipo amnésico (n=22) y controles sanos (n=15), así como su asociación con el rendimiento en diversas tareas de memoria episódica.

Los resultados mostraron que los pacientes, con respecto a los controles, evidenciaban una reducción significativa de la anisotropía fraccional ( $p < 0,001$ ) en la sustancia blanca y un aumento de la difusividad radial en el fascículo uncinado bilateral, giro parahipocampal y fornix. Dentro del grupo de pacientes, las correlaciones intra-hemisféricas significativas ( $p < 0,001$ ) se encontraron en particular entre el volumen de la sustancia gris hipocampal y la anisotropía fraccional en el fascículo uncinado, lo que sugiere una relación entre la atrofia y la desconexión del hipocampo.

Por otra parte, las puntuaciones de reconocimiento episódico estaban relacionadas con la anisotropía fraccional del fascículo uncinado en el grupo de pacientes. Estos resultados indican que la conectividad fronto-hipocampal se reduce desde las etapas predemenciales de la EA. Así, la literatura reporta que la interrupción de las conexiones fronto-hipocampales se puede producir progresivamente, en paralelo con la atrofia del hipocampo, resultando ser una explicación válida para el deterioro en memoria episódica desde etapas muy tempranas de la enfermedad (Kennedy et al., 2015; Lamb et al., 2015).

De esta forma, se puede apreciar que para la exploración de la memoria episódica en la EA, tradicionalmente se utilizan pruebas que requieren el aprendizaje y posterior recuerdo de listas de palabras o historias, o la copia y recuerdo de una figura, así, se discrimina entre los rendimientos verbales y visuales del paciente (Pan, Pashler, Potter y Rickard, 2015).

Un interesante estudio llevado a cabo por Edwards et al. (2014) se propuso determinar si los déficits en la memoria diferida de la información constituyen un marcador precoz de la EA. Aplicaron el Test de aprendizaje Verbal de California (CVLT) a 153 sujetos normales de edad avanzada (edad media: 67 años, media MMSE = 28) estratificados por riesgo genético de acuerdo a la presencia o no de historia familiar (HF) y alelo E4. Los resultados mostraron que

ninguna de las dos afectó el rendimiento de los sujetos, excepto en la lista B (interferencia), en la cual la presencia de HF en los participantes se asoció con un peor rendimiento. El grupo de alto riesgo (E4 + HF) también obtuvo peores rendimientos en la lista B con respecto al grupo de bajo riesgo (E4 / FH), pero no fue diferente en otras medidas. Se concluye que los problemas de memoria asociados con el riesgo de historia genética o familiar, pueden no manifestarse hasta que la persona se acerca a la edad de inicio de la EA.

Otros estudios como el de Speer et al. (2014), también han asociado peores rendimientos en memoria episódica con el envejecimiento, así, el seguimiento longitudinal de sujetos mayores (n=407), mostró una significativa disminución del desempeño en dichas tareas en los seguimientos posteriores de hasta 5 años, siendo los hombres (n=198) los que obtuvieron peores rendimientos con respecto a las mujeres (n=209). Otros estudios con resultados coincidentes son los de Insel et al. (2015) y Sundermann et al. (2015). Como un aporte importante, los resultados del estudio de Navarro-González, Calero y Becerra-Reina (2015), con 64 sujetos cognitivamente sanos (edad media de 83,84 años), con seguimiento a los 4 años de la evaluación inicial, permitieron concluir que, a pesar de confirmar los rendimientos en memoria episódica como una de las variables que mejor predicen la evolución cognitiva de las personas mayores, existe una trayectoria relativamente estable en el proceso de envejecimiento normal en cuanto a estos rendimientos, lo cual supone una contradicción a la idea de que, especialmente a partir de los 80 años, se produce un declive mnésico de tipo episódico (Wang, Guo, Liu, Li y Wang, 2015).

Gainotti, Quaranta, Vita y Marra (2014) observaron que el recuerdo diferido de listas de palabras, es altamente efectivo para distinguir sujetos normales (n=50) de pacientes con EA

(n=63), mientras que otras pruebas de memoria (memoria inmediata, errores de intrusión y memoria de reconocimiento), mostraron un bajo índice de discriminabilidad general.

Alcanzar rápidamente el efecto techo en el aprendizaje de listas de palabras a través de ensayos sucesivos, es otra característica distintiva de los rendimientos mnésicos en la EA (Caselli et al., 2014). Egli et al. (2014) lograron determinar en su investigación que los sujetos sin alteración cognitiva (n=32), aumentaron progresivamente la cantidad de palabras aprendidas de un ensayo a otro, mientras que el grupo de sujetos con EA (n=29) obtenían un efecto techo alrededor del primer o segundo ensayo de un total de 5 ensayos. Estos resultados han sido replicados en varios estudios, distinguiéndose como una constante en los pacientes con EA (Popp et al., 2015; Yau et al., 2015).

También es distintiva la dificultad en la evocación libre de listas de palabras (Dhanjal y Wise, 2014) y en el reconocimiento de las mismas (Ober y Shenaut, 2014). El estudio de Mansbach, Mace Clark (2014) identificó un número significativo de intrusiones en tareas de recuerdo libre al comparar los resultados de sujetos con EA (n=115) y controles sanos (n=124), concluyendo que estos errores frecuentes son importantes en la caracterización básica de la EA en fase inicial. Matura et al. (2014) observaron que en la muestra de pacientes EA (n=20) las dificultades en el reconocimiento de palabras, después de una tarea de interferencia, mantenía una mayor correlación ( $p < 0,001$ ) con la dificultad en la recuperación de los datos, mientras que en sujetos normales (n=63), la mayor correlación ( $p < 0,001$ ) se establecía con un déficit en la codificación de la lista de palabras.

Otro campo de investigación interesante en la literatura actual corresponde a la memoria autobiográfica, considerada por varios autores como un aspecto fundamental dentro de la memoria episódica (Woodberry et al., 2015) y en la cual, juega un papel básico el

procesamiento emocional (El Haj, Antoine, Nandrino y Kapogiannis, 2015). No obstante, son limitadas las investigaciones realizadas en la EA por la gran dificultad metodológica que conlleva su estudio (Aizpurua y Koutstaal, 2015).

Philippi et al. (2015) estudiaron la influencia de las emociones sobre la memoria autobiográfica en sujetos EA (n=18) y su correlato neuroanatómico con el hipocampo y la amígdala al compararlo con sujetos controles sanos (n=18). En general, los pacientes EA con respecto a los controles, mostraron un mayor déficit en la memoria autobiográfica a medida que se presentaron menos recuerdos emocionales, así, las memorias emocionales eran más específicas que los recuerdos neutros en ambos grupos, implicando que la tarea de recuerdo se beneficia por la acción de otras regiones del cerebro que se encuentran preservadas durante las primeras etapas de la enfermedad. Similares conclusiones se han propuesto en los estudios de Chainay et al. (2014); Kalenzaga, Piolino y Clarys (2015); Li, Kehoe, McGinnity, Coyle y Bokde (2015); Sava et al. (2015) y Whalley (2015).

Con respecto a las alteraciones de la memoria episódica visual, también se han llevado a cabo estudios recientes que indican la importancia de su caracterización en los inicios de la EA, evidenciando que los pacientes presentan un olvido muy rápido del diseño visual aprendido, tal como fue descrito en el caso de los estímulos verbales (Terry et al., 2015). En este sentido, Ezzati et al. (2015) afirman que, mientras la alteración de la memoria episódica verbal muestra una mayor correlación con afectación del hipocampo izquierdo, la episódica visual se asocia con atrofia bilateral. No obstante, autores como Zhao et al. (2015) afirman que tareas de memoria episódica verbal evidencian mayor sensibilidad y especificidad en los diagnósticos y al predecir la progresión del cuadro, en comparación con las episódicas visuales.

La afectación de la memoria semántica es descrita también como una característica sintomática importante en la evolución de la EA (Aschenbrenner et al., 2015). Ceccaldi et al. (2015) observaron una correlación significativa ( $p < 0,001$ ) entre las alteraciones en memoria semántica en sujetos EA ( $n=40$ ) y la reducción de volumen de sustancia gris en la región bilateral del lóbulo temporal anterior, junto a un mayor hipometabolismo en la región temporo-parietal izquierda, siendo ambas áreas, las regiones clave de la red semántica (Price, Bonner, Peelle y Grossman, 2015).

Mueller et al. (2015) compararon los rendimientos de memoria semántica de sujetos con DCL de tipo amnésico ( $n=96$ ) con los controles sanos ( $n=187$ ). Los resultados mostraron que las tareas tanto de fluidez fonológica, como semántica, obtenían puntuaciones más bajas en las personas con DCL amnésico, en comparación con aquellos cognitivamente sanos, concluyendo que dichas medidas son un buen predictor de demencia.

En esta misma línea, Rinehardt et al. (2014) compararon los rendimientos de tres muestras de pacientes: DCL amnésico ( $n=40$ ), DCL no amnésico ( $n=40$ ) y controles sanos ( $n=56$ ), al realizar tareas de fluidez verbal fonológica y semántica. Los resultados indicaron que los sujetos de ambos grupos DCL obtuvieron un patrón de rendimiento similar (fluidez semántica mayor a fluidez fonológica), aunque claramente más deteriorado, con respecto a los sujetos control.

No obstante, estos resultados difieren de los obtenidos en otros estudios en donde se ha observado que la fluidez semántica tiende a mostrarse más deteriorada con respecto a la fonológica (Beber, da Cruz y Chaves, 2015; Bertola et al., 2014; Herbert, Brookes, Markus y Morris, 2014; Pakhomov y Hemmy, 2014), razón por la cual sería importante que la

investigación futura se oriente a estudios longitudinales que permitan análisis más puntuales sobre estos patrones de rendimiento en DCL y EA.

Así por ejemplo, Weakley y Schmitter-Edgecombe (2014), observaron que los rendimientos de sujetos con EA (n=48) en tareas de fluencia verbal por categorías y fonológica, fueron significativamente menores que los obtenidos por controles sanos (n=48), sin embargo, se identificó una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre los rendimientos en categorías (peor rendimiento) y los fonológicos (mejor rendimiento). Los autores concluyen que las habilidades ejecutivas involucradas en los procesos de búsqueda y recuperación, así como una menor disponibilidad de palabras semánticamente relacionadas, contribuyeron a un peor rendimiento del grupo EA.

Este patrón de rendimiento en memoria semántica parece ser consistente con los hallazgos reportados en la literatura actualizada (Chang et al., 2015; Giffard, Laisney, Desgranges y Eustache, 2015; Quaranta et al., 2014), siendo evidentes estos déficits, desde etapas muy tempranas de la enfermedad (Oren, Willerton y Small, 2014).

Darby, Brickhouse, Wolk y Dickerson (2015) estudiaron la influencia de la reserva cognitiva en los rendimientos de pacientes con EA (n=138) y sujetos con DCL (n=332), la investigación mostró que la reserva cognitiva moduló los resultados en tareas de memoria semántica ( $p < 0,001$ ), pero no en memoria episódica o memoria de trabajo; se observó también que la reserva cognitiva de los participantes no ejercía un efecto relevante en la codificación o en la memoria diferida para listas de palabras semánticamente no relacionadas, pero sí a nivel del lóbulo temporal medial, donde se les solicitó a los pacientes recordar detalles de una historia rica semánticamente ( $p < 0,001$ ). Se concluyó por tanto, que la reserva cognitiva influye en la tareas que dependen en gran medida de la memoria semántica o función ejecutiva



(denominación [ $p=0,00$ ], Trail making Test, parte B [ $p<0,001$ ] y retención de dígitos hacia atrás [ $p<0,001$ ], pero no en pruebas de atención básica o de función visuoespacial.

Otro tipo de memoria ampliamente descrito en la EA, corresponde a la memoria de trabajo, entendida como un tipo de memoria de corto plazo en la que interviene la CPF (Keller et al., 2015) y que permite integrar percepciones instantáneas producidas en períodos cortos y combinarlas con el recuerdo de experiencias pasadas, siendo fundamental para la reflexión y la resolución de problemas (Redick et al., 2015).

Van Geldorp et al. (2015) estudiaron 27 pacientes con EA y 19 pacientes con DCL, comparándolos con 25 controles de edad avanzada. Los resultados mostraron que en sujetos DCL y EA, los intervalos de mantenimiento más largos obstaculizaron la ejecución de la tarea, además, en forma significativa, ambos grupos de pacientes obtuvieron peores resultados que los controles en las tareas de memoria de trabajo y memoria episódica.

Resultados similares encontraron Lou et al. (2015) al evaluar los rendimientos obtenidos en memoria de trabajo visuoespacial y su correlato neural en sujetos con DCL amnésico ( $n=19$ ) y controles sanos ( $n=19$ ). En comparación con los controles, los pacientes DCL mostraron un deterioro significativo en las tareas propuestas ( $p<0,001$ ), así como una marcada disminución de la actividad funcional en la corteza frontal y visual durante la fase de codificación, mientras que durante la fase de reconocimiento, se observó disminución de la actividad en regiones frontales, parietales y visuales. Al respecto, Das, Mancuso, Olson, Arnold y Wolk (2015) y Migo et al. (2015) han propuesto que un rendimiento deteriorado de la memoria de trabajo en el DCL amnésico, podría constituir un elemento indicador más en la posible conversión a EA.

Así, autores como Bianchini et al. (2014) sugieren un deterioro de la memoria de trabajo, tanto en sus componentes visuoespacial como verbal, desde las primeras etapas de la

EA. Pese a que este planteamiento básico se observa sistemáticamente en la literatura actual, autores como Pillai, Bonner-Jackson, Walker, Mourany y Cummings (2014) y Stepankova et al. (2014) sustentan que el deterioro de esta memoria se observa en mayor magnitud en fases ulteriores de la enfermedad, al estar asociada a mecanismos neurales y estructuras cerebrales que muestran un creciente deterioro en la evolución de la EA, tal es el caso de las áreas prefrontales mediales y dorsolaterales (Keller et al., 2015).

Existen también estudios con respecto a los rendimientos en memoria prospectiva en la EA. La memoria prospectiva se refiere a la capacidad de recordar el realizar una acción en el futuro o de evocar intenciones demoradas (Rabin et al., 2014). Al respecto, Tse et al. (2015) pusieron a prueba la utilidad de una tarea de memoria prospectiva como un marcador temprano de EA en un importante estudio llevado a cabo en Hong Kong, el cual observó el desempeño de tres muestras de sujetos: controles sanos (n=125), EA inicial (n=125) y sujetos EA en estadio intermedio (n=30).

Los resultados evidenciaron que el rendimiento de la memoria prospectiva se redujo en función de la gravedad de la enfermedad: controles sanos > EA inicial > EA intermedia, lo que permitió observar un deterioro progresivo de la memoria prospectiva desde las primeras etapas de la EA, sobre todo entre controles sanos y EA inicial, en donde las diferencias obtenidas fueron altamente significativas ( $p < 0,001$ ). Otros estudios han reportado resultados similares (Debarnot et al., 2015; Fish, Manly, Kopelman y Morris, 2015; Lee, Shelton, Scullin y McDaniel, 2015).

De igual forma, los rendimientos de la memoria procedimental en la EA, han generado escasa investigación en la literatura actual, al menos en comparación con la memoria episódica o semántica, lo cual podría estar relacionado con el consenso existente en cuanto a que es uno

de los almacenes mnésicos que tarda más en mostrar deterioro, motivo por el cual se hace evidente en etapas avanzadas del proceso evolutivo (Giebel et al., 2014). Así, la memoria procedimental permite adquirir o desarrollar habilidades mediante la ejecución y repetición de una tarea de manera no consciente o no intencional (Wu et al., 2015). Beaunieux et al. (2014) observaron una aparente preservación del aprendizaje procedimental en sujetos EA (n=42) en comparación con sujetos sanos (n=28), no obstante, los resultados del estudio permitieron identificar que las dificultades detectadas en ciertas tareas procedimentales en el caso de los pacientes EA, mostraban una correlación significativa con la dificultad de acceder a la información declarativa (memoria semántica y episódica).

Kawai et al. (2014) analizaron la capacidad de pacientes EA (n=27) para retener a largo plazo (1, 5 y 20 meses), recuerdos procedimentales y su relación con el progreso de la enfermedad. Los resultados mostraron que los sujetos podían retener memorias de procedimiento durante periodos relativamente prolongados y sin relación aparente con la progresión de la enfermedad. Otros estudios han identificado también una mayor preservación de la memoria procedimental en el curso evolutivo de la EA al compararla con los demás almacenes mnésicos que muestran un temprano deterioro (Bier et al., 2015; Clark y Warren, 2015; Doll, Shohamy y Daw, 2015).

Situación similar ocurre con el estudio de la memoria remota, cuyos contenidos aparecen preservados al menos hasta etapas avanzadas de la enfermedad, siendo uno de los reportes más frecuentes en la clínica por parte de familiares cercanos, es decir, una visible alteración en la memoria reciente, con una preservación general de la memoria a largo plazo (Geerlings et al., 2014). Actualmente, este hecho está muy bien documentado por múltiples

investigaciones (Dal Bello-Haas, O'Connell y Morgan, 2014; Guan, Xie y Ding, 2015; Hales, Ocampo, Broadbent y Clark, 2015; Squire y Wixted, 2015; Tomadesso et al., 2015).

Tal como se comentó en párrafos anteriores, si bien es cierto las alteraciones a nivel de memoria son las más llamativas en la EA, el cuadro clínico evidencia también otras alteraciones cognitivas que vale la pena mencionar.

En el ámbito del lenguaje, las primeras manifestaciones se caracterizan por una dificultad para denominar objetos (anomia), razón por la cual resulta bastante frecuente que el discurso del paciente se caracterice por pausas, cada vez más evidentes, que expresan su imposibilidad para encontrar la palabra adecuada, razón por la cual utiliza circunloquios habitualmente (Martínez, Valles y Rodríguez, 2015; Silagi, Bertolucci y Ortiz, 2015) o bien, palabras vagas al referirse a ciertos objetos, tales como “cosa”, “eso” o “aquello” (Gleichgerrcht, Fridriksson y Bonilha, 2015), como una forma de compensar sus déficits.

Piccirilli et al. (2015) observaron que pacientes con EA (n=50), en comparación con sujetos sanos (n=50), mostraban un temprano deterioro en una tarea de atribución del significado de palabras homónimas y que dicho rendimiento correlacionaba significativamente con la fluidez semántica y fonológica.

Algunos estudios han investigado acerca del bilingüismo y el patrón de deterioro en competencias lingüísticas en la EA, no obstante, los resultados en diversos estudios han sido heterogéneos; así por ejemplo, mientras Manchon et al. (2015) han encontrado que en sujetos con EA bilingües ambas lenguas se afectan por igual y en forma paralela, Kowoll, Degen, Gladis y Schröder (2015) encontraron diferencias significativas en el patrón de deterioro lingüístico en pacientes EA bilingües, observando un deterioro inicial en la lengua materna y un deterioro en la lengua extranjera hasta en fases posteriores de la enfermedad.

En lo que sí existe un claro consenso es que la comprensión se afecta en etapas más avanzadas, aunque si puede ser evidente al principio un problema en la comprensión del lenguaje figurativo (por ejemplo refranes y metáforas), que probablemente esté más en relación con un déficit en la capacidad de abstracción que con una alteración pura del lenguaje (Adamczuk et al., 2014). De igual forma, se observan parafasias más frecuentemente semánticas (Reverberi, Cherubini, Baldinelli y Luzzi, 2014) y una mayor afectación de la fluencia categorial que de la fonémica (Vita et al., 2014).

Sistemáticamente se ha observado que con la evolución de la enfermedad existe una progresión en el deterioro del lenguaje, y que el porcentaje de respuestas inapropiadas por parte de la persona con EA aumenta con la progresión de la misma, siendo mayor tras una pregunta de tipo abierto que ante una pregunta de tipo polar (Mantero, 2014), Se observa repetición de temas, frases o palabras durante el discurso (perseverancias) (Ball, Neils-Strunjas y Krival, 2015), sin evidencia de trastornos de la articulación hasta etapas avanzadas de la enfermedad (Khodabakhsh, Yesil, Guner y Demiroglu, 2015).

Beber et al. (2015) observaron que en estados más avanzados aparecen los neologismos, con una pérdida importante de la comprensión verbal. De esta forma, estudios como los de Leyton et al. (2014); han señalado que el lenguaje de los pacientes tiende a convertirse en una jerga, perdiendo, la capacidad de repetición que se ha mantenido por un largo tiempo (Falchook, Heilman, Finney, González-Rothi y Nadeau, 2014).

Así, la literatura reporta consistentemente que el lenguaje entra en una fase de afasia global, quedando reducido a estereotipias, ecolalia y palilalia (Corbett, Jefferies, Burns, Ralph y Matthew, 2014). En las últimas fases, el lenguaje se limita a sonidos guturales o sonidos

inespecíficos para terminar, finalmente, en el mutismo completo (Goñi, López, Granados y González, 2015).

En relación al lenguaje escrito, se ha identificado un patrón similar al del deterioro oral (Spencer et al., 2015). Al respecto, Forbes-McKay, Shanks y Venneri (2014) compararon los rendimientos de sujetos con EA inicial (n=28), EA moderada (n=31) y controles sanos (n=30). Los resultados señalaron una disminución significativa en la comprensión del material escrito (alexia) cuya severidad se asoció con el estadio evolutivo del cuadro demencial. Los autores concluyeron que existe una tendencia a perder la comprensión del lenguaje escrito y la capacidad para escribir (agrafia) conservándose, por más tiempo, la lectura en voz alta.

Con respecto a las capacidades visuoespaciales el paciente con EA exhibe dificultades con un patrón de deterioro leve en etapas tempranas, dichas dificultades tienden a ser más evidentes cuando el sujeto se encuentra fuera de su entorno habitual (Arnold, Protzner, Bray, Levy y Iaria, 2014), no obstante, en etapas más avanzadas puede expresar extrañeza en lugares familiares, como por ejemplo en su propia casa, en este momento el nivel de desorientación puede ser tal que no logre identificar en dónde se encuentra el baño o su propia habitación (Lanza, Knörzer, Weber y Riepe, 2014).

Un importante estudio de Sousa, Gomar, Goldberg y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015), estudió los sustratos neuronales y cognitivos de la orientación espacio-temporal en pacientes EA (n=250) y DCL (n=223) observándose que en ambos grupos, las dificultades en orientación se asociaron con un rendimiento neurocognitivo más pobre en la memoria episódica inmediata y retardada, así como en la atención y velocidad de procesamiento. Desde el punto de vista neural, hubo correlación significativa con el espesor cortical entorrinal, el volumen del hipocampo, el espesor de la corteza temporal inferior y la

corteza retrosplenial. Resultados similares obtuvieron Vlček y Laczó (2014) y Peer, Salomon, Goldberg, Blanke y Arzy (2015).

Tu et al. (2015) lograron diferenciar los rendimientos en orientación espacial mediante una tarea de realidad virtual obtenidos por sujetos EA (n=29) y DFT (n=29). Los análisis revelaron una orientación espacial alterada significativamente en sujetos EA, en comparación con el grupo DFT, además, por medio de una VBM nuevamente se identificó, como un correlato neural clave del desempeño en orientación, a la corteza retrosplenial.

Varios estudios han señalado que las alteraciones espaciales egocéntricas (subproceso que representa la ubicación de los estímulos periféricos en referencia al cuerpo del observador) (Lithfous, Dufour, Blanc y Després, 2014) y alocéntricas (representaciones espaciales en las cuales el ambiente sirve como marco de referencia para un sistema de coordenadas independiente del observador) (Nagels, Kircher, Steines y Straube, 2015) son una de las primeras manifestaciones de la EA (García-Betances, Waldmeyer, Fico y Cabrera-Umpiérrez, 2015; Morganti y Riva, 2014; Serino y Riva, 2014). Las investigaciones llevadas a cabo por Serino, Cipresso, Morganti y Riva (2014) y Serino, Morganti, Di Stefano y Riva (2015) reportaron que los sujetos con EA muestran peores rendimientos en tareas alocéntricas al ser comparados con controles sanos.

Con el deterioro del funcionamiento visuoespacial se produce una disminución de la capacidad constructiva, la cual se evidencia en una creciente dificultad para copiar diseños, dibujar espontáneamente objetos y ensamblar partes dentro de un todo (Amodeo, Mainland, Herrmann y Shulman, 2015; Tan, Herrmann, Mainland y Shulman, 2015).

Dentro del perfil cognitivo del paciente con EA debe caracterizarse también la gnosia, es decir, la capacidad de elaborar, interpretar y asignar un significado a la información captada por los sentidos (Chandra y Issac, 2014).

La literatura ha descrito claramente dos tipos de agnosia reportados con cierta frecuencia en la EA. La primera y la que ha generado mayor investigación, se refiere a la agnosia visual en la cual el paciente no puede reconocer objetos habituales de su entorno a pesar de que no existe ningún compromiso sensorial al respecto (Jallad, McWhorter, Siple y Chui, 2015), la segunda corresponde a la agnosia táctil, en la cual el sujeto no logra reconocer un objeto a través del tacto, igualmente en ausencia de algún déficit sensoperceptivo (Yamashita, 2015).

Un interesante estudio llevado a cabo por Uc, Rizzo, Anderson, Shi y Dawson (2014) logró demostrar que los sujetos con EA inicial (n=85) en comparación con los controles sanos (n=137) reconocían menos elementos en una tarea de identificación visual, no obstante, los sujetos EA moderada (n=50) obtuvieron un rendimiento significativamente menor que los otros dos grupos del estudio. Los autores concluyen que en la EA la agnosia visual se evidencia levemente en las etapas tempranas, pero progresa de forma marcada en etapas posteriores. Resultados similares describieron Shenal, Jackson, Crucian y Heilman (2014) con respecto a la dificultad de los pacientes EA inicial (n=38) al realizar una tarea de gnosia digital, de los cuales el 38% no logró la denominación del dedo pulgar, índice y meñique con respecto a los sujetos control (n=10) que lograron sin dificultad la identificación respectiva.

Méndez, Méndez, Martín, Smyth y Whitehouse (2014) describieron que los sujetos con EA en una fase inicial (n=42) y sujetos EA moderada (n=30) evidenciaron dificultades en una tarea de reconocimiento, copia y emparejamiento de imágenes, no obstante, los sujetos EA



inicial obtenían mejores resultados en la copia y emparejamiento con respecto al grupo EA moderada. A partir de estos resultados, los autores concluyen que la agnosia asociativa tiende a evolucionar a una agnosia aperceptiva en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, existen estudios que muestran divergencias al respecto (Giannakopoulos et al., 2014; Hof y Bouras, 2015; Kiyosawa et al., 2014), motivo por el cual el patrón de disfunción no es concluyente.

La literatura reporta también, el menos en fases avanzadas de la enfermedad, una incapacidad de reconocer y otorgar una identidad al rostro, especialmente rostros familiares (prosopagnosia) e incluso que el propio paciente no se reconozca al espejo o en fotografía (Koen y Yonelinas, 2014).

Kurth, Moyse, Bahri, Salmon y Bastin (2015) describieron que los pacientes con EA en fase moderada (n=30) tuvieron un rendimiento significativamente más bajo que los controles sanos de edad avanzada (n=30) para el reconocimiento de su propio rostro y el rostro de un familiar en una serie de fotografías. Particularmente, las dificultades se evidenciaron cuando los pacientes tenían que reconocerse a sí mismos en las fotografías tomadas en los últimos períodos de su vida (65 años y más), de igual forma, los resultados obtenidos por medio de fMRI mostraron correlaciones negativas altamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre cada puntuación de reconocimiento (reconocimiento propio, reciente auto-reconocimiento y el reconocimiento de familiares) y la conectividad entre la CPF medial y la circunvolución frontal superior derecha. Resultados similares obtuvieron los estudios de Coutellier, Ardestani y Shamloo (2014); Nicholas et al. (2014); Suddendorf y Butler (2014) y Tak y Hong (2014).

La anosognosia ha sido también otra característica descrita en la EA, considerada como una faceta multidimensional (Vogel, Waldorff y Waldemar, 2015) en tanto se refiere a la ausencia o disminución de la conciencia de un trastorno cognitivo o cualquier otro déficit

consecuencia de un daño cerebral, independientemente del dominio en el que se haga evidente (lenguaje, memoria, praxias, entre otros), aunque en la actualidad no existe un claro acuerdo en su conceptualización (Lautenschlager, 2015; Masters, Morris y 2015; Sanz et al., 2015). Así, la revisión de la literatura permite identificar que en los últimos años se han propuesto varias teorías que buscan brindar una explicación a la falta de conciencia de las alteraciones neurocognitivas en pacientes con EA, tales como las teorías neuroanatómicas, neurológicas o psicopatológicas (Besharati, Kopelman, Avesani, Moro y Fotopoulou , 2015).

De Carolis et al. (2015) afirman que en las primeras etapas de la enfermedad no constituye un síntoma constante, sin embargo, su frecuencia cambia en las fases tardías, cuando se sitúa de manera estable. Mak, Chin, Ng, Yeo y Hameed (2015) describieron los rendimientos al respecto en una muestra de 87 pacientes distribuidos en tres grupos: sujetos con DCL (n=21), sujetos con EA (n=36) y controles sanos (n=30). Los resultados mostraron que los grupos EA y DCL evidenciaron una presencia significativa de anosognosia en comparación con el grupo control ( $p=0,016$ ); puntualmente en el grupo EA, el 55,6% tenían un cuadro leve de anosognosia y un 27,8% un cuadro grave, mientras que en el grupo DCL, el 42,9% era leve y el 9,5% era grave.

Perrotin et al. (2015) observaron una significativa subestimación de los déficits de memoria en pacientes con EA moderada (n=23) en comparación con controles sanos (n=30), además, se hizo evidente una fuerte correlación entre dicho déficit y el hipometabolismo en la COF y la corteza cingulada posterior, así como una reducción en la conectividad de esas áreas con el lóbulo temporal medial. Starkstein (2014) señaló que en etapas más avanzadas de la EA, la mayoría de los enfermos dan la impresión de que no toman conciencia de sus trastornos, presentando reacciones de negación acerca de la reducción de sus capacidades. Por esta razón,

varios autores han observado correlaciones importantes entre la anosognosia y los problemas neuropsiquiátricos como la apatía y el estado de ánimo deprimido (Conde-Sala et al., 2014; Horning, Melrose y Sultzer, 2014; Mograbi y Morris, 2014; Mograbi et al., 2015).

En este continuum de deterioro cognitivo, otra característica muy bien descrita en la EA corresponde al funcionamiento práctico del paciente, es decir, el conjunto de acciones de complejidad variable, planificadas, con un fin determinado, aprendidas y conscientes, que por repetición se logran automatizar (Boutoleau-Bretonnière et al., 2015; Buxbaum, Shapiro y Coslett, 2015; Hallett, 2015). Smits et al. (2014) describieron los rendimientos prácticos en una muestra de 338 sujetos y los correlacionaron con la gravedad de la demencia. Los resultados del estudio identificaron que los sujetos EA (n=158; edad:  $66 \pm 8$  años; MMSE:  $20 \pm 5$ ) obtuvieron peores resultados ( $p < 0,001$ ) en comparación con los sujetos DCL (n=90; edad:  $65 \pm 7$  años; MMSE:  $26 \pm 2$ ) y los controles sanos (n=90; edad:  $60 \pm 9$  años; MMSE:  $28 \pm 2$ ), el análisis de los datos arrojó que un 35% de los sujetos EA, un 10% de sujetos DCL y un 0% de los controles, evidenciaron algún tipo de dificultad práctica. En el caso de la EA, el 15% de los sujetos en una etapa inicial y el 52% de sujetos en una etapa moderada (IC=95%) evidenciaron disfunciones prácticas.

Los resultados del estudio de Ward, Cecato, Aprahamian y Martinelli (2015) reflejaron datos similares al evidenciar que 40 sujetos EA obtuvieron la puntuación media más baja en las pruebas prácticas del CAMCOG (10,23), en comparación con 35 sujetos DCL (11,13) y 61 sujetos control (11,51), de esta forma, el análisis de los puntajes permitió diferenciar entre los tres grupos estudiados ( $p=0,001$ ).

Chandra, Issac y Abbas (2015) se propusieron identificar los tipos de apraxia más comunes presentes en la EA, DFT, degeneración corticobasal y la DLB; así, en particular para

los sujetos con EA agrupados de acuerdo a su evolución: EA leve (n=45) y moderada (n=30) se observó una asociación máxima, desde la fase leve de la enfermedad, con la mayoría de las alteraciones práxicas: ideacional, ideomotora, del vestido y constructiva, mientras que en la fase moderada se evidenció apraxia bucofaríngea y apraxia de la marcha. Estos resultados coinciden con los de varios estudios (Cotelli, Manenti, Brambilla y Balconi, 2014; Johnen, Brandstetter, Lohmann y Duning, 2015; Serra et al., 2014), sin embargo, el mayor consenso que se registra en la literatura, al menos en la exploración de las etapas tempranas de la enfermedad, es una mayor presencia de apraxias ideatorias e ideomotoras, siendo la primera de ellas, la más frecuente (El-Ruwie et al., 2014; Nagahama, Okina y Suzuki, 2014; Sitek, Barczak y Harciarek, 2015; Stamenova, Roy y Black, 2014).

Por su parte, Shea, Ha y Chu (2015) se propusieron comparar los síntomas cognitivos, conductuales y neuropsiquiátricos en pacientes EA (n=28), DLB (n=14) y DFT (n=18); los resultados mostraron que todos los pacientes tenían síntomas de amnesia, no obstante, no eran estadísticamente significativos para diferenciar entre los grupos, mientras que las alteraciones práxicas fueron más comunes en los sujetos EA ( $p < 0,001$ ), los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos se presentaron en mayor proporción en sujetos DFT y las alucinaciones recurrentes, la fluctuación de la conciencia y el parkinsonismo en la DLB. Los autores concluyeron que, si bien es cierto, se requieren más estudios al respecto para afianzar estos resultados, el deterioro práxico parece perfilarse como una alteración que favorece la discriminación del cuadro clínico.

De igual forma, caracteriza también la EA, las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo del paciente. Al respecto, las FE, desde su conceptualización, han sido objeto de múltiples perspectivas y planteamientos teóricos (Jansari et al., 2014), no obstante, existe un

acuerdo generalizado al referirse a ellas como una serie de mecanismos involucrados en la estructuración y orientación de los procesos cognitivos inherentes a la resolución de problemas o situaciones complejas (Rike et al., 2015).

Igualmente, la literatura actual es amplia al identificar estos procesos, lo cual se explica quizás, por tratarse de una función compleja y subyacente a las demás actividades cognitivas. Así, varios autores las han relacionado con la memoria de trabajo (Redick et al., 2015), la orientación y adecuación de los recursos atencionales (Faure et al., 2014), la inhibición de respuestas en circunstancias particulares (Chiu y Aron, 2014) y la monitorización de la conducta en referencia a estados motivacionales y emocionales del sujeto (Schmeichel y Tang, 2015). De manera más concreta, autores como Couto et al. (2015); Deursen et al. (2015); Holtzer, Mahoney y Verghese (2014) y Lantrip, Towns, Roth y Giancola (2015), han propuesto que estas funciones podrían entenderse como un conjunto de actividades mentales implicadas en la formulación de metas, en la planificación y organización de la o las tareas necesarias para lograr dicho objetivo, así como el conjunto de estrategias pertinentes para concretarlo de una forma eficaz y eficiente.

Las tareas de ejecución dual se han utilizado en repetidas ocasiones con el objetivo de caracterizar una parte importante del rendimiento ejecutivo en pacientes con EA, es decir, los recursos a nivel de atención dividida y la planificación de la conducta para obtener resultados adecuados (Dorfman et al., 2015; Macpherson et al., 2014). Foley, Cocchini, Logie y Della (2015) con el objetivo de utilizar una evaluación más ecológica, observaron los rendimientos de una muestra de sujetos en tarea dual durante seis sesiones diferentes. Los datos mostraron que dichos rendimientos no se vieron perjudicados en los sujetos control (n=16), mientras que el

grupo EA (n=25), al ser comparado con sujetos DCL amnésico (n=15) y los controles sanos, exhibió un deterioro significativo en su rendimiento general ( $p=0,042$ ).

Resultó llamativo que dichos sujetos no se beneficiaron por la exposición repetida a lo largo de las sesiones, lo cual llevó a los autores a concluir que la ejecución dual resulta adecuada en el seguimiento evolutivo de la enfermedad, dando cuenta no solo de la alteración del control ejecutivo, sino también de la disfunción en la capacidad de aprendizaje de estos pacientes. Otras investigaciones han observado patrones similares de rendimiento (Christofolletti, Felipe, Müller, Beinotti y Borges, 2015; Simieli et al., 2015; Sobol et al., 2015), no obstante, la mayor parte de autores afirman que la fiabilidad de este tipo de evaluaciones sigue siendo una crítica importante a considerar.

Enright, O'Connell, MacKinnon y Morgan (2015) investigaron la tasa de fracaso al completar una prueba de interferencia (Stroop: palabra-color) y el "*Trail Making Test (TMT-b)*" de una muestra de sujetos con EA (n=213). Los resultados señalaron que para la tarea de interferencia, la tasa fue de un 60,6% y para el TMT-b fue de 67,6%, observándose una dificultad importante al completar este tipo de tareas, lo cual remite al deterioro en el control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y atención sostenida (Aschenbrenner y Balota, 2015).

Rainville et al. (2014), mediante la tarea de la Torre de Londres, describen que los pacientes con EA (n=17) mostraron un rendimiento significativamente por debajo de los sujetos control (n=17), observando en el análisis cualitativo, que los sujetos EA mostraban una tendencia a romper las reglas iniciales de la tarea, siendo una característica destacada en su rendimiento general. Tovar, López, Becerra, Gómez y Roldán (2014) observaron que los peores rendimientos en los seis dominios cognitivos de la Batería de Evaluación Frontal (conceptualización y razonamiento abstracto, flexibilidad mental, programación motora,

sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio, y autonomía ambiental), correlacionaban significativamente ( $p < 0.05$ ) con la disminución del volumen promedio de la CPF en sujetos EA ( $n=20$ ), al compararlos con los controles sanos ( $n=20$ ). Así, la literatura científica cuenta con sólido respaldo empírico que identifica las regiones prefrontales como uno de los correlatos neuroanatómicos más importantes de las FE (Braun et al., 2015; Denburg y Hedgcock, 2015; Smolker, Depue, Reineberg, Orr y Banich, 2014; Yuan y Raz, 2014).

Nagahama et al. (2014) describieron el desempeño cognitivo de una muestra de sujetos ( $n=94$ ) en el “*Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*” identificando que, tanto los pacientes EA ( $n=55$ ), como los DCL ( $n=17$ ) obtuvieron peores puntuaciones ( $p < 0,001$ ) en errores perseverativos al contrastarlos con los controles ( $n=22$ ), no obstante, al comparar el grupo EA con el grupo DCL, se observó que el primero puntuó más errores perseverativos con respecto al segundo. La puntuación de errores perseverativos correlacionó significativamente con otras estimaciones de la función ejecutiva, razón por la cual, los autores concluyen que dichos resultados permiten observar, desde etapas tempranas, una alteración progresiva de la capacidad de abstracción, formación de conceptos y cambio de estrategias cognitivas como respuesta a las modificaciones de las contingencias ambientales.

Por el contrario, Stopford, Thompson, Neary, Richardson y Snowden (2015) señalan en su estudio, que los pacientes EA inicial ( $n=33$ ) y pacientes con DFT ( $n=27$ ) obtuvieron peores rendimientos ( $p=0,03$ ) en tareas ejecutivas asociadas a la memoria de trabajo (dígitos y cubos de Corsi en orden inverso) en comparación con los controles ( $n=22$ ), sin embargo, en el caso de los sujetos del grupo EA, los autores encuentran una correlación significativa entre los rendimientos en dichas tareas y la afectación mnésica, mientras que en el grupo DFT la correlación se observa con alteraciones de tipo atencional. En consonancia con estas

interpretaciones, las neuroimágenes mostraron alteraciones del lóbulo frontal características en DFT, mientras que en la EA se observaron cambios témporo-parietales, por lo que según el estudio, el hecho de referirse a alteraciones ejecutivas en las fases iniciales de la EA, debe ser apoyado por mayor evidencia empírica.

De esta forma, se puede apreciar en la literatura, un creciente número de estudios que reportan un deterioro de la función ejecutiva en la EA, no obstante, los mismos difieren en cuanto a la fase de la enfermedad en la que dichos déficits se hacen más evidentes; así, mientras algunos investigadores han obtenido resultados significativos desde las primeras etapas evolutivas (Hunt, Haberkorn, Schröder y Schönknecht, 2015; Marsico et al., 2014; Rajan, Wilson, Weuve, Barnes y Evans, 2015; Ramírez, McNeely, Scott, Stuss y Black, 2014; Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal y Cummings, 2014), otros han detectado las alteraciones en fases más avanzadas (Alosco et al., 2014; Consonni et al., 2015; Ossenkoppele et al., 2015; Palasí et al., 2015), estableciendo correlaciones significativas entre el estadiaje de las muestras, el deterioro ejecutivo y las dificultades en las actividades instrumentales de vida diaria (Hsiao et al., 2015; Lima-Silva et al., 2015).

Algunos estudios han sugerido que después de una fase amnésica inicial en la EA, la atención corresponde al primer dominio no-mnésico en exhibir algún grado de afectación (Aschenbrenner et al., 2015), antes incluso, que los déficits en el lenguaje y las funciones visuoespaciales (Klekociuk y Summers, 2014), lo cual parece ser consistente con lo reportado en la literatura actual, acerca de que las dificultades con las actividades de la vida diaria que se producen en pacientes con EA, incluso en etapas tempranas, pueden estar relacionadas con déficits en la atención (Perry y Hodges, 2014).



En esta misma línea, autores como Zhang et al. (2015) investigaron el control atencional de la función ejecutiva mediante el análisis de tres dominios: atención sostenida, selectiva y dividida. Los resultados mostraron diferentes patrones para cada uno de dichos dominios; así, la atención sostenida no evidenció deterioro en ninguno de los participantes de la muestra (n=80), mientras que los sujetos EA (n=43) mostraron peores rendimientos ( $p<0,001$ ) en atención selectiva y atención dividida ( $p<0,001$ ) al compararlos con los controles sanos (n=37).

Estos resultados coinciden con los reportados en diversos estudios (Baker, Bentham y Kourtzi, 2015; Berginström, Johansson, Nordström y Nordström, 2015; Wei, Li, Yang, Xue y Wang, 2015), existiendo consenso en la presencia temprana de un deterioro en atención dividida y selectiva, mientras que la atención sostenida está relativamente preservada en las primeras etapas (Ben-David, Tewari, Shakuf y Van Lieshout, 2014; Qian, Zhang, Li y Sun, 2014).

Para resumir, la afectación de la memoria constituye el rasgo cognitivo más característico de la EA, especialmente las alteraciones referidas a la memoria episódica; con similar afectación en memoria autobiográfica, semántica, prospectiva y memoria de trabajo. Existe un consenso generalizado al señalar que la memoria procedimental y la memoria remota exhiben un deterioro hasta en etapas ulteriores.

En el ámbito del lenguaje, las primeras manifestaciones se observan por una dificultad para nominar los objetos, con pausas al hablar y presencia de circunloquios. La comprensión se afecta en etapas más avanzadas, hasta alcanzar el mutismo en las fases finales. El lenguaje escrito exhibe un patrón de deterioro similar al oral.

Con respecto a las capacidades visuoespaciales el paciente exhibe dificultades con un patrón de deterioro leve en etapas tempranas, inicialmente en lugares desconocidos y luego en sitios familiares, con alteraciones espaciales tanto egocéntricas como aloecéntricas.

Los pacientes se caracterizan también por la presencia de alteraciones gnósicas visuales y táctiles, con evidencia de prosopagnosia y anosognosia en el curso de la enfermedad. Las dificultades prácticas se observan en mayor medida a nivel ideatorio e ideomotor en etapas tempranas y a nivel de marcha y bucofaríngeas en etapas avanzadas.

Las alteraciones ejecutivas se observan en bajos rendimientos en tareas de memoria de trabajo, orientación y adecuación de los recursos atencionales (con mayor afectación en etapas iniciales de la atención selectiva y dividida), inhibición de respuestas, planificación y monitorización de la conducta, así como en flexibilidad cognitiva, con diferentes grados de afectación de acuerdo a la evolución. Estos déficits ejecutivos son quizás, los de mayor impacto en la funcionalidad del individuo y en su capacidad para permanecer independiente.

### **Alteraciones funcionales**

Las alteraciones cognitivas descritas en el apartado anterior, guardan una estrecha relación con el deterioro de múltiples actividades de la vida diaria, las cuales, en el curso evolutivo de la enfermedad, provocan una pérdida paulatina y constante del nivel de independencia funcional del paciente, hasta llegar a requerir, en etapas avanzadas, un cuidado absoluto y supervisión permanente (Reed et al., 2015).

La literatura muestra un consenso generalizado y muy sólido en cuanto a las alteraciones funcionales objetivables en la EA desde sus etapas tempranas (Marshall et al., 2014). Se ha descrito, por tanto, un deterioro en las actividades instrumentales de vida diaria al inicio de la enfermedad (Chen et al., 2015) asociadas a la interacción del sujeto con el medio y

que implican cierto grado de complejidad (Thivierge, Jean y Simard, 2014); no obstante, en etapas posteriores, las actividades básicas de vida diaria, relacionadas con el cuidado personal o del propio cuerpo, también inician un patrón de deterioro que constituye una significativa carga tanto para los pacientes, como para sus cuidadores (Delva et al., 2014).

Al respecto, Rodríguez, Montoro, García, Arnedo y Funes (2015), observaron que los rendimientos de pacientes con EA moderada (n=32) mostraron deterioro en todas las capacidades cognitivas involucradas en actividades de vida diaria, tanto las básicas, como las instrumentales, por el contrario, los sujetos con DCL multidominio (n=23) exhibieron un patrón de rendimiento caracterizado por la preservación de las actividades básicas ( $p < 0,001$ ) y un leve deterioro en las instrumentales. Por su parte, Vermeersch, Gorus, Cornelis y De Vriendt (2015) exploraron la relación entre el declive funcional en tres actividades instrumentales de la vida diaria (uso de la tecnología, la conducción de un vehículo y manejo del dinero) y el deterioro cognitivo en una muestra de 143 sujetos. Los resultados señalaron una correlación significativa entre el grado de deterioro cognitivo y las dificultades en la realización de las tres tareas instrumentales, de este modo, los sujetos EA inicial (n=48) obtuvieron peores resultados que los sujetos con DCL (n=45) y los controles sanos (n=50) con especial énfasis en la tarea de manejo del dinero. Los autores concluyen que el deterioro instrumental aparece desde los inicios de la enfermedad con una significancia que permite discriminar entre sujetos con y sin demencia. Estos resultados son similares al estudio de Ha y Kim (2014), en el cual se determina una correlación positiva entre las puntuaciones en actividades instrumentales y los resultados obtenidos en el MMSE ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ) y una correlación negativa con las puntuaciones de GDS ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,014$ ) al identificar la asociación entre el deterioro cognitivo y el instrumental en una muestra de sujetos EA (n=152).

Fhon, Benito, Fabricio-Wehbe, Bolina y Rodríguez (2015) estudiaron también la capacidad instrumental (uso del teléfono, transporte, compras, preparar alimentos, tareas domésticas, medicación y manejo del dinero) en una muestra de sujetos EA (n=156), de los cuales, 104 participantes eran mujeres y 54 hombres. Los resultados permitieron determinar que la dependencia funcional para las actividades básicas e instrumentales fue de 61.5% y 80.8% respectivamente, verificándose que la prevalencia de dependencia en las actividades instrumentales en el hombre fue mayor comparado al de las mujeres (RP=0.805; IC=0.702-0.922) y en participantes de mayor edad comparados con los más jóvenes (RP=1.20; IC=1.040-1.384). El deterioro cognitivo estuvo asociado a mayor prevalencia en las actividades instrumentales (RP=1.170; IC=1.009-1.357) y en las básicas (RP=1.444; IC=1.131-1.844).

En cuanto a las actividades básicas de vida diaria, Giebel, Sutcliffe y Challis (2015) se propusieron describir las actividades que muestran mayor grado de deterioro en la EA inicial, moderada y grave, así como determinar en qué medida esto se asocia con variaciones en la calidad de vida, a través de dichas etapas. Trabajaron con una muestra de 122 sujetos: EA inicial (n=61), moderada (n=40) y grave (n=21), así como sus respectivos cuidadores. Los resultados evidenciaron que el rendimiento en actividades básicas se deterioró de forma diferente en cada una de ellas, así, la mayor parte de las mismas mostraron deterioro en las etapas moderada y grave, no obstante las del vestido-desvestido, también se detectaron en el 24,6% de los participantes EA inicial.

Las principales dificultades observadas en el grupo EA moderada fueron: baño y ducha, regulación de micción y defecación, higiene personal y aseo; mientras en el grupo EA grave, se detectaron las descritas en los dos primeros grupos, aunadas a otras actividades que generaban un mayor grado de dependencia: llevar la comida o líquidos desde el plato o vaso a la boca,

mantener y manipular comida o líquido en la boca y tragarlo, movilidad funcional y periodo de inactividad con un fin reparador. Los resultados del análisis de regresión mostraron que el rendimiento total en actividades básicas, sólo impactó en la calidad de vida de los participantes, en el grupo moderado y grave.

Helvik et al., (2015) realizaron un importante estudio longitudinal en donde una muestra de 1001 adultos mayores fueron sometidos a tres evaluaciones en un seguimiento de 36 meses, observándose que el funcionamiento en actividades básicas e instrumentales, significativamente evidenció un patrón evolutivo de deterioro que se incrementaba con la incidencia de DCL y EA, además de la aparición de síntomas neuropsiquiátricos, utilización de antipsicóticos y antidepresivos en cada una de las evaluaciones.

En conclusión, la literatura reporta de forma sistemática, un deterioro significativo de las actividades de vida diaria, apreciándose con mayor frecuencia, una aparición temprana de pérdida funcional en tareas instrumentales y paulatinamente en tareas básicas, aunque en este caso, pareciera depender de la particularidad de cada una de ellas y no tanto de su conjunto. Esta pérdida funcional se asocia directamente con el grado de deterioro cognitivo del sujeto, representando una carga física, emocional y económica para el cuidador, así como una merma en la calidad de vida tanto de este como del paciente, razón por la cual, un creciente número de publicaciones científicas enfatizan la importancia de una intervención holista del binomio cuidador-paciente (Chiao, Wu y Hsiao, 2015; Coleman y Roman, 2015; Jones et al., 2015; Zhu et al., 2015).

### **Alteraciones conductuales y psicológicas**

A diferencia de las manifestaciones cognitivas y funcionales antes descritas, los síntomas conductuales y psicológicos (SCP) en la EA pueden aparecer prácticamente en

cualquier momento del curso evolutivo, con un patrón que responde a una gran heterogeneidad clínica (Burke et al., 2015) y que, por lo general, alcanzan su máxima expresión antes de llegar a las fases más avanzadas de la enfermedad (Hashimoto et al., 2015). Varios autores coinciden en que esa variabilidad es producto de una interacción constante de factores psicológicos y medio-ambientales alrededor del paciente y de su grupo primario de apoyo (Pavón, Galvis y Cerquera, 2014), en donde se debe considerar el serio problema que representa el desconocimiento de su génesis por parte de las personas que rodean al enfermo, así como la carencia de un enfoque integral que abarque no solo el ámbito familiar, sino el comunal y asistencial (Hou et al., 2014).

Resulta bastante común, tal como lo señalan Koivisto et al. (2015), que este abanico de alteraciones contribuya a una institucionalización prematura del paciente, además, como es de esperar, impacta profundamente en la calidad de vida del enfermo y de sus cuidadores, esto por cuanto genera un aumento paulatino de los niveles de estrés de estos últimos y, en definitiva, disminuyen el nivel de autonomía funcional de los enfermos (Callahan et al., 2015; Zahodne et al., 2015).

De esta forma, la literatura actual reporta una amplia variedad de síntomas psicológicos, todos ellos relacionados con alteraciones varias en el estado de salud mental del paciente (Burke, 2015), así, los que se describen con mayor frecuencia son las alteraciones del estado de ánimo, ansiedad y psicosis (Neumann, Faris y Klassen, 2015; Voyer et al., 2015), los cuales se pueden corroborar en la entrevista clínica con los pacientes y sus cuidadores (Stella et al., 2015). Sin embargo, es importante señalar que este grupo de alteraciones muestra una gran variabilidad en las estimaciones de la prevalencia (Hashimoto et al., 2015), debido principalmente a la utilización de diferentes criterios, escalas o métodos diagnósticos, así como

las poblaciones estudiadas (Steinberg et al., 2014), aunque algunos autores han señalado que se presenta hasta en un 50% de los sujetos con EA (Nowrangi, Lyketsos y Rosenberg, 2015).

Autores como Chi, Yu, Tan y Tan (2014) han señalado que la sintomatología depresiva puede preceder el diagnóstico clínico de EA, o bien, producirse en torno a la aparición de la misma, aunque la etiología y el mecanismo patológico de la depresión en la patogénesis de la EA aún no están claros en la actualidad (Brommelhoff y Sultzer, 2015). Starkstein, Jorge, Mizrahi y Robinson (2014) observaron que el 52% de una muestra de 670 pacientes con EA agrupados por severidad (leve, moderada y grave) evidenciaba trastornos depresivos, de los cuales el 26% puntuaban para depresión mayor y el otro 26% para depresión menor.

La depresión mayor se asoció significativamente con el estado de ánimo triste en las tres etapas de la enfermedad, aunque esta asociación se redujo de manera significativa para la depresión menor en la EA grave. Tanto la depresión mayor y menor se asociaron significativamente con la psicopatología más severa, alteraciones funcionales y disfunción social. Los síntomas depresivos que más fuertemente discriminaron entre los pacientes EA con y sin humor triste fueron: ideas de culpa, ideación suicida, pérdida de energía, insomnio, pérdida de peso, retraso psicomotor / agitación, falta de concentración y pérdida de interés.

Resultados similares obtuvieron Lyketsos et al. (2014) al observar que en una muestra de sujetos EA (n=109), el 51% de los participantes no exhibían síntomas depresivos, un 27% cursaba con depresión menor, mientras que un 22% con depresión mayor; de igual forma, se identificó que la depresión mayor se asociaba sustancialmente con un mayor deterioro de las actividades de vida diaria y alteraciones comportamentales (agresión). Los autores concluyen que tanto la depresión mayor y menor son comunes en la EA, razón por la cual se justifican los esfuerzos para identificar y tratar esta sintomatología en la enfermedad. Así, Caraci, Copani,

Nicoletti y Drago (2015) afirman que una historia de depresión mayor se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de la EA, en tanto la presencia de síntomas depresivos podría influir en la conversión de DCL a demencia. Se ha reportado también, que las placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, son más pronunciados en los cerebros de pacientes EA con depresión comórbida en comparación con los pacientes EA sin depresión (George et al., 2015). Engedal, Barca, Laks y Selbaek (2014) han afirmado que los criterios más importantes para un trastorno depresivo en la EA son similares a los que se utilizan para los pacientes sin demencia (DSM-IV-TR y CIE-10), mientras que difieren con los criterios específicos del “*Provisional Diagnostic Criteria for Depression in Alzheimer Disease (PDC-DAD)*”; al respecto, los resultados del metaanálisis llevado a cabo recientemente por Chi et al. (2015), corroboran este planteamiento al observar en la revisión de 63 artículos de los últimos años, que la prevalencia de depresión en la EA, de acuerdo con los criterios DSM-IV-TR, fue menor que la de los criterios específicos, por ejemplo, los pacientes con EA en etapas avanzadas, tendían a tener mayor prevalencia de depresión según los criterios específicos, mientras que la tendencia fue opuesta según los criterios del DSM-IV-TR.

Con respecto a los síntomas de ansiedad, Mah et al. (2015) estudiaron una muestra de 379 pacientes con DCL amnésico durante un periodo medio de 36 meses, observando que los síntomas ansiosos en el DCL predecían la conversión a EA, más allá de los efectos de la depresión, la pérdida de memoria o la atrofia evidenciada en neuroimagen, así, los hallazgos obtenidos, junto con una mayor atrofia de la corteza entorrinal (predicha por la ansiedad), son compatibles con la hipótesis de que la ansiedad, propiamente, no es una característica “no-cognitiva” prodrómica de la EA, pero su severidad, señalan los autores, puede acelerar el declive hacia la EA, a través de efectos directos o indirectos en la corteza entorrinal. Es por esta



razón que varios autores la consideran, junto con la depresión, como un síntoma clave en la comprensión e intervención clínica de la EA (Mah et al., 2015).

No obstante, otros autores como Porter et al. (2014), mediante la subescala de ansiedad del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), observaron que los sujetos con DV (n=43) y DFT (n=33) evidenciaban ansiedad con mayor frecuencia en comparación con los sujetos EA (n=115). Las diferencias siguieron siendo significativas ( $p < 0,001$ ) después de realizar los ajustes por edad, edad de inicio, nivel educativo y puntuación MMSE. De forma particular, en la EA, la ansiedad fue inversamente proporcional a la puntuación MMSE, siendo más prevalente en los pacientes con una edad de inicio inferior a los 65 años; por tanto, se concluye que la ansiedad es más común en las personas con deterioro cognitivo más grave y una edad más temprana de inicio sintomatológico.

Así, la literatura ha demostrado que existen diferencias significativas clínicas y neurobiológicas entre la EA de inicio temprano y la aparición tardía. Kaiser et al. (2014) también utilizaron el NPI para comparar un grupo de sujetos EA de inicio temprano (n=23) con un grupo EA inicio tardío (n=22), observando que el primer grupo tuvo significativamente más síntomas de ansiedad que los pacientes del segundo. En los del grupo temprano, la ansiedad se asoció con el sexo masculino y con una mayor puntuación en el MMSE, mientras que en el grupo tardío, se asoció con la activación de síntomas psicóticos. Otros estudios han encontrado resultados coincidentes (Peters et al., 2015).

Dentro de esta caracterización de síntomas psicológicos, la psicosis también ha ocupado un lugar importante en la investigación científica. Murray, Kumar, DeMichele-Sweet y Sweet (2014) afirman que los delirios y alucinaciones ocurren aproximadamente en el 50% de los pacientes con EA; siendo un claro indicador de un fenotipo más grave, con rápido descenso del

funcionamiento cognitivo que se puede comprobar, incluso, antes del inicio de la psicosis (Chouliaras, Topiwala, Cristescu y Ebmeier, 2015). Los estudios de neuroimagen han logrado corroborar estas afirmaciones, demostrando mayores alteraciones sinápticas corticales en comparación con los sujetos EA sin psicosis (Rosenberg, Nowrangi y Lyketsos, 2015).

La literatura actual es sistemática al reportar tres síntomas clásicos de la psicosis en la EA: delirios, alucinaciones e identificación falsa delirante (Zahodne et al., 2015). La idea delirante, tal como tradicionalmente se ha definido, consiste en una creencia falsa que se fundamenta en una inferencia equivocada de la realidad del sujeto, así, es opuesta a una lógica común y, además, no se relaciona con el coeficiente intelectual del sujeto ni con su nivel cultural (Quaranta et al., 2015). Autores como Hölttä et al. (2015) han observado que los delirios más comunes en la EA se relacionan con ideas paranoides (persecución y referencialidad), celotípicas y somáticas; siendo persistentes y expresadas constantemente, lo que tiende a distinguirlas de la fabulación, además de ser poco estructuradas y sin un contenido propiamente extraño (Peters et al., 2015).

Fujishiro et al. (2015) identificaron que a pesar de que los sujetos en fase predemencial (n=32) exhibían algunos cuadros delirantes, la diferencia realmente significativa se detectó al comparar sujetos EA inicial (n=30) con los sujetos EA moderada (n=22), siendo estos últimos los que evidenciaron mayores complicaciones en su interacción social por un contenido de pensamiento delirante.

En cuanto a la alucinación, típicamente se ha observado que suele aparecer en la EA moderada o de moderada a grave (Hölttä et al., 2015), presentándose como una percepción falsa en ausencia de un estímulo externo real (Seidl y Massman, 2015) y siendo la más común en la enfermedad, la de tipo visual (Zahodne et al., 2015). La identificación falsa delirante se ha

reportado en la EA de moderada a grave o grave (Sultzer et al., 2014) como una identificación errónea de una percepción. Klein y Hirachan (2014) señalaron que las identificaciones erróneas más comunes en la muestra de sujetos EA (n=26) con la que llevaron a cabo su estudio, fueron: creer que su casa no lo es o que en ella viven otras personas, pensar que su imagen en el espejo corresponde a otra persona y que los miembros de su familia no son quienes dicen ser.

Quaranta et al. (2015) investigaron los síntomas psicóticos en una muestra de 108 sujetos con EA agrupados por nivel de gravedad. Los resultados mostraron la presencia característica de tres alteraciones: delirios paranoides (DP), falsos reconocimientos (FR) y alucinaciones visuales (AV), no obstante, cada uno de ellos con un patrón evolutivo distinto. En el caso de los DP, se presentaron en etapas moderadas y graves favorecidas no solo por el deterioro cognitivo inicial, sino también por la paulatina disfunción del lóbulo frontal; mientras que los FR se asociaron con el nivel general de deterioro cognitivo, razón por la cual fue más frecuente desde etapas tempranas; finalmente, las AV se asociaron con el deterioro de las habilidades visuoespaciales, por tanto, su manifestación relativa se evidenció en etapas intermedias. Apostolova et al. (2014) observaron que el inicio temprano de la enfermedad presenta una mayor relación con la incidencia de alteraciones psicóticas, específicamente delirios y alucinaciones.

Algunos estudios sugieren una relación entre la agudeza visual y las alucinaciones visuales en la demencia (Armstrong y 2015). Chapman, Dickinson, McKeith y Ballard (2014) llevaron a cabo una investigación en la que realizaron estudios oftalmológicos a pacientes con EA y evidencia de alucinaciones (n=20) y sin alucinaciones (n=30); los resultados señalaron que la agudeza visual disminuida y la gravedad de las deficiencias cognitivas se asociaron significativamente con alucinaciones visuales; ningún paciente con agudeza normal

experimentó estos síntomas. Dentro de las patologías oculares específicas, solo las cataratas se asociaron significativamente con alucinaciones visuales. Los autores concluyen que estos datos resultan de gran importancia en los tratamientos profilácticos o adyuvantes para las alucinaciones visuales en pacientes con EA.

En una estrecha relación con las alteraciones descritas en párrafos anteriores, las manifestaciones conductuales en la EA, se refieren a un conjunto de signos comportamentales que, con cierta facilidad, pueden ser detectados mediante la observación directa del paciente o el informe del cuidador (Camozzato et al., 2015). Al respecto, la literatura reporta un amplio espectro de los mismos: agitación, agresividad, apatía, desinhibición, hiperactividad, deambulación errática, entre otros (McClam, Marano, Rosenberg y Lyketsos, 2015).

En el estudio llevado a cabo por Steinberg et al. (2014) se caracterizó a una muestra de 355 sujetos con diagnóstico de EA, mediante el NPI con una valoración inicial y posterior a los 18 meses; al inicio de estudio 119 sujetos no cursaban con síntomas conductuales, al readministrarse el inventario a 61 pacientes sobrevivientes, 79% desarrolló, al menos, un síntoma mental o conductual; los delirios fueron los más comunes (28%), seguido por la apatía (21%) y el comportamiento motor aberrante (21%). Cuando esta tasa de incidencia de 69% se combinó con una tasa de prevalencia estimada previamente de 61%, la prevalencia acumulativa de 18 meses se acercó al 90%. Estos resultados abogan, concluyen los autores, por una evaluación rutinaria de esos síntomas en todos los pacientes con EA, incluso entre aquellos que nunca han experimentado síntomas de trastornos mentales o conductuales.

Peters et al. (2015) observaron en un estudio longitudinal con 335 participantes con EA, que los síntomas neuropsiquiátricos, especialmente la psicosis, la agitación, la agresión y la

desinhibición, se asociaron significativamente con una progresión más rápida hacia una demencia severa.

Van der Musselle et al. (2015) se propusieron determinar la prevalencia de la agitación, así como caracterizar los síntomas conductuales asociados, en sujetos con DCL (n=268) y EA (n=393), utilizando, para evaluar síntomas conductuales, el “*Middelheim Frontality Score (MFS)*”, la Escala de patología conductual en la EA (BEHAVE-AD), la Escala de Cornell para la depresión en la demencia (CSDD) y para la agitación, el Inventario de agitación de Cohen-Mansfield (CMAI). Los resultados mostraron que la prevalencia de la agitación en la EA (76%) fue mayor que en el DCL (60%) ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con agitación mostraron mayor evidencia de síntomas conductuales y depresivos. En pacientes EA agitados, todos los síntomas de comportamiento fueron más severos en comparación con los pacientes EA no agitados, pero en pacientes DCL agitados la mayor severidad se asoció solamente con los trastornos del ritmo diurno. Esto dio lugar a que las puntuaciones globales de la BEHAVE-AD fueran más graves en pacientes con agitación en comparación con los pacientes sin agitación. Al comparar los pacientes DCL y EA, los pacientes con DCL agitados mostraron síntomas conductuales y depresivos más severos que los pacientes EA sin agitación. Se concluye por tanto que, los síntomas conductuales y depresivos son más graves en paciente DCL y EA con agitación clínicamente relevante, en comparación con los pacientes sin agitación, no obstante, esta asociación es menos evidente en el DCL.

Mega, Cummings, Fiorello y Gornbein (2015) también investigaron las alteraciones conductuales más comunes en pacientes con EA inicial (n=17), moderada (n=20), grave (n=13) y sujetos control (n=40). Los resultados identificaron que el 88% de los pacientes EA tenía cambios de comportamiento medibles. Todos los comportamientos fueron significativamente

superiores en los pacientes con EA al compararlos con sujetos normales, siendo el comportamiento más común la apatía, que se exhibió por el 72% de los pacientes, seguido de la agitación (60%), la ansiedad (48%), irritabilidad (42%), disforia y comportamiento motor aberrante (ambos 38%), desinhibición (36%), delirios (22%) y alucinaciones (10%). Finalmente, se encontró una correlación significativa de la agitación, la disforia, la apatía y la conducta motora aberrante con el deterioro cognitivo.

En resumen, las alteraciones psicológicas y conductuales constituyen una amplia variedad de síntomas mediados no solo por el deterioro cognitivo y funcional, sino por variables ambientales propias de la interacción social del enfermo con EA, lo cual influye en una gran variabilidad en las estimaciones de la prevalencia. Los síntomas psicológicos descritos con mayor frecuencia son las alteraciones del estado de ánimo (depresión mayor y menor), ansiedad (más común en las personas con deterioro cognitivo más grave y una edad más temprana de inicio sintomatológico) y psicosis (delirios, alucinaciones visuales, identificación falsa delirante). Por su parte, las manifestaciones conductuales mejor descritas en la literatura son: la agitación, agresividad, apatía, desinhibición, hiperactividad y deambulación errática, todas ellas asociadas significativamente con una progresión más rápida hacia una demencia severa.

Todas estas alteraciones contribuyen a una institucionalización prematura del paciente, además de producir un profundo impacto en la calidad de vida del enfermo y de sus cuidadores, con un aumento paulatino de los niveles de estrés diarios.

**CAPÍTULO 2.**  
**CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL**

## **CAPÍTULO 2. CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL**

<b>2.1</b>	Neuroanatomía .....	122
<b>2.2</b>	Funciones .....	134



## **2. Córtex Orbitofrontal**

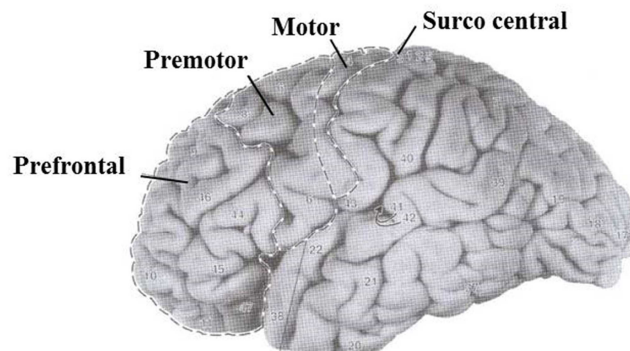
### **2.1 Neuroanatomía**

Antes de realizar una revisión de la COF, es necesaria una perspectiva anatómofuncional del lóbulo frontal al que pertenece. Así, los lóbulos frontales son las estructuras más anteriores de la corteza cerebral, se encuentran situadas por delante de la cisura central que los separa de los lóbulos parietales, y por encima de la cisura lateral que los divide de los lóbulos temporales (Cox et al., 2014).

Tradicionalmente, la literatura señala que los lóbulos frontales son grandes centros integradores de la conducta del ser humano (Lengenfelder, Arjunan, Chiaravalloti, Smith y DeLuca, 2015), dicho planteamiento responde a la gran heterogeneidad de conexiones córtico-subcorticales que los hacen interactuar con las demás regiones cerebrales (Barbas, 2015) y cuya comprensión ha ido aumentando, en los últimos años, a partir de estudios con animales, la observación de los déficit producidos después de lesiones cerebrales focalizadas y el auge de la psicocirugía, tal como lo plantean Krudop y Pijnenburg (2015).

Los avances en técnicas de tractografía en las últimas décadas, han permitido observar con detalle, las diversas conexiones que se establecen entre los lóbulos frontales y las cortezas temporales (Mohedano et al., 2015), parietales (Stetson y Andersen, 2015) y occipitales (Deen, Saxe y Bedny, 2015). Por su parte, varios autores se han dedicado a describir con detalle múltiples conexiones fronto-subcorticales de gran importancia en el estudio de aspectos motores, cognitivos y afectivos de la conducta humana, tales como el circuito frontal dorsolateral (Jarbo y Verstynen, 2015), circuito frontal orbitolateral (Janak y Tye, 2015), circuito cingular anterior (Etkin, Prater, Hoefl, Menon y Schatzberg, 2014), entre otros.

A pesar de las discrepancias en la literatura científica, existe un acuerdo común en el hecho de que el lóbulo frontal no actúa como una sola unidad funcional, sino que puede dividirse en regiones cuyas características particulares e interconexiones, las diferencian entre sí (Krudop y Pijnenburg, 2015). De esta forma, diversos autores han descrito con gran claridad, tres grandes divisiones corticales frontales: córtex motor (M1), córtex premotor (CPM) y córtex prefrontal (CPF) (MacPherson y Della-Sala, 2015) (ver Figura 1).



**Figura 1. Divisiones de la corteza frontal (Kolb y Wishaw, 2006)**

### **Corteza motora primaria**

Como se aprecia en la Figura 1, la corteza motora, denominada corteza motora primaria (M1), se ubica en la circunvolución precentral o prerolándica, específicamente delante del surco central (Cárdenas et al., 2014), caracterizada por poseer gran cantidad de células piramidales que dan origen a la mayoría de las fibras córticoespinales y córticobulbares (Keser, Yozbatiran, Francisco y Hasan, 2014).

La M1 se ha asociado a la ejecución de movimientos individuales de diferentes partes del cuerpo (Raffin, Pellegrino, Di Lazzaro, Thielscher y Siebner, 2015) recibiendo múltiples aferencias desde el área premotora, corteza sensitiva, tálamo, cerebelo y ganglios basales (Brown y Staines, 2015). De esta forma, múltiples estudios basados en técnicas de

neuroimagen, han descrito la implicación de dicha área en la articulación de movimientos faciales, extremidades superiores e inferiores (Petrof, Viaene y Sherman, 2015).

Grafton, Woods, Mazziotta y Phelps (2015) examinaron mediante PET, la representación somatotópica de la corteza motora primaria de sujetos normales (n=12) mientras realizaban una tarea de seguimiento motor con el brazo, los dedos índice y pulgar y con la lengua. Los resultados mostraron que el aumento relativo de flujo sanguíneo, en comparación con sujetos control (n=15), podrían indicar la localización de cada tarea motora en un sitio predecible de la sección coronal que contiene la circunvolución precentral. En varias reproducciones del experimento, los autores observaron que, al menos dos focos de activación en la M1, eran susceptibles de ser discriminados con una confianza del 95% si estuvieran separados por 5.4mm. Estos resultados fueron similares a los reportados por otros estudios electrofisiológicos, los cuales han utilizado estimulación cortical directa (Jiang et al., 2014; Kunori, Kajiwara y Takashima, 2014; Meinzer et al., 2014; Zartl, Kapfer y Muellbacher, 2014).

No obstante, pese a este rol activo durante la ejecución motora de diferentes áreas corporales, Suzuki, Sugawara, Takagi y Higashi (2015) observaron en su estudio con potenciales evocados motores, que la actividad de la M1 no tiende a disminuir inmediatamente antes de un ejercicio de relajación muscular voluntaria en sujetos sanos (n=10), sino por el contrario, muestra cambios dinámicos en la excitabilidad asociados a un proceso cortical activo durante la realización del ejercicio. Resultados similares obtuvieron en su estudio Sugawara, Tanabe, Suzuki, Saitoh y Higashi (2015). Incluso, autores como Hari et al. (2014) identificaron la activación de M1 en los espectadores de movimientos intermitentes de las manos de otras personas.

### **Corteza premotora**

La investigación científica ha logrado determinar que la M1 adquiere un rol protagónico al constituir la región en donde los diseños de patrones de movimientos coordinados, se convierten en una ejecución motora propiamente dicha (Prudente et al., 2015). Esta programación de M1 se encuentra a cargo de la CPM (Nambu et al., 2015), ubicada en la parte anterior de la circunvolución precentral e interconectada con su homóloga contralateral, áreas motoras primarias, áreas premotoras laterales, cíngulo, corteza dorsolateral, cerebelo, ganglios basales y con áreas parietales de asociación sensorial (Abel, Buckley, Morton, Gabikian y Silbergeld, 2015). También se proyecta directamente al tallo cerebral y médula espinal para el control de músculos del tronco y extremidades proximales (Nakayama, Yokoyama y Hoshi, 2015). En esta misma línea, Tanji (2014) señala que en la CPM se observan dos áreas: la parte caudal con proyecciones directamente a M1 y a la médula espinal y, la parte rostral que recibe proyecciones de la CPF y el área motora cingulada.

Se ha descrito por tanto, que la experiencia acumulada a través del tiempo permite la creación de una serie de programas de actividad motora que se almacenan en esta región para luego ser traducidos en movimiento por medio de la activación de M1 (Morillon, Hackett, Kajikawa y Schroeder, 2015).

De esta forma, tiene un importante papel en la preparación, iniciación y monitoreo de los movimientos complejos (Cox et al., 2014), así, autores como Boenstrup, Feldheim, Heise, Gerloff y Hummel (2014) han observado que los movimientos sencillos como flexionar los dedos, activan áreas motoras y sensoriales primarias, no obstante, los movimientos más complejos de tipo secuencial, provocan la activación adicional de la misma, además, Bonini et al. (2014) detectaron que se encuentra asociada con la capacidad de evaluar los resultados de

las acciones ejecutadas, en términos de aciertos y errores, para adaptar y optimizar el comportamiento.

Spencer et al. (2015) utilizaron electrodos subdurales en la superficie medial de los hemisferios cerebrales de pacientes con epilepsia (n=13), observando que la estimulación eléctrica provocó movimientos complejos y sinérgicos que involucraban más de una articulación; en algunos casos, se evocó una sensación preliminar de "impulso" para realizar un movimiento o la anticipación de que un movimiento estaba a punto de producirse. La mayoría de las respuestas fueron contralaterales al hemisferio estimulado.

Así, son múltiples los estudios existentes que abordan diversos campos de acción de la CP. Carnevale, De Lafuente, Romo, Barak y Parga (2015) observaron que bajo una condición de incertidumbre, las áreas premotoras utilizan la información previa codificada, dando como resultado, un control flexible del criterio de respuesta que se debe seguir. Hartwigsen y Siebner (2015) determinaron que la CPM dorsal izquierda en conjunto con el giro supramarginal izquierdo, se encuentran implicados en una rápida reprogramación de la acción, ante situaciones imprevistas del medio. Hardwick et al. (2015) realizaron una caracterización de la conectividad funcional de la CPM en la cual determinaron que esta región mantiene una estrecha conexión funcional con las áreas que participan en las funciones visuomotoras y ejecutivas. Esto podría sugerir que dicha región actúa como una interfaz entre el control motor y la cognición (Lin et al., 2015).

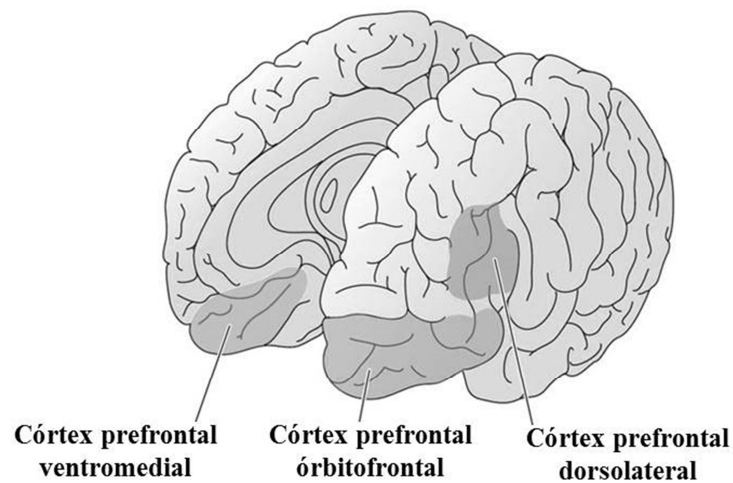
Un estudio llevado a cabo por Bonini, Maranesi, Livi, Fogassi y Rizzolatti (2014), logró demostrar, por medio de fMRI, que los monos macacos exhiben una activación del área premotora no solo ante la puesta en marcha de movimientos propios, sino también cuando se observa el movimiento de otros sujetos o su imposibilidad de realizarlo. Efectos similares se

han descrito en diversos estudios de neuronas espejo (Cattaneo, 2015; Maeda, Ishida, Nakajima, Inase y Murata, 2015; Maranesi, Livi y Bonini, 2015). Otros estudios como los de Hauk, Johnsrude y Pulvermüller (2014) han encontrado resultados similares al observar una activación funcional de la región premotora y M1 ante la lectura pasiva de verbos asociados con movimientos del rostro (lamer), del pie (patear) o del brazo (recoger).

Ni et al. (2015) describieron en su estudio, una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) de la conexión entre la CPM dorsal y la M1 ipsilateral en sujetos adultos mayores ( $n=15$ ) al compararlos con adultos jóvenes sanos ( $n=15$ ); concluyendo que dicha condición podría explicar, al menos en parte, el deterioro de las funciones motoras, tanto a nivel de ejecución, como de inhibición del acto motor, en el proceso de envejecimiento.

### **Corteza prefrontal**

Como se ha comentado en párrafos anteriores, la CPF es una de las tres divisiones del lóbulo frontal, siendo la más anterior y la que ocupa la mayor porción del mismo (Teneback et al., 2015). Se divide en tres regiones funcionalmente distintas: corteza dorsolateral (CDL), corteza ventromedial o paralímbica (CVM) y COF (Muhle-Karbe et al., 2015); se encuentra por delante del área precentral, incluyendo la mayoría de las circunvoluciones frontales superior, media e inferior, circunvoluciones orbitarias, la mayor parte de la circunvolución frontal medial y la mitad anterior de la circunvolución cingular (Snell, 2008) (ver Figura 2). Respecto a los territorios vasculares, la CDL está esencialmente irrigada por la arteria cerebral media, mientras que la COF y la CVM, por la arteria cerebral anterior (Motzkin et al., 2015).



**Figura 2. Divisiones de la corteza prefrontal (Kolb y Whishaw, 2006)**

Barbas (2015) plantea que esta región posee fuertes interconexiones recíprocas con múltiples estructuras corticales, con el tálamo, el hipotálamo y el cuerpo estriado, de igual forma, las fibras frontopontinas también conectan esa área con el cerebelo a través de los núcleos pontinos, mientras que las fibras comisurales del fórceps menor y de la rodilla del cuerpo calloso, unen estas áreas en ambos hemisferios (Griffin, 2015; Mohedano et al., 2015).

La CDL se asocia con las áreas de Brodmann 9, 10 y 46 (Valotassiou et al., 2015), corresponde a una región altamente especializada que puede ser dividida en una porción dorsal y otra anterior (Hussein, Johnston, Belbeck, Lomber y Everling, 2014), aunque algunos autores refieren también tres regiones en su topografía: superior, inferior y polo frontal (Jarbo y Verstynen, 2015).

Existe consenso en la literatura al asociar la CDL con procesos propiamente ejecutivos; así, diversos estudios la han asociado con tareas de atención selectiva (Clarke, Browning, Hammond, Notebaert y MacLeod, 2014), memoria de trabajo (Wang et al., 2015), seriación y secuenciación (Donahue y Lee, 2015), planificación de la conducta (Kaller et al., 2015), flexibilidad cognitiva (Dajani y Uddin, 2015), entre otros. De igual forma, múltiples estudios

han encontrado una fuerte asociación de esta corteza con procesos cognitivos de mayor complejidad, tales como tareas de metacognición (Doyle y Hourihan, 2015; Filevich, Dresler, Brick y Kühn, 2015; Paul et al., 2015).

Con respecto a la CVM, en la literatura científica no se aprecia un acuerdo universal de delimitación anatómica ni funcional, de esta forma, existen autores que la asocian con las áreas de Brodmann 10, 14, 25, 32 y algunas porciones de las áreas 11, 12 y 13 (Finger et al., 2014), otros en cambio, delimitan la región a las áreas 10, 11, 12 y 47 (Jeon y Friederici, 2015), lo cual se traduce en una utilización muy heterogénea de la misma, pues mientras en algunos estudios se hace alusión a esta área en términos de la zona superior de la COF medial (Metereau y Dreher, 2015), en otros, el concepto de CVM se utiliza para describir una región amplia en la zona inferior (ventral) y central (medial) de la CPF, en la cual, la COF constituye la parte más baja (Rolls, Joliot y Tzourio-Mazoyer, 2015).

La heterogeneidad del área sigue siendo evidente al explorar sus funciones, no obstante, tiende a existir más consenso en este ámbito que con respecto a su delimitación anatómica. Varios estudios describen que constituye la única área prefrontal que posee densas conexiones recíprocas con la amígdala (Hutcherson, Montaser-Kouhsari, Woodward y Rangel, 2015; Morriss, Christakou y Van Reekum, 2015; Motzkin, Philippi, Wolf, Baskaya y Koenigs, 2015), lo que implica una fuerte relación con el aprendizaje emocional, la modulación emocional de la memoria y el reconocimiento de expresiones emocionales (Levens et al., 2014). Autores como Studer, Manes, Humphreys, Robbins y Clark (2015), señalan que su ubicación en la CPF, le permite la modulación emocional de la actividad cognitiva, siendo así, un intermediario entre las estructuras responsables de la cognición y las que controlan las emociones.



Finalmente, en la parte más anterior de la CPF, se encuentra una importante y extensa superficie, correspondiente a la COF, localizada inmediatamente por encima de las órbitas oculares, hecho que explica su denominación (Rolls et al., 2015). Está constituida por cuatro surcos: olfatorio, medial, lateral y transversal, los cuales delimitan las tres circunvoluciones irregulares de dicha corteza: circunvolución recta, medial y lateral (Li et al., 2015) (ver Figura 3).

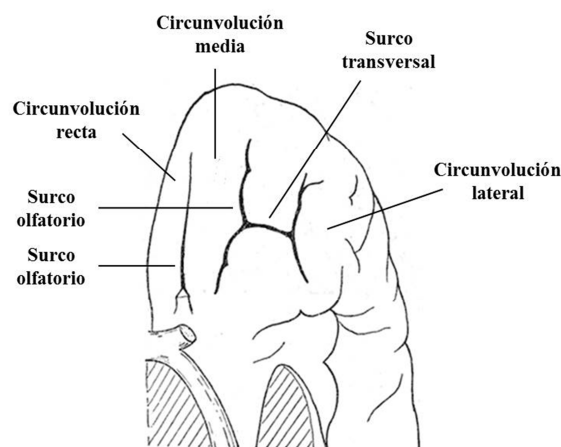


Figura 3. Surcos y circunvoluciones orbitales (Drake, Vogl y Mitchell, 2010)

Tradicionalmente, las áreas de Brodmann asociadas a la COF han sido la 10, 11 y 47, tal como se aprecia en la Figura 4 (Howard, Gottfried, Tobler y Kahnt, 2015).

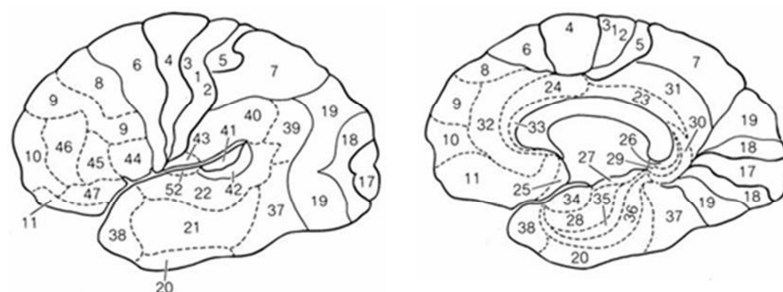
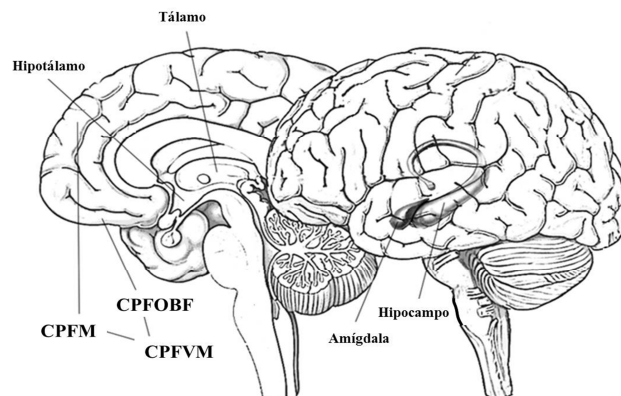


Figura 4. Áreas de Brodmann (Kolb y Whishaw, 2006)

No obstante, la literatura científica muestra una gran heterogeneidad al respecto; razón por la cual, se asumirá aquí, la clasificación propuesta por Zald y Rauch (2006), existiendo común acuerdo en cuanto a que constituye una de las que mejor representa a la COF (Rolls et al., 2015). Según estos autores, comprende las áreas 10 y 11 en la zona frontal anterior, 13 y 14 en la zona medial y las áreas 47 y 12 en la zona lateral, razón por la cual se considera anatómicamente sinónimo de la CPF ventromedial (Walton, Chau y Kennerley, 2015) (ver Figura 5)



**Figura 5. Corteza prefrontal ventromedial (Carretié, López y Albert, 2010)**

**Nota: CPFM:** Corteza prefrontal medial; **CPFOBF:** Corteza prefrontal orbitofrontal;  
**CPFVVM:** Corteza prefrontal ventromedial

La COF constituye una región de gran conectividad, así, se han logrado demostrar múltiples conexiones de la misma con su homóloga contralateral y con diversas porciones de la CPF también contralateral (Milardi et al., 2015), de igual forma, aunque en menor proporción, con un porcentaje muy significativo de las áreas corticales con las que establece conexiones intrahemisféricas (Richmond, 2015). Varios autores han señalado que la mayoría de las conexiones corticales son bidireccionales (Cammoun et al., 2014).

Dentro del propio hemisferio, las conexiones que se establecen con áreas importantes de la CPF, también son muy numerosas (Clarke, Horst y Roberts, 2015), así como otras conexiones con el resto del lóbulo frontal, tales como las áreas motoras relacionadas con los movimientos de la cara y de las extremidades superiores (Borgomaneri, Gazzola y Avenanti, 2014).

Mediante el estudio llevado a cabo por Howard et al. (2015) se logró observar abundantes conexiones de la COF con la corteza límbica: corteza insular y témporopolar; en tanto Farovik et al. (2015) identificaron también asociaciones con la corteza cingular, retrosplenial, perirrinal, entorrinal y parahipocampal. De igual manera, Macoveanu et al. (2014) identificaron por medio de tractografía, que la COF sostiene conexiones indirectas con el hipocampo a través de las cortezas perirrinal, entorrinal y parahipocampal, aunque Garrido, Barnes, Kumaran, Maguire y Dolan (2015) describieron también, conexiones directas desde el hipocampo a la COF.

En su estudio, Van Wingerden, Van der Meij, Kalenscher, Maris y Pennartz (2014), identificaron que en el tercio anterior del hipocampo se encontraban aproximadamente el 70% de las neuronas marcadas después de inyecciones en la COF; mientras que el 20 % y el 10% se encontraron respectivamente en el tercio medio y posterior. Fera et al. (2014) han señalado que la diana de las proyecciones hipocampo-órbital, son el área 14, la parte orbitaria del área 10 y la parte medial del área 11, siendo precisamente el área 14, la principal diana de estas proyecciones.

Otros autores como Barrett y Simmons (2015) han descrito que, además de las conexiones con las cortezas sensitivas (olfatoria, visceral, gustativa, somatosensorial) que recibe la COF desde la corteza insular, existen otras asociaciones directas con varias áreas

sensitivas (gustativa primaria, corteza somatosensorial primaria ventral y las conexiones desde las cortezas auditivas en el lóbulo temporal). Trapp y Bar (2015), señalan que las cortezas visuales-temporales relacionadas con la ruta ventral, que contiene información relativa al objeto visto, son las que muestran mayor interconexión con la COF.

Con respecto a las conexiones subcorticales, la literatura describe ampliamente una relación muy estrecha de la COF con el núcleo dorsomedial talámico en su porción medial (Barlow et al., 2015; Mitchell, 2015; Parnaudeau et al., 2015), no obstante, autores como Timbie y Barbas (2015) han identificado conexiones bidireccionales con los núcleos de la línea media, núcleo anteromedial, anteroventral, ventral anterior, paracentral, central medial, parafascicular, pulvinar medial y supragenículado.

Bloem et al. (2014) han descrito conexiones extensas desde las estructuras colinérgicas del núcleo basal magnocelular de Meinert hasta la COF. Gold, Morey y McCarthy (2015), identificaron los núcleos amigdalinos basal, accesorio basal y lateral, como el origen de las proyecciones a esta corteza, principalmente los dos primeros. La COF está también recíprocamente conectada con el hipotálamo y claustró (Kullmann et al., 2014), y proyecta ampliamente a la porción ventromedial del caudado y putamen, y a los núcleos del puente (Levitt et al., 2014).

Los datos descritos hasta aquí, permiten observar que la COF posee diversas y complejas conexiones córtico-subcorticales que son, precisamente, las que han permitido referirse, en la literatura científica, a un circuito orbitofrontal (Krudop et al., 2015), el cual en resumen, inicia en la región orbitofrontal lateral, en las áreas 10 y 11 de Brodmann, luego se direcciona a la región ventromedial de la cabeza del núcleo caudado; posteriormente se proyecta al globo pálido *pars interna*, correspondiente a la región medial del área dorsomedial;

y a la sustancia negra *pars reticularis*, luego se dirige a los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo, para finalmente regresar a la COF lateral y completar así el circuito (Alkemade, Schnitzler y Forstmann, 2015; Rodríguez, Do-Monte, Tanimura, Quirk y Haber, 2015) (ver Figura 6).

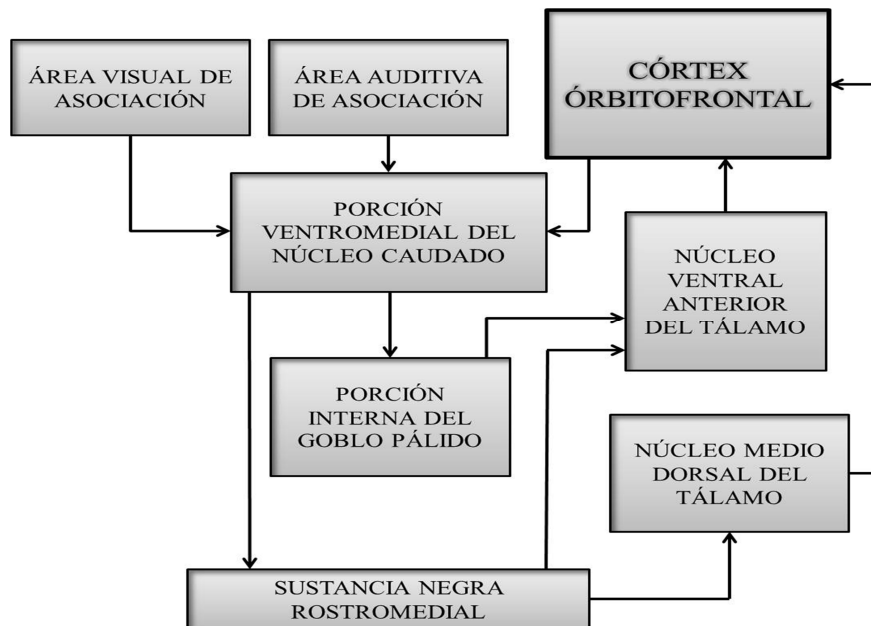


Figura 6. Circuito órbitofrontal (Restrepo et al., 2008)

Otros autores han descrito un circuito órbitofrontal medial, iniciando en el área 11 de Brodmann para luego pasar por el núcleo *acumbens*, el globo pálido *pars interna*, el núcleo dorsomedial del tálamo y regresando a la COF (Sierra et al., 2015).

## 2.2 Funciones

La literatura científica actual admite que la COF representa una de las regiones más heteromodales del cerebro humano, no obstante, existe un consenso generalizado al referirse al aspecto funcional de la misma, presentándose como el centro de integración de la información

de contenido emocional (Xia, Stolle, Gidengil y Fellows, 2015), con un importante papel en la integración sensorial, en el procesamiento del valor afectivo de los estímulos ambientales, en la toma de decisiones y formación de expectativas (Howard et al., 2015). Así, autores como Orsini, Trotta, Bizon y Setlow (2015) han afirmado que la COF humana exhibe un rol protagónico en la planificación de la conducta asociada a la recompensa y al castigo.

De esta forma, múltiples estudios han observado que la COF recibe aferencias de las áreas visual, olfativa, gustativa, táctil y somatosensorial, las cuales le otorgan la posibilidad de crear asociaciones estímulo-recompensa, con un rol protagónico en los procesos de aprendizaje asociativo (Bissonette et al., 2015; Chau et al., 2015; Stalnaker, Cooch y Schoenbaum, 2015). Estas afirmaciones se encuentran respaldadas mediante una gran diversidad de investigaciones realizadas tanto en animales como en seres humanos.

Con respecto a la toma de decisiones, es claro que el ser humano se enfrenta a diario con un entorno sumamente cambiante, el cual exige determinar la alternativa más adecuada para satisfacer las demandas del mismo (Nyhus y Badre, 2015). De forma particular, la capacidad de tomar decisiones frente a cambios bruscos del entorno, representa una función cerebral muy evolucionada, pues se convierte en un reto para la supervivencia de la especie (Domenech y Koechlin, 2015).

En definitiva, tal como lo señalan LeBlanc, McConnell y Monteiro (2014), la toma de decisiones es una de las funciones mejor reseñadas en la literatura científica cuando se intenta aludir a la COF; implica una serie de mecanismos cognitivos que van desde la atención que se le brinda a la tarea en marcha, hasta la rememoración de experiencias previas que permitan reproducir un patrón conocido de respuesta, tomando en cuenta las posibles consecuencias que se generan a partir de la elección (Gu y FitzGerald, 2014).

No obstante, pese a que son varios los procesos cognitivos implicados (Trotzke, Starcke, Pedersen, Müller y Brand, 2015), en la actualidad, una vasta y creciente investigación científica, propone que la toma de decisiones, más allá de ser comprendida como una competencia racional, implica una serie de elementos emocionales producidos a partir de las experiencias previas en circunstancias similares y sus correspondientes consecuencias de refuerzo o castigo (Verweij, Senior, Domínguez y Turner, 2015).

En este contexto, la hipótesis del marcador somático, desarrollada por Damasio (1996), explica la forma en que las emociones juegan un papel crucial en la toma de decisiones (Bartol y Linqvist, 2015). Al respecto, Otto y Greenway (2015) proponen que un marcador somático debe ser entendido como un cambio corporal asociado a una reacción emocional positiva o negativa, que ejerce una influencia directa en las elecciones de un sujeto en un momento determinado.

Autores como Ma, Zang, Cheung y Chan (2015) y Olsen, Lugo y Sütterlin (2015), afirman que vislumbrar las recompensas o castigos de una acción, produce respuestas corporales de origen emocional que determinan el proceso de elección y que se generan a partir de las experiencias vividas previamente. Esta reacción emocional, por tanto, acaba convirtiéndose en un marcador somático que determina las elecciones futuras del individuo.

Son muchos los estudios que han relacionado los marcadores somáticos y la COF en la toma de decisiones. Eggen et al. (2014) se propusieron comparar los rendimientos de pacientes con daño en la CVM (n=19), sujetos lesionados en la CDL (n=21) y controles sanos (n=15) en una tarea de toma de decisiones. Los resultados determinaron que los pacientes CVM obtuvieron peores resultados y, por tanto, una mayor propensión a la toma de decisiones altamente riesgosas, en comparación con los sujetos CDL y controles, los cuales, de acuerdo a

los autores, se beneficiaron de los marcadores somáticos que guiaron su patrón de elección en el juego propuesto.

En la misma línea, Critchley (2015) observó en su estudio que la corteza cingulada anterior se encuentra implicada en la generación de cambios autonómicos, mientras que la ínsula y la COF muestran una particular especialización en la cartografía de las respuestas viscerales, hechos que ponen de manifiesto un proceso integral en la toma de decisiones pues, tal como lo propone la hipótesis del marcador somático, esa autoreferencia autonómica y visceral complementan los procesos cognitivos involucrados en una elección, determinando así las interacciones dinámicas con el medio que le rodea.

Varios estudios han identificado la respuesta galvánica o conductancia de la piel, como una excelente medida de activación/estimulación emocional ante una tarea de toma de decisiones, cuyo correlato neural responde a la corteza cingulada anterior, la ínsula y la COF (Kassam, 2015; Morales et al., 2015; Mussey, Travers, Klinger y Klinger, 2015; Phelps, Lempert y Sokol, 2014).

Por otro lado, Orsini et al. (2015) llevaron a cabo un estudio con ratas lesionadas a nivel de la amígdala basolateral (ABL) y la COF, observando su desempeño en la toma de decisiones frente a un riesgo de castigo explícito. Así, los animales se entrenaron para elegir entre dos palancas, una de ellas entregaba una pequeña recompensa segura, mientras que la otra entregaba una gran recompensa pero con el riesgo de recibir un castigo mediante choque eléctrico.

Los resultados mostraron que las lesiones en la ABL se asociaban con una mayor tendencia a elegir la recompensa grande a pesar del riesgo, en comparación con el rendimiento prelesión y los sujetos control; no obstante, cuando se equipararon las magnitudes de



recompensa, ambas lesiones y grupo control, cambiaron su elección a la recompensa segura, lo cual indicó que las lesiones no alteraban la sensibilidad al castigo.

En contraste con las lesiones ABL, las lesiones COF disminuyeron significativamente la asunción de riesgos en comparación con los controles, pero sin mostrar discriminación entre las diferentes magnitudes de recompensa.

Finalmente, ni los cambios de horario, ni la proporción de la recompensa, afectó el desempeño en la tarea, indicando que las alteraciones inducidas por lesión, no eran secundarias a los cambios en la motivación apetitiva de los animales. Los autores concluyen que estos hallazgos identifican funciones distintas para la ABL y la COF en la toma de decisiones bajo riesgo de castigo explícito.

Studer et al. (2015) compararon los rendimientos de pacientes con lesiones en la corteza parietal posterior (n=13), COF (n=13) y controles sanos (n=22) en una tarea de apuestas. Los resultados obtenidos evidenciaron que ambos grupos de lesión se vieron perjudicados en el procesamiento de la probabilidad de recompensa durante la elección, no obstante, este hecho correlacionó de forma significativa con los sujetos de lesión parietal, no así con los sujetos COF. Además, el grupo COF eligió apuestas más altas que los controles sanos en general, un efecto que se correlaciona con el volumen de la lesión medial. Ambos grupos de lesión ganaban menos puntos que los controles sanos.

Los grupos no difirieron en 2 tareas que evaluaron el razonamiento probabilístico fuera de un contexto de riesgo-recompensa. Se concluye que esos datos implican a ambas regiones en la elección sensible al riesgo, además de discriminar los roles diferenciados de cada una en el procesamiento de la probabilidad y en la tendencia al riesgo.

Resultados similares obtuvieron Clarke et al. (2015) al identificar que monos con inactivación GABAérgica de la CPF ventrolateral mostraron un efecto inmediato para la evitación del castigo, mientras que los monos con inactivación de la COF mostraron un retraso significativo, además, se observó que su expresión dependía de un circuito amígdala anterior-hipocampal. Los autores proponen que esos datos son el resultado de deficiencias en el control atencional y en la predicción del castigo respectivamente.

Autores como Jonker et al. (2015) han señalado en su estudio que, pese a los cambios en las manifestaciones conductuales, los sujetos con lesiones en la COF (n=37) continuaban obteniendo rendimientos cognitivos generales en pruebas neuropsicológicas estándar, sin diferencias significativas con respecto a los controles sanos (n=23), mientras tanto, las pruebas neuropsicológicas que se utilizaron para abordar la capacidad de revertir una respuesta aprendida por otra más adaptativa (aprendizaje de reversión), la toma de decisiones y la cognición social en los sujetos COF, mostraron peores rendimientos con respecto a los controles ( $p < 0,001$ ). Estos resultados han sido ampliamente documentados por múltiples ensayos clínicos en la literatura científica (Boschin, Piekema y Buckley, 2015; Burke et al., 2014; Mah, Arnold y Grafman, 2014).

Ackerman et al. (2015) valoraron los rendimientos de sujetos suicidas (n=14) y controles no suicidas (n=14) mediante la “Cambridge Gambling Task” y estudios de RM, con el objetivo de observar si el déficit en la toma de decisiones, influye en la vulnerabilidad de la conducta suicida. Los resultados mostraron que los sujetos suicidas evidenciaban un estilo de toma de decisiones con alta propensión al riesgo y a la conducta impulsiva en comparación con los controles, de manera que estaban más dispuestos a realizar elecciones desventajosas que ponían en peligro su banco de puntos, pese a que este hecho era demostrado en el tiempo.

Los datos de la neuroimagen evidenciaron alteraciones funcionales en regiones prefrontales, con mayor especificidad en la COF, correlacionando significativamente con los rendimientos en la tarea de Cambridge. Similares resultados se han obtenido en estudios con sujetos ludópatas (Krmptich et al., 2015; Tanabe et al., 2015; Wiehler y Peters, 2015), evidencia sistemática que otorga un importante rol a la COF en tareas de toma de decisiones, tal como se comentó en párrafos anteriores.

En la misma línea, Barrus, Hosking, Zeeb, Tremblay y Winstanley (2015) realizaron un metaanálisis de los datos de comportamiento de 211 roedores que realizaron una tarea de juego que mide la toma de decisiones impulsiva y la conducta impulsiva propiamente. Los análisis revelaron que la impulsividad motora correlacionaba positivamente con la dificultad para tomar decisiones bajo riesgo; los animales con conductas impulsivas tendían a ser más lentos al adoptar una estrategia de elección ventajosa y mucho más veloces para realizar una elección en los ensayos individuales.

De esta forma, se puede apreciar una variedad muy amplia de estudios que relacionan la toma de decisiones con la COF en diversas patologías. Ono et al. (2015) evaluaron las respuestas hemodinámicas de pacientes con trastorno afectivo bipolar (n=13) y controles sanos (n=15) durante la IGT y una tarea de fluencia verbal. Se observaron los cambios relativos en los niveles de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada (oxi-Hb y desoxi-Hb) en la región prefrontal.

Los pacientes obtuvieron peores rendimientos en la IGT en comparación con los controles ( $p < 0,05$ ); estos resultados correlacionaron positivamente con la disminución significativa de los niveles de oxi-Hb en la COF bilateral y en la CPF izquierda en comparación con los controles. Sin embargo, durante la tarea de fluidez verbal, los pacientes no mostraron

cambios significativos en los niveles de oxi-Hb en comparación con los sujetos control. Estos datos, concluyen los autores, evidencian una desactivación prefrontal en tareas de toma de decisiones que podría explicar los pobres resultados obtenidos en poblaciones clínicas.

Así, otros autores han establecido fuertes asociaciones entre alteraciones orbitofrontales y los rendimientos deteriorados en este tipo de tareas, al observar diversas patologías, tales como la esquizofrenia (Premkumar et al., 2015); EP (Castrियो et al., 2015), depresión (Alexopoulos et al., 2015), EA (Denburg y Hedgcock, 2015), esclerosis múltiple (Muhlert et al., 2015), psicopatía (Van Honk, Hermans, Putman, Montagne y Schutter, 2014), entre otros.

Toda esta investigación ha llevado a algunos investigadores a relacionar la COF con los procesos de memoria (Farovik et al., 2015; Wagers, Phillips y Wagers, 2014; Wilson, Takahashi, Schoenbaum y Niv, 2014), al constituir una región elemental en el ensamblaje y análisis de experiencias pasadas y presentes, incluyendo sus valoraciones afectivas y sociales (Gathmann et al., 2014), razón por la cual, autores como Jai y Frank (2015) han afirmado que dicha competencia se logra a través de formas complejas de memoria integrativa en la que se unen experiencias y objetivos personales con señales externas, para organizar así, la conducta más adecuada.

Al respecto, Warren, Jones, Duff y Tranel (2014) señalan que la extensa red neuronal del circuito orbitofrontal mediatiza esa función, pues para llevarla a cabo, la COF requiere estar ligada a estructuras responsables del procesamiento y consolidación de la memoria, como la parte medial del lóbulo temporal y el tálamo medial, así como a cortezas sensitivas, motoras y límbicas, además de estructuras subcorticales responsables de conductas emocionales y motivacionales (Gluth, Sommer, Rieskamp y Büchel, 2015).

Tal como se ha señalado, otra de las funciones identificadas en la COF, corresponde a la capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otras personas, a través de la atribución de estados mentales (Schurz et al., 2015); función que se contempla dentro de la denominada Teoría de la Mente (ToM) (Calarge, Andreasen y Leary, 2015).

La ToM ha sido descrita como una habilidad heterometacognitiva, tal como lo refiere Ondobaka, Kilner y Friston (2015), pues explica la forma en la que el sistema cognitivo de un sujeto llega a conocer los contenidos de otro sistema cognitivo diferente, es decir, de persona a persona (Schaafsma, Pfaff, Spunt y Adolphs, 2015). No obstante, el concepto es utilizado también para referirse a la capacidad de un sujeto de llevar a cabo un proceso de automonitoreo que permite comprender el propio comportamiento asociado a estados y procesos mentales (Feurer, Sassu, Cimeli y Roebbers, 2015; Petersen, Bates y Staples, 2015).

Schaafsma et al. (2015) señalaron que en los últimos años, los términos asociados a la ToM han sido muy variados, utilizándose diferentes denominaciones: cognición social (Green, Horan y Lee, 2015); mentalización (Køster, 2015); psicología intuitiva (Rueda, Fernández y Baron, 2015); conducta intencional (Henry et al., 2014), entre otros. No obstante, autores como Sharp y Vanwoerden (2014) la asocian con dos aspectos fundamentales, el primero de ellos se refiere a la percepción social, es decir, la evaluación inicial que se realiza de las intenciones de los demás al observar su comportamiento, a través, por ejemplo, de la mirada y el lenguaje corporal (Melloni, López e Ibañez, 2014); el segundo se asocia con el estilo atribucional, o sea, la forma en la que el sujeto explica la conducta de la otra persona (Berry, Bucci, Kinderman, Emsley y Corcoran, 2015).

Se ha observado que lesiones en la COF dificultan identificar las equivocaciones sociales o la situación adecuada según las reglas establecidas (Jonker et al., 2015; Mah et al.,

2014), esto por cuanto implica un deterioro de la habilidad para comprender y predecir la conducta de otras personas, sus conocimientos, sus intenciones y sus creencias (Buhle et al., 2014).

Sin embargo, varios autores proponen otras áreas y estructuras cerebrales que, en conjunto con la COF, procesan los aspectos de la cognición social. Meyer, Taylor y Lieberman (2015) basados en el modelo propuesto por Adolphs (ver Figura 7), identificaron algunas regiones del lóbulo temporal en asociación con la amígdala, la COF, cíngulo y la corteza somatosensorial derecha, así, una vez procesada la información, se envía a un sistema efector compuesto por las áreas motoras, los núcleos basales y el hipotálamo (Kuo y Nitsche, 2015) permitiendo la emisión de la conducta social.

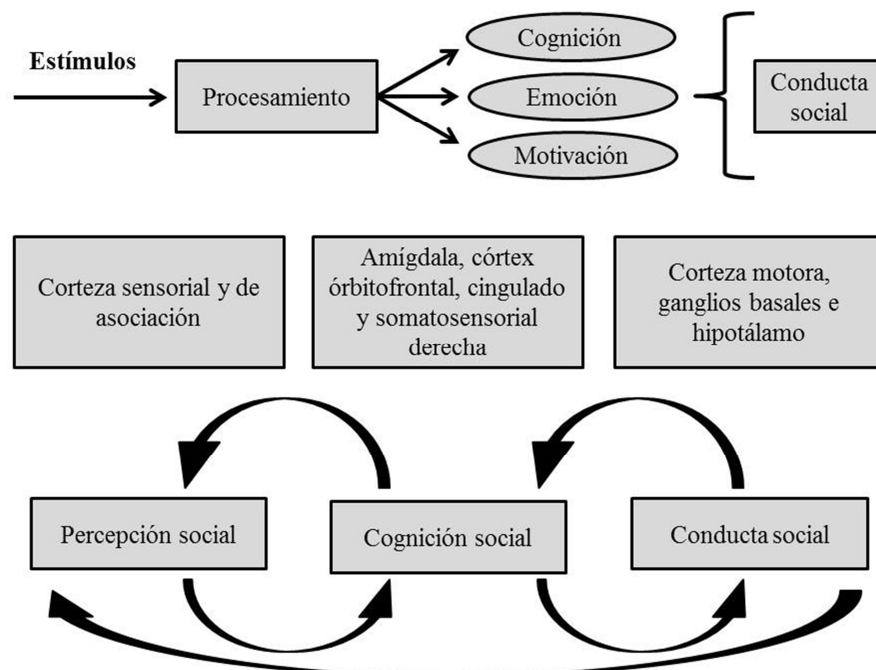


Figura 7. Modelo de cognición social (Adolphs, 2003)

Guevara et al. (2015) observaron los rendimientos de la ToM de pacientes con DFT variante conductual (n=28) y controles sanos (n=32), haciendo uso de una tarea de Faux Pas (FP) y RM con una técnica de VBM para examinar las relaciones entre la atrofia regional y el deterioro en dichos rendimientos. El análisis de los resultados indicó que la ejecución de tareas FP se mostró significativamente mermada en DFT, exhibiendo en las neuroimágenes una importante atrofia en varias de las áreas involucradas en la TOM, pero con especial énfasis en la COF.

Estos resultados se correlacionaron con la carga del cuidador medida a través de la Entrevista de Zarit, observándose una asociación negativa y, además, un aumento de la carga frente a una mayor atrofia en la CPM lateral izquierda, tradicionalmente asociada, en modelos animales, con la presencia de las neuronas espejo, posiblemente implicados en la empatía. Los autores concluyen que los déficits observados responden principalmente a lesiones orbitofrontales y que las alteraciones exhibidas por los pacientes, deterioran su interacción social básica con las personas de su entorno, razón por la cual, la carga del cuidador tiende a aumentar de forma considerable. Resultados similares obtuvieron Bertoux et al. (2015) quienes observaron mediante fMRI, que pacientes con DFT (n=22) exhibían un menor volumen de sustancia gris en la COF y CVM (áreas de Brodmann 10, 11 y 47) que se asociaba significativamente con las bajas puntuaciones de las tareas ToM.

Varios estudios han señalado que las habilidades socio-cognitivas son cruciales para las interacciones a nivel social, así, la literatura identifica la percepción emocional (PE) y la ToM como dos de las más importantes (Mitchell y Phillips, 2015). Autores como Redcay y Carlson (2015) han propuesto una clara diferenciación entre ambas, siendo la primera un proceso perceptivo de bajo nivel necesario para decodificar las señales afectivas, mientras que la ToM

se entiende en términos de un proceso cognitivo de alto nivel que implica la deducción del estado mental del otro y por tanto, de mayor complejidad (Himichi, Fujita y Nomura, 2015).

O'Brien (2015) basado en los modelos de procesamiento de la información, utilizó la fMRI para identificar los correlatos neuroanatómicos de sujetos sanos (n=115) frente a tareas de PE y ToM. Los resultados indicaron que en ambos tipos de tareas se evidenció una activación basal del hemisferio derecho, no obstante, mientras la ToM requería de redes témporo-cinguladas, la PE requería de regiones distintas vinculadas a la emoción evaluada; de esta forma, las regiones comunes a ambas tareas fueron la COF y algunas áreas del lóbulo temporal. Otros estudios ha obtenido resultados similares al respecto (Corradi-Dell'Acqua, Hofstetter y Vuilleumier, 2014; Shamay-Tsoory, Harari, Szepsenwol y Levkovitz, 2014).

Moreau et al. (2015) llevaron a cabo un estudio en el que evaluaron 20 pacientes con DCL comparándolos con 25 controles sanos, mediante dos tareas de ToM. La primera tarea fue un paradigma de la falsa creencia, y la segunda fue una tarea ecológica (interacción real) de comunicación referencial. Los resultados mostraron que los pacientes con DCL presentaban dificultades significativas para inferir creencias de otra persona acerca de la realidad y en la atribución de conocimientos en otras personas en una situación de interacción en la vida real. Se evidenció también que, las dificultades en ambas tareas eran más generalizadas en los sujetos DCL con alteraciones en varios dominios cognitivos, mientras que los sujetos con DCL de dominio único, presentaban dificultades solamente en la tarea de comunicación referencial. Estos resultados confirman estudios previos que señalan alteraciones significativas en sujetos con DCL en tareas de mentalización (Baglio et al., 2012; Gaudreau et al., 2013), convirtiéndose en un terreno fértil para el estudio de las fases tempranas de varios síndromes demenciales (Honan, McDonald, Gowland, Fisher y Randall, 2015).



De la misma forma en que se ha propuesto que los sujetos con lesiones orbitofrontales podrían rendir, sin mayores dificultades, en tareas cognitivas generales pero no así, en las que se relacionan con la toma de decisiones, varios autores han observado algo similar con respecto a las competencias básicas que se agrupan en torno a la ToM (Howard, Sanfey y Happé, 2015). No obstante, existen ensayos clínicos que difieren de este planteamiento, tal como el que llevaron a cabo Spikman, Timmerman, Milders, Veenstra y Van der Naalt (2014) en el que evaluaron pacientes con traumatismo craneoencefálico frontal de moderado a grave (n=28) mediante pruebas de cognición social (reconocimiento de emociones, ToM y empatía) y de cognición general (memoria, velocidad de procesamiento, atención y función ejecutiva), cuyos resultados mostraron que los pacientes obtuvieron peores resultados ( $p < 0,001$ ) que los controles sanos en todas las medidas, con un efecto de mayor tamaño para la prueba de reconocimiento de expresiones emocionales.

Los análisis de los datos no produjeron ninguna correlación significativa entre las pruebas de cognición social y no social. Los autores concluyen, sin embargo, que los peores resultados en las pruebas de cognición social no se debieron a deficiencias cognitivas generales, por lo que resulta fundamental la incorporación de este tipo de medidas en la práctica clínica.

Una de las pruebas que cuentan con un sólido respaldo en la literatura científica es el Test de Faux Pas o paso en falso, el cual, aunque fue diseñado originalmente para la evaluación de pacientes del espectro autista (Lever y Geurts, 2015; Thiébaud et al., 2015; Zalla, Miele, Leboyer y Metcalfe, 2015), resulta también eficaz para la valoración de la ToM en sujetos con lesiones orbitofrontales (Gallagher y Frith, 2014), quienes exhiben una dificultad importante en juzgar, de forma adecuada, cuándo ha sucedido un hecho socialmente inapropiado, pese a evidenciar una relativa conservación en sus habilidades comprensivas (Hynes et al., 2015).

Lee et al. (2015) examinaron la naturaleza de los procesos de mentalización mediante una tarea de paso en falso en una muestra de sujetos (n=56) que se agruparon en pacientes con lesiones frontales mediales (n=9), lesiones frontales laterales (n=12), lesiones no frontales (n=5) y controles sanos (n=30). Los resultados pusieron de manifiesto que los participantes con lesiones mediales obtuvieron un rendimiento significativamente inferior que el resto de participantes clínicos y controles, sobre todos los aspectos de la prueba, siendo el déficit más significativo, la comprensión de los estados mentales para luego inferir las intenciones del hablante.

No obstante, existen resultados heterogéneos en la literatura, pues algunos estudios señalan la necesidad de realizar una disociación entre los aspectos cognitivos y afectivos de la ToM, siendo que, los correlatos neurales podrían resultar diferentes (Dvash y Shamay-Tsoory, 2014). Shamay-Tsoory y Aharon-Peretz (2014) pusieron a prueba esta hipótesis, así, el rendimiento de pacientes con lesiones localizadas en la COF (n=25), se comparó con el de los pacientes con lesiones prefrontales dorsolaterales (n=20), lesiones mixtas (n=15), lesiones posteriores (n=18) y sujetos control sanos (n=20). Los resultados mostraron que si bien los controles cometieron menos errores en tareas ToM tanto afectivas como cognitivas, los pacientes COF se vieron afectados principalmente por tareas ToM afectivas, mientras que las disfunciones en tareas cognitivas se asociaron a grandes daños prefrontales, más allá de la COF.

Al respecto, se debe señalar que la mayoría de estos estudios apuntan claramente la necesidad de que investigaciones futuras involucren un mayor número de pacientes con localizaciones bien definidas en la COF (Takahashi et al., 2015), además de integrar pruebas neuropsicológicas específicas y medidas conductuales cuantitativas para entender mejor la

contribución de esta región cerebral a la cognición y el comportamiento (Schlaffke et al., 2015), con lo cual, el debate, pareciera quedar abierto.

Sin embargo, son muchos los autores y ensayos clínicos que identifican la percepción emocional como una competencia diferenciada de la ToM, refiriéndose a esta última solamente desde el plano cognitivo (Mitchell y Phillips, 2015; Yang, Rosenblau, Keifer y Pelphey, 2015). En este trabajo se adoptará dicha perspectiva, lo cual, pone de manifiesto, otra de las funciones importantes de la COF, es decir, el reconocimiento de emociones en expresiones faciales.

Las emociones faciales emocionales corresponden a una serie de cambios morfológicos transitorios en el aspecto general del rostro de un sujeto, implicando la activación de músculos específicos, principalmente en la zona de los ojos y la boca (Kayyal, Widen y Russell, 2015), de esta forma, los cambios producidos a nivel externo, podrían estar comunicando los estados emocionales internos, las intenciones y ciertos patrones de comportamiento (Cheung, Slotter y Gardner, 2015).

Autores como Kimura (2015) y Rodríguez, Tan y Verlegh (2015), coinciden en que las expresiones emocionales cumplen un papel fundamental en el acto comunicativo del emisor y en la comprensión del mensaje por parte del receptor, esto por cuanto reconocer claramente el estado emocional del otro, mediante su expresión facial, posibilita un constante proceso de retroalimentación que hace fluir, en términos positivos, la relación interpersonal (Jack, Garrod y Schyns, 2014).

La literatura destaca que en este proceso de reconocimiento facial emocional, se encuentran implicadas un gran número de estructuras y regiones cerebrales, dentro de las cuales, se han señalado ampliamente la corteza témporo-occipital, en especial el giro fusiforme,

las zonas orbitofrontales y parietal derecha, la amígdala y los ganglios basales (Maila de Castro et al., 2015; Modinos et al., 2015).

Knyazev, Slobodskoj-Plusnin y Bocharov (2015), plantean que el proceso de reconocimiento de emociones en el rostro de las personas implica tres mecanismos que se complementan entre sí; el primero de ellos se refiere a la percepción de las particularidades del rostro, lo cual permite asociarlo a una categoría predefinida que indica, entre otros, la edad y el género de sujeto observado (Peng, Wang, Long y Lu, 2015). El segundo implica un análisis detallado de los rasgos emocionales de dicho rostro, que por medio de los almacenes de memoria, son agrupados en una categoría específica, permitiendo denominar la emoción percibida (Parketny, Towler y Eimer, 2015), finalmente, se ha descrito un tercer mecanismo asociado a la representación mental, por medio de la CM, de las expresiones gestuales que permite reconocer con exactitud, el estado emocional que se cree correspondiente al observado (Braadbaart, De Grauw, Perrett, Waiter y Williams, 2014), así, el reconocimiento de la expresión facial emocional, podría representar el inicio de la respuesta empática (Cowan, Vanman y Nielsen, 2014).

En el año 1992, Ekman propuso una categorización de emociones básicas en el ser humano, las cuales no han perdido vigencia en la literatura neurocientífica actual (Dalili, Penton-Voak, Harmer y Munafó, 2015), utilizándose en la mayoría de estudios que abordan el reconocimiento de emociones en expresiones faciales, así, desde esa concepción, se diferencian seis expresiones básicas y universales: alegría, tristeza, miedo, enfado, asco y sorpresa; cada una de ellas caracterizada por movimientos musculares propios a nivel facial (Gil, Virgili-Gomá, García y Mason, 2015). No obstante, otros estudios han incluido en la identificación facial de emociones, diferentes tipos de expresiones como el dolor (Roy, Blais, Fiset, Rainville

y Gosselin, 2015); la vergüenza (Genova et al., 2015); la culpa (Stanković, Nešić, Obrenović, Stojanović y Milošević, 2015); la envidia (Jankowski y Takahashi, 2014), entre otros.

A pesar de la ontogenia, relativamente bien documentada, del reconocimiento de expresiones faciales en la infancia (Chronaki, Hadwin, Garner, Maurage y Sonuga-Barke, 2015), la comprensión del desarrollo de esta habilidad social crítica, durante toda la infancia y hasta la edad adulta, sigue siendo limitada (Widen, Pochedly y Russell, 2015). Al respecto, Rodger, Vizioli, Ouyang y Caldara (2015) caracterizaron en su estudio, el reconocimiento de las seis emociones básicas en tres grupos distintos: las expresiones que muestran una mejora pronunciada con la edad (asco, neutral y la ira); expresiones que muestran una mejora más gradual con la edad (tristeza y sorpresa); y las que se mantienen estables desde la primera infancia (felicidad y el miedo), lo que indica que la codificación de estas expresiones ya es posible alrededor de los 5 años de edad.

Por otra parte, Willis et al. (2015) realizaron un estudio con el objetivo de determinar si la estimulación anódica transcraneal de corriente directa en la región orbitofrontal de adultos sanos (n=20) mejoraba el rendimiento en una tarea de reconocimiento de expresiones faciales, en comparación con una condición simulada de la técnica. Con base en la propuesta de Ekman (1992), se solicitaba a los participantes etiquetar con el nombre correcto la emoción expresada en los rostros presentados, así como una tarea control de juicio social que comprendía las mismas expresiones.

Los resultados mostraron que la técnica de estimulación mejoraba significativamente y con especial énfasis al aplicarse en la COF derecha, el reconocimiento de las expresiones faciales, reflejado en una mayor eficiencia y velocidad de reconocimiento a través de las emociones, en relación con la condición simulada; mientras que no se evidenciaron efectos

importantes de la técnica en la tarea control. Los autores concluyen que los datos obtenidos podrían incentivar futuras investigaciones orientadas a examinar la eficacia del procedimiento como un medio para tratar el déficit de reconocimiento de la expresión facial, sobre todo en personas con daño o disfunción en la COF.

Willis, Palermo, McGrillen y Miller (2014) observaron el patrón de rendimiento de un grupo de pacientes con daño en la COF (n=22), sujetos con daño frontal no orbital (n=17) y sujetos controles sanos (n=15), mientras realizaban tareas de reconocimiento emocional de alta y baja intensidad. El estudio buscaba determinar si algunas tareas eran más sensibles que otras en la detección de los déficits orbitofrontales. Los resultados identificaron que el grupo de pacientes COF demostraron un deterioro ( $p < 0,001$ ) en el etiquetado de expresiones faciales negativas (ira, asco, miedo y tristeza) que se mostraron durante un tiempo corto (500 ms) en relación con los grupos de comparación. Cuando se mostraron las expresiones faciales durante un tiempo más prolongado (5000 ms), el rendimiento del grupo COF no difirió significativamente con respecto a los grupos de comparación.

El grupo de pacientes COF mostró mayor afectación al identificar expresiones emocionales negativas sutiles (baja intensidad), que cuando se trataba de emociones prototípicas de alta intensidad, con lo cual, se concluye que sólo ciertas tareas de reconocimiento de expresiones faciales parecen ser lo suficientemente sensibles como para detectar déficits en pacientes con daño en la COF.

Por su parte, Paradiso et al. (2015) identificaron los circuitos neuronales asociados con la evaluación de estímulos visuales de valencia emocional en individuos sanos (n=17) a los que se les mostraba tres conjuntos de imágenes emocionalmente cargadas con contenido agradable, desagradable y neutral, así, mientras los participantes observaban las imágenes, se midió el

flujo sanguíneo cerebral mediante PET. Los datos fueron analizados comparando la activación cerebral frente al conjunto de imágenes neutras y el conjunto de imágenes agradables y desagradables y entre estas dos últimas. Los resultados muestran hallazgos interesantes al identificar que, frente a estímulos agradables, se producía una activación de la CDL y la COF; con los estímulos desagradables se activaba la corteza medial frontal y, con los estímulos neutros, había una activación de la corteza cingulada, precunes y corteza visual.

También se observó una activación importante de la amígdala y la corteza visual ante estímulos desagradables, del cerebelo con estímulos agradables y, del núcleo accumbens, precuneus y corteza visual frente a la condición neutra. Se concluye, por tanto, que la observación y la asignación de valor emocional a los estímulos desagradables evidencian una activación en regiones límbicas subcorticales, mientras que la evaluación de los estímulos agradables, activa áreas límbicas corticales.

Estos resultados son consistentes con la literatura que identifica un sistema de reconocimiento del peligro con un correlato subcortical arcaico, mientras que las escenas placenteras o agradables en general, se procesan desde un sistema filogenéticamente más joven, asociado a la CPF (Kriegeskorte, Simmons, Bellgowan y Baker, 2015; Rodríguez, Tomé y Cunha, 2015; Tillfors et al., 2014).

Treeby, Prado, Rice y Crowe (2015) llevaron a cabo un interesante estudio en el cual se propusieron observar la asociación entre la propensión a la culpa / vergüenza y la capacidad de reconocimiento de emociones en la expresión facial: de esta forma, los participantes (n=363) completaron medidas de propensión a la vergüenza y a la culpa junto con una tarea de reconocimiento emocional (ira, tristeza, felicidad, miedo, asco y sorpresa). Los resultados señalaron que la propensión a la culpa fue consistentemente asociada de forma positiva con la

capacidad de reconocimiento de emociones faciales. Por el contrario, la propensión a la vergüenza no estaba relacionada con esta capacidad. Se concluye que la culpa y la empatía operan de forma sinérgica y también pueden ayudar a explicar la relación inversa entre la propensión a la culpa y la propensión a la conducta agresiva.

Otras líneas de investigación en el reconocimiento facial de emociones como función orbitofrontal y que aún se encuentran en discusión, corresponden al paralelismo entre el reconocimiento de la identidad facial y de la expresión emocional; así como también, la comparación de estas habilidades en rostros estáticos versus rostros en movimiento (Lander y Butcher, 2015), no obstante, existe un relativo consenso en la literatura al referirse a estos aspectos.

En cuanto a la identidad y la expresión facial, se puede observar que, a pesar de la evidencia sustancial que apoya la existencia de sistemas disociables, hay un número creciente de estudios que sugieren que el tratamiento de la identidad facial y la expresión emocional es interdependiente (Ricoz, Jack, Garrod, Schyns y Caldara, 2015). Estudios de neuroimagen han encontrado superposición en los patrones de activación cerebral durante las tareas de identificación y reconocimiento de la expresión facial (Adamaszek et al., 2015; Girges, Spencer y O'Brien, 2015; Wegrzyn et al., 2015) así, estos resultados convergentes sugieren un efecto de la expresión facial en el reconocimiento de la identidad.

Con respecto a la identificación de expresiones emocionales en movimiento, autores como Chiller-Glaus, Schwaninger, Hofer, Kleiner y Knappmeyer (2015); Rázuri et al. (2015); Xiao, Quinn, Liu, Ge, Pascalis y Lee (2015) y Zibrek, Hoyet, Ruhland y McDonnell (2015) sostienen que los rostros en movimiento permiten a los sujetos con alteraciones orbitofrontales, construir una mejor representación tridimensional de la cara y la cabeza; de igual forma, estas



personas pueden reconocer los patrones de movimiento característicos que se ejecutan para expresar la emoción final y, en tercer lugar, las señales sociales complementarias en el movimiento, tal es el caso de una conversación entre dos personas, facilitan el reconocimiento de la emoción en el rostro (Lodder, Scholte, Goossens, Engels y Verhagen, 2015).

De esta forma, la literatura reporta un creciente acervo de investigación empírica actual, que utiliza escenas sociales dinámicas para el estudio del reconocimiento de emociones faciales; así por ejemplo, Decety, Skelly, Yoder y Kiehl (2014) llevaron a cabo un estudio de fMRI con sujetos sociópatas encarcelados (n=80) y controles sanos (n=65), mientras observaban un video de las expresiones faciales de miedo, tristeza, felicidad y dolor en interacciones dinámicas entre dos o más personas.

Los resultados señalaron que, aquellos participantes que puntuaron alto en el nivel de sociopatía (evaluado mediante el “Hare Psychopathy Checklist-Revised), mostraron una reducción de la respuesta neuro-hemodinámica frente a las cuatro categorías de expresiones faciales en la red neural del procesamiento facial emocional, particularmente, la circunvolución frontal inferior y la COF. Los autores destacan que la COF y la CVM se mostraron significativamente menos activas en individuos con psicopatía durante la percepción de las cuatro expresiones emocionales. Resultados similares obtuvieron Goldberg, Christensen, Flash, Giese y Malach (2015), al observar el procesamiento cerebral de la información emocional relacionada con el lenguaje corporal.

Varios estudios han señalado que la exposición de emociones en expresiones faciales dinámicas, favorece un proceso de representación mental del movimiento en la CM que facilita el reconocimiento de la misma, además de lograr un menor tiempo de respuesta frente a la tarea

(Borgomaneri, Vitale, Gazzola y Avenanti, 2015; Fayolle y Droit-Volet, 2014; Martínez, Falvello, Aviezer y Todorov, 2015).

Baez et al. (2015) evaluaron los rendimientos de una muestra de sujetos con EH (n=18), familiares asintomáticos (n=19) y controles sanos (n=36) en dos tareas de reconocimiento de emociones faciales, una de ellas con imágenes estáticas y la otra mediante una interacción social; de igual forma, los participantes fueron evaluados mediante una tarea que buscaba determinar la actitud empática de los sujetos ante situaciones de la vida diaria. Los resultados mostraron que tanto los pacientes EH y familiares asintomáticos se vieron afectados en el reconocimiento de las emociones negativas de rostros estáticos, sin embargo, su rendimiento en el reconocimiento de emociones fue normal frente a las señales dinámicas en un contexto específico.

Los sujetos EH también mostraron alteraciones sutiles en la manifestación de empatía, correlacionando positivamente con el rendimiento en reconocimiento emocional. Los autores concluyen que las tareas más ecológicas facilitan el reconocimiento de las señales emocionales pues se presentan en el contexto en el que aparecen, además, señalan que la generación de una actitud empática podría obstaculizarse por la imposibilidad de reconocer la emoción que experimenta el otro.

Al respecto, Oliver et al. (2015) señalan que la empatía es un constructo multidimensional que incluye un aspecto cognitivo (capacidad de adoptar y comprender la perspectiva del otro) y un aspecto emocional (capacidad de compartir la experiencia emocional del otro). Völlm et al. (2014) identificaron que la empatía cognitiva, mayormente vinculada al concepto de mentalización (Sturm et al., 2015) y la empatía emocional están asociadas a redes neuronales que se superponen pero que responden a distintos circuitos cerebrales, no obstante,

la mayor parte de la literatura científica, admite que ambas modalidades poseen un correlato neuroanatómico en el cual, la COF juega un papel fundamental (Pernigo et al., 2015); así, autores como Decety (2015); Lamm, Silani y Singer (2015); Parkinson y Wheatley (2014) y Walter (2014) han obtenido resultados similares al señalar circuitos que conectan el tallo cerebral, la amígdala, ganglios basales, la corteza cingulada anterior, la ínsula y la COF.

Otra de las funciones que se asocian en la literatura a la COF es la inhibición de la conducta, conceptualizada por Henderson, Pine y Fox (2014) como la capacidad de un individuo para inhibir una manifestación conductual, o bien, un conjunto de conductas subsecuentes que previamente habían sido automatizadas o aprendidas, esto con el único fin de resolver la demanda de una tarea específica. No obstante, autores como Asselmann, Wittchen, Lieb, Höfler y Beesdo-Baum (2015) y Ilies, Judge y Wagner (2015), señalan que dicha capacidad de inhibición se asocia, no solo con el control de respuestas propiamente conductuales, sino también, con el ámbito afectivo y cognitivo.

Este hecho favorece un proceso de atención selectiva y concentración en un objetivo meta, obstaculizando todas aquellas señales o estímulos provenientes de otras fuentes de información, con lo cual, el sujeto logra evitar la distracción (Liu et al., 2014). Sin embargo, la inhibición de un patrón conductual dominante para dar paso a otro que no lo era, implica un mayor grado de complejidad pues requiere de un cambio del set cognitivo (Paulus, Backes, Sander, Weber y Von Gontard, 2015).

Rebetez, Rochat, Billieux, Gay y Van der Linden (2015) sostienen que la inhibición de la conducta puede verse afectada por dos tipos de interferencia; el primero de ellos se refiere a todos aquellos estímulos sensoriales que se presentan en el contexto inmediato del sujeto durante la ejecución de una conducta, mientras que el segundo, está asociado con tendencias

internas que pueden ser propias del sujeto o mediadas por un proceso de aprendizaje previo (Lustig y Jantz, 2015).

En su estudio, Potenza et al. (2014) utilizaron el paradigma de Stroop para poner a prueba la atención y la inhibición de la respuesta durante la presentación una tarea de interferencia en jugadores patológicos (n=22) y un grupo de controles sanos (n=24), mientras eran sometidos a fMRI. Los resultados permitieron apreciar que frente a la tarea de interferencia, los jugadores patológicos mostraban una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) de la actividad en la CVM izquierda en comparación con los sujetos de comparación. Ambos grupos mostraron cambios de actividad similares en varias regiones del cerebro, incluyendo la activación de la corteza cingulada dorsal anterior y la CDL, concluyendo que los jugadores patológicos comparten muchos correlatos neurales con sujetos sanos durante la ejecución de la tarea de Stroop, pero difieren en una región asociada a un pobre control de impulsos.

Mansouri, Buckley y Tanaka (2014) entrenaron un grupos de monos (n=17) para realizar una tarea en la que tenían que resolver el conflicto entre dos reglas de emisión de conducta. Los resultados obtenidos mostraban que las lesiones bilaterales en la COF correlacionaban positivamente con los bajos rendimientos en la tarea propuesta. Además, la adaptación del comportamiento, que normalmente es inducida por experimentar conflicto de forma reiterada, no se evidenció en los monos con lesión orbitofrontal, mientras que fue normal n los sujetos control (n=21). Una exploración de los procesos neuronales subyacentes, detectó que la actividad de las neuronas en la COF representaba el conflicto entre las opciones de comportamiento, independientemente de los otros aspectos de la tarea. Los autores indican que la COF juega un papel indispensable en el control ejecutivo de conflictos dependientes del comportamiento en curso.

Resultados similares fueron obtenidos por Silbersweig et al. (2014) al estudiar la actividad cerebral de una muestra de sujetos con trastorno borderline de la personalidad (n=16) y controles sanos (n=14) mientras realizaban una tarea lingüística emocional go / no-go. Los análisis confirmaron que en las condiciones asociadas a la inhibición del comportamiento, los pacientes mostraron una disminución relativa de la actividad prefrontal ventromedial (incluyendo COF medial y cingulada anterior) en comparación con los sujetos sanos. Así, los autores concluyen que existen sustratos neurales frontolímbicos específicos asociados con las características clínicas principales de descontrol emocional y conductual en el trastorno límite de la personalidad.

Banca et al. (2015) identificaron la conectividad de la COF y la CVM en sujetos con trastorno obsesivo compulsivo (n=15) y controles sanos (n=15) como las estructuras principales de los circuitos involucrados en la modulación de la compulsión en dicha patología. Estos hallazgos, sugieren los autores, son indicadores de un desequilibrio en los circuitos de inhibición de respuesta, lo que podría explicar el mecanismo de compulsividad subyacente a los sujetos con este diagnóstico (Evans, Lewis y Iobst, 2015).

Altshuler et al. (2015) observaron la actividad neuronal en el lóbulo frontal durante un episodio de manía en sujetos con trastorno afectivo bipolar (n=11) y controles sanos (n=13), utilizando fMRI para evaluar, en concreto, la activación de la COF lateral en actividades que requieren la inhibición de la respuesta (desempeño go / no go). Los datos funcionales revelaron una activación robusta de la COF derecha (área de Brodmann 47) en los sujetos control, pero no en los sujetos maníacos, así, el análisis de los datos demostró menor magnitud ( $p < 0,001$ ) en la intensidad de la señal en la COF lateral derecha, hipocampo derecho y corteza cingulada izquierda en pacientes con manía, al compararlos con los sujetos control.

Las conclusiones del estudio son muy claras al señalar que la manía se asocia con una atenuación significativa de la función orbitofrontal lateral derecha en relación con la tarea. Al igual que en otras patologías, los autores concluyen que esta falta de activación de una región del cerebro que normalmente está implicada en la supresión de las respuestas, podría explicar la desinhibición conductual documentada ampliamente en la literatura científica con respecto a la manía (Kim et al., 2015; López et al., 2015; Rygula et al., 2015).

Ragozzino (2014) identificó en un estudio con ratas, que la inactivación de la COF no perjudicó el aprendizaje inicial de pruebas de discriminación, pero sí implicó un deterioro en el aprendizaje inverso, debido a la perseverancia en el patrón de elección aprendido previamente.

De igual forma, la literatura científica respalda una importante asociación entre el comportamiento agresivo, suicida y violento, y la personalidad impulsiva con alteraciones en la inhibición de las respuestas (Nautiyal et al., 2015; Rosell y Siever, 2015). Horn, Dolan, Elliott, Deakin y Woodruff (2014) utilizaron fMRI de todo el cerebro para examinar los correlatos neurales de la inhibición de la respuesta en 19 sujetos normales, mientras realizan una tarea go / no go. La respuesta neural durante la inhibición de respuesta fue más prominente en la COF lateral derecha. Las respuestas también fueron vistas en la circunvolución temporal superior, la COF medial, giro cingulado y lóbulo parietal inferior, sobre todo en el lado derecho.

Los sujetos con mayores puntuaciones en las escalas de impulsividad y que cometieron más errores, tuvieron una mayor activación de las áreas paralímbicas durante la inhibición de la respuesta, mientras que los individuos menos impulsivos y aquellos con menos errores, activaban áreas de asociación de orden superior. La fuerte asociación entre la activación orbital posterior y la puntuación de la escala de impulsividad de Eysenck, sugiere que era necesaria

una mayor participación de la COF derecha para mantener la inhibición de la conducta en los individuos impulsivos.

De esta forma, en estrecha relación con el control inhibitorio de la conducta, se puede apreciar que otra de las funciones asociadas a la COF, con amplio respaldo en múltiples ensayos clínicos, es la regulación y el control del comportamiento (Jonker et al., 2015). Desde 1948, Harlow describió el caso de Phineas Gage, un caso histórico identificado en la literatura por representar el comienzo del estudio de la base biológica del comportamiento humano (De Schotten et al., 2015).

La investigación detallada del mismo ha permitido identificar, con total claridad, la zona lesionada exactamente en la superficie ventral e interior de la CPF en ambos hemisferios, especialmente la región orbital o ventromedial del lóbulo frontal (Damasio, 1996), lesiones que se tradujeron en serias dificultades para planificar el futuro, para actuar según las normas sociales que previamente había aprendido y para decidir sobre el plan de acción más ventajoso para él (Cummings, 2015).

En esta misma línea, la literatura actual reporta numerosos estudios con individuos lesionados a nivel de la COF en los cuales se ha observado, en términos generales, un cambio en la personalidad, en el juicio ético y en la conducta social (Carter, Ryan, Pelt y Mout, 2015; Payer et al., 2015; Petrovic et al., 2015), pese a que se evidencie un adecuado conocimiento de las normas sociales (Decety, 2015) y que incluso, no se detecten alteraciones cognitivas en las áreas básicas de lenguaje, memoria, praxias, gnosias, orientación y coeficiente intelectual (Dickerson, 2015; Van der Cruyssen, Heleven, Ma, Vandekerckhove y Van Overwalle, 2015).

De acuerdo a Cherubino, Maglione, Trettel, Vecchiato y Babiloni (2015), la implicación de la COF en la regulación y control del comportamiento lleva implícito el control inhibitorio

que debe ejercer un sujeto en determinado momento para poder adaptarse a las convenciones sociales, es por esto que, algunos autores, han descrito ese entramado de alteraciones orbitofrontales como pseudopsicopatía o psicopatía adquirida (Mokros et al., 2015), pues se fundamenta en un incumplimiento de las normas socialmente aceptadas, en detrimento de los derechos de las demás personas (Poppa y Bechara, 2015), siendo comunes la impulsividad, agresividad verbal o física, conducta sexual inadecuada y carencia de sentimientos de culpa (Nentjes, Bernstein, Arntz, Van Breukelen y Slaats, 2015).

Estos planteamientos, tal como lo señala Nickerson (2014), se asocian con un déficit importante en las habilidades sociales de los pacientes con lesiones orbitofrontales; dichas habilidades constituyen repertorios de conducta que un sujeto expresa en su vida diaria y que le permiten sostener relaciones interpersonales basadas en un patrón de asertividad generalizado (Hughes y Zaki, 2015); así, las mismas se aprenden a lo largo de la vida, mediante la combinación del desarrollo de la persona y el proceso de aprendizaje (Sharan y Good, 2014).

Gregg et al. (2014) estudiaron los cambios de comportamiento en un grupo de pacientes con tumor cerebral prefrontal (n=28) y tumor no prefrontal (n=27). Tanto los pacientes como los familiares (n=25), valoraron los niveles de apatía, desinhibición y la disfunción ejecutiva mediante la “Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe)”. Los resultados del estudio señalaron que los pacientes con tumores prefrontales obtuvieron un puntaje significativamente mayor que los pacientes con tumores no frontales en todos los comportamientos evaluados, siendo la desinhibición la más representativa.

Los puntajes de los familiares de pacientes con tumores prefrontales fueron significativamente más altos que los de los familiares de los pacientes con tumores no frontales, especialmente para la apatía, no obstante, se obtuvieron niveles significativos en apatía y



disfunción ejecutiva en al menos 40% de los pacientes y familiares, independientemente de la localización del tumor.

Un metaanálisis llevado a cabo por Brower y Price (2014) logró determinar una importante relación entre la disfunción del lóbulo frontal y el comportamiento violento y criminal; se observó así, que las lesiones orbitofrontales focales se asociaron sistemáticamente con el aumento de la agresión y que los déficits en la función ejecutiva podían aumentar la probabilidad de una futura manifestación agresiva, pero ningún estudio demostró, de forma fiable, un patrón característico de la disfunción frontal como predictivo de un crimen violento. Los autores concluyen que la evidencia es significativa para establecer una asociación entre el daño prefrontal focal y un subtipo impulsivo de la conducta agresiva.

Peters et al. (2015) observaron la relación entre el metabolismo cerebral y la presencia de un comportamiento apático o desinhibido. Los datos de actividad metabólica y de comportamiento se recogieron en 41 pacientes con DFT variante frontal. Los resultados obtenidos por medio de PET mostraron un deterioro significativo de la actividad metabólica en la corteza cingulada anterior, CVM, COF, CDL y la ínsula anterior izquierda en sujetos con DFT, al ser comparados con los controles sanos (n=37).

Se observó también, una correlación entre las puntuaciones de desinhibición en el NPI y la COF posterior; por su parte, la comparación de la actividad cerebral entre pacientes DFT apáticos y no apáticos también reveló una participación específica de dicha corteza en sujetos apáticos. Se concluye que la principal deficiencia metabólica cerebral en pacientes con DFT afecta las áreas especializadas en la evaluación emocional, por tanto, la disminución de la actividad orbitofrontal está relacionada con síntomas conductuales de desinhibición y apatía.

Investigaciones anteriores han sugerido que las anomalías estructurales y funcionales dentro de la amígdala y la COF contribuyen a la fisiopatología de los trastornos de conducta (Bryden y Roesch, 2015; Eden et al., 2015; Orsini et al., 2015; Sladky et al., 2015). Así por ejemplo, Passamonti et al. (2014) investigaron la integridad de las vías de sustancia blanca que conectan estas dos regiones en adolescentes varones con trastorno de conducta de inicio en la infancia (n=42) en comparación con controles sanos (n=38), utilizando imágenes por tensor de difusión (anisotropía fraccional y tractografía). Los análisis de tractografía, mostraron que los valores de anisotropía fraccional en el fascículo uncinado (que conecta la amígdala y la COF) se incrementaron de manera anormal en individuos con trastorno de conducta, en comparación con los sujetos control.

Estos resultados contrastaron con el fascículo fronto-occipital inferior, que no mostró diferencias significativas entre los grupos. Los autores concluyeron que los datos obtenidos proporcionan evidencia de que el trastorno de conducta se asocia con anomalías microestructurales en la sustancia blanca del tracto anatómico que conecta la amígdala y la COF, asociado a la maduración anormal de dichas vías que son fundamentales en la regulación de la conducta emocional.

Otras investigaciones han obtenido resultados similares en sujetos con lesión orbitofrontal, otorgando un papel importante a la amígdala en la desregulación de la conducta exhibida por los mismos (Janak y Tye, 2015; Timbie y Barbas, 2015), no obstante, autores como Beyer, Münte, Wiechert, Heldmann y Krämer (2014) han argumentado en contra de dicha relación.

Un interesante estudio llevado a cabo por Postraca, Guald, Tell, Jarge y Grafman (2015) planteó la hipótesis de que la evocación imaginada de escenarios que implican un

comportamiento agresivo, estaría asociado con una modulación de la actividad funcional en la corteza frontal humana; así, observaron el flujo sanguíneo cerebral regional mediante PET y medidas psicofisiológicas de la capacidad de respuesta emocional de 15 sujetos sanos, mientras imaginaban una escena con cuatro variaciones que implican un comportamiento emocionalmente neutro y un comportamiento agresivo. En comparación con la escena neutra, las escenas imaginadas que implicaban un comportamiento agresivo, se asociaron con una importante activación cerebral en la CVM, por lo que se concluye que los datos representan una demostración funcional in vivo de la participación de la COF en la expresión de la conducta agresiva en sujetos sanos, lo cual es consistente con la hipótesis de que una alteración funcional de esta región cortical, puede estar presente en individuos con comportamiento agresivo patológico (Aaronson y Lloyd, 2015).

En resumen, la literatura científica ha permitido establecer cierto grado de especificidad funcional con respecto a la COF, reportado dentro de sus principales funciones la toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo, atribución de estados mentales y emocionales en uno mismo y en los otros (ToM), reconocimiento de emociones en expresiones faciales y en situaciones sociales, control inhibitorio y regulación del comportamiento (Alcaraz et al., 2015; Jo, Kim, Lee y Jung, 2014; Lak y Stauffer, 2015).

**CAPÍTULO 3.**  
**CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL Y DEMENCIA TIPO**  
**ALZHEIMER**

## **CAPÍTULO 3. CÓRTEX ÓRBITOFRONTAL Y DEMENCIA TIPO ALZHEIMER**

<b>3.1</b>	Patología .....	167
<b>3.2</b>	Funciones orbitofrontales y Demencia tipo Alzheimer .....	173

### **3. Córtex orbitofrontal y Demencia tipo Alzheimer**

#### **3.1 Patología**

En el capítulo anterior se pudo apreciar que la COF es una porción de la gran región prefrontal, la cual se encuentra enlazada con las FE, tal como lo han demostrado múltiples estudios de lesiones (Chan et al., 2015; Cristofori et al., 2015; Deziel, Ryan y Tasker, 2015), y las asociaciones entre el volumen de esa porción y el funcionamiento ejecutivo (Di, Rypma y Biswal, 2014; Smolker et al., 2014).

Yuan y Raz (2014) llevaron a cabo un metaanálisis que tuvo como objetivo investigar la relación entre el volumen de la CPF (31 muestras) y el espesor cortical (10 muestras) con los rendimientos ejecutivos en adultos sanos (n=3272). El análisis de los datos encontró que el mayor volumen y grosor de la CPF se asoció con un mejor desempeño ejecutivo y, además, las asociaciones entre función ejecutiva y volumen prefrontal fueron más significativas frente a una mayor variación en la edad de la muestra.

Estos resultados son coincidentes con la literatura actual que identifica la CPF como el área que presenta mayor pérdida de volumen a medida que transcurre el proceso de envejecimiento, de forma que, el deterioro de las FE en la persona adulta mayor se ha relacionado con esta atrofia, sin patología neurológica asociada (Castonguay, Lussier, Bugajska, Lord y Bherer, 2015; Faria, Alves y Charchat, 2015; Keller et al., 2015).

Al respecto, Nahum (2014) analizó la asociación entre el desempeño en pruebas ejecutivas y el volumen de la CPF en pacientes mayores sin deterioro cognitivo (n=10) y en pacientes con EA (n=10) mediante RM. Los resultados indicaron que los pacientes sin deterioro cognitivo exhibían un volumen promedio de 69.38cm<sup>3</sup> con una media de puntuación en la batería de evaluación frontal de 15.4 puntos; mientras que el grupo con EA mostró un volumen

promedio de  $55.77\text{cm}^3$  con una media de puntuación de 10.1 puntos. Se obtuvo una correlación negativa entre el volumen de la CPF y los rendimientos ejecutivos en pacientes sin deterioro; mientras que esta misma correlación fue positiva en los pacientes EA, que obtuvieron los menores volúmenes cerebrales y los peores rendimientos ejecutivos, en comparación con el otro grupo.

Con respecto a la EA, los estudios longitudinales de RM, representan una estrategia bastante confiable para detectar cambios en el cerebro de los pacientes a lo largo del curso de la enfermedad (Tambasco et al., 2015). Weiler et al. (2015) investigaron la evolución de la atrofia en sustancia gris y sustancia blanca en pacientes con EA (n=14) y controles sanos (n=37) mediante fMRI y PL, observando su condición al inicio del estudio y  $16 \pm 3$  meses después.

Los resultados señalaron que, inicialmente, los pacientes mostraban atrofia cortical en las regiones temporales y parietales mediales, así como un patrón generalizado de daños en la sustancia blanca implicada en el cuerpo caloso, cíngulo y tractos ténporo-occipitales, parietales y frontales. Durante el seguimiento, los pacientes con EA mostraron una atrofia más generalizada de la sustancia gris, mientras que el volumen total de sustancia blanca no cambió. La pérdida de tejido en sustancia gris se detectó ahora en las regiones frontal, temporal y parietal. Además, los pacientes con EA mostraron un aumento paulatino de atrofia bilateral, en tanto los pacientes con mayor tau total en LCR, mostraron una mayor pérdida de la integridad en sustancia blanca durante el seguimiento.

La literatura muestra consenso al identificar a la corteza entorrinal lateral y al hipocampo (primer bloque) como las regiones de inicio de la EA (Sepulcre, Johnson y Sperling, 2014), que luego se propaga a otras áreas de la corteza cerebral tales como la corteza parietal y frontal (segundo bloque) (Khan et al., 2014). Al respecto, Mallio et al. (2015)

observaron la evolución del patrón de conectividad en sujetos con DCL amnésico (n=14), EA leve (n=13), EA moderada (n=15) y controles sanos (n=15). Los resultados indicaron que para el grupo de pacientes DCL amnésico, solo el 5,3% del primer bloque y el 2,9% del segundo, exhibieron conexiones afectadas. No obstante para la EA leve se evidenció una interrupción del 20% en el primer bloque ( $p<0,001$ ) y del 10,3% en el segundo ( $p<0,001$ ). Por su parte, en sujetos EA moderada, se observó un efecto más fuerte, con un 38,0% de conexiones en el primer bloque ( $p<0,001$ ) y un 17,9% de las conexiones en el segundo bloque ( $p<0,001$ ).

Estos resultados apoyan la hipótesis de propagación transneuronal en la EA (Agosta, Weiler y Filippi, 2015; DiBattista, Stevens, Rebeck y Green, 2014) evidenciando a la vez, que las regiones prefrontales y, particularmente la COF, podrían mostrar las características histológicas propias de la enfermedad, hasta en etapas avanzadas de la misma (Harada et al., 2015), a excepción de lo que se ha reportado en la EA variante frontal (Woodward, Rowe, Jones, Villemagne y Varos, 2015).

Estudios previos como el llevado a cabo por McEvoy et al. (2009) han reportado atrofia en el hipocampo y el córtex entorrinal de forma más significativa y también en el córtex temporal medial y superior, córtex cingulado, córtex orbital medial y córtex orbital lateral (el de menor significación) en todos los pacientes con EA (n=84) en comparación con sujetos control (n=135). Walhovd et al. (2010) combinando RM, PET y biomarcadores en LCR, señalaron que el córtex orbitofrontal estaba más preservado en comparación con el hipocampo en sujetos con EA inicial (n=47). Los resultados del estudio de Chetelat et al. (2010) confirmaron que en el proceso de la enfermedad, la atrofia del hipocampo se inicia muy temprano y las áreas orbitofrontales aparecen más preservadas. Así, se logra apreciar en estas investigaciones, que si bien se correlacionó las placas neuríticas con la gravedad de la



demencia, algunos autores han apoyado, en los últimos años, que donde hay significativamente menor cantidad de ellas es en el córtex orbitofrontal.

No obstante, se han reportado estudios de PET con pacientes EA en los cuales, a pesar de no poseer carga amiloide local, las regiones cerebrales muestran un hipometabolismo prominente por la acumulación amiloide en áreas remotas que están conectadas funcionalmente, tal es el caso de la región tétoro-parietal bilateral y la región prefrontal, planteamiento que apoya, nuevamente, la perspectiva de una degeneración en red (Ishibashi, Ishiwata, Toyohara, Murayama y Ishii, 2014; Klupp et al., 2015).

Okamura et al. (2014) estudiaron una muestra de pacientes (n=56) mediante RM en 3D y PET con trazadores 18F-THK5105 y 11C-Pittsburgh compuesto B. Los resultados mostraron un número significativamente mayor de retención 18F-THK5105 en las cortezas temporal, parietal, cingulada posterior, frontal y temporal mesial de los pacientes con EA (n=28), en comparación con los controles sanos (n=28). En pacientes con EA, la corteza temporal inferior, que es una zona reconocida por contener altas densidades de ovillos neurofibrilares en el cerebro de estos pacientes (Brettschneider, Del Tredici, Lee y Trojanowski, 2015), mostró una prominente retención de 18F-THK5105. De esta forma, en comparación con la alta frecuencia (100%) de retención de 18F-THK5105 en la corteza temporal de los pacientes EA, la retención en regiones prefrontales de 18F-THK5105 fue menos frecuente (37,5%) y sólo se observó en casos con enfermedad de moderada a severa.

Por el contrario, la retención 11C-Pittsburgh compuesto B fue mayor en la corteza cingulada posterior, seguido por la CPF ventrolateral, corteza cingulada anterior y la corteza temporal superior, mientras que no se correlacionó con la retención de 18F-THK5105 en el

neocórtex. En los sujetos control, la retención 18F-THK5105 fue 10% mayor en la corteza temporal mesial que en la neocorteza.

Cabe destacar que, a diferencia de 11C-Pittsburgh compuesto B, la retención 18F-THK5105 se correlacionó significativamente con los parámetros cognitivos del hipocampo y los volúmenes de sustancia gris de todo el cerebro, lo cual fue consistente con los hallazgos de estudios anteriores post-mortem que muestran correlaciones significativas entre la densidad de ovillos neurofibrilares y la gravedad de la demencia o pérdida neuronal (Matsumura et al., 2014), motivo por el cual, los autores la señalan como la mejor técnica aplicable a la evaluación longitudinal de la deposición de tau en la EA.

No obstante, la literatura carece de un sustento empírico que logre describir con detalle, un patrón de afectación patológico en el circuito orbitofrontal con respecto al curso evolutivo de la EA, de esta forma, se logra apreciar solamente un acuerdo en cuanto a la atrofia de la COF expresada mediante el aumento en la concentración de beta-amiloide y proteína tau (Carvalho, Correia, Perry, Castellani y Moreira, 2015; Gouras, Olsson y Hansson, 2015; Nisbet, Polanco, Ittner y Götz, 2015), una disminución del volumen prefrontal (Steketee et al., 2015; Yener et al., 2015), disminución del grosor cortical (Lerch et al., 2015) y daños significativos a nivel de la sustancia blanca y sustancia gris (Agosta et al., 2015; Ouyang et al., 2015), reportados en su máxima expresión en etapas intermedias o avanzadas de la enfermedad (Gauthier et al., 2015; Peters et al., 2015).

Así, algunos estudios actuales basados en diagnóstico diferencial, sobre todo con la DFT, han arrojado alguna luz al respecto. Hornberger et al. (2015), por ejemplo, investigaron si la FE en conjunto con la atrofia de la CPF, discrimina la DFT variante conductual (n=28) y la EA (n=25) en una muestra de 53 pacientes. Los resultados señalan que EA y DFT eran

distinguibles en un 89,5% de acuerdo al rendimiento de los sujetos en 3 tareas ejecutivas: el test de Hayling, dígitos en regresión y fluidez verbal. Del mismo modo, los datos de la fMRI mostraron que las regiones de la COF y CDL lograron distinguir también a ambos grupos de pacientes, con una activación significativamente disminuida en DFT con respecto a EA.

Con mayor especificidad, los datos sugieren que la puntuación de errores en el test de Hayling junto con la atrofia observada en la COF, mostraban que el 92% de los pacientes podían ser clasificados correctamente en el grupo DFT. Los autores concluyen que estos parámetros de evaluación, constituyen una importante herramienta de diagnóstico para diferenciar la DFT y la EA.

Bertoux et al. (2015) describieron una atrofia significativa en las regiones de la CVM en pacientes con DFT (n=23), mientras que en pacientes EA (n=29) se observó poca atrofia fronto-estriatal, a pesar de evidenciar una degeneración de la CDL posterior. Frings et al. (2014) al comparar pacientes con DFT (n=15), EA (n=14) y controles sanos (n=10) observaron una marcada disminución anual del volumen de sustancia blanca en DFT y EA en comparación con los controles, así como una disminución del volumen de la sustancia gris en la circunvolución orbitofrontal lateral que caracterizó a los sujetos DFT, diferenciándolos de los EA y controles; se concluye que una mayor reducción de sustancia gris orbitofrontal y sustancia blanca en regiones temporales, después de 12 meses de seguimiento, es indicativo de DFT, afirmación que alude nuevamente a un deterioro significativo del área orbitofrontal hasta en etapas intermedias y avanzadas en la EA (Roy et al., 2014).

### **3.2 Funciones orbitofrontales y Demencia tipo Alzheimer**

En la actualidad la toma de decisiones se evalúa en multitud de patologías, así, la literatura reporta estudios en sujetos con esclerosis múltiple (Muhlert et al., 2015; Radomski et al., 2015), esquizofrenia (Brown et al., 2015; Martin, Robinson, Reutens y Mowry, 2015); trastorno obsesivo-compulsivo (Banca et al., 2015; Kim et al., 2015) jugadores patológicos (Canale, Vieno, Griffiths, Rubaltelli y Santinello, 2015; Stevens et al., 2015; Tanabe et al., 2015; Wiehler y Peters, 2015), pacientes neurológicos (Besnard et al., 2015; Mitchell, 2015; Palombo et al., 2015) y consumidores de drogas (Finocchiaro y Balconi, 2015; Yamamoto, Woo, Wager, Regner y Tanabe, 2015).

Con respecto a la EA, los estudios resultan menos numerosos y con una importante heterogeneidad en las pruebas utilizadas, lo que dificulta las comparaciones entre los rendimientos de los participantes a través de las mismas (Schiebener, Schulte, Hofmann y Brand, 2014): IGT, “*Game of dice task* (GDT)” o la “*Probability-associated gambling task-revised* (PAG-R)”, entre otros; no obstante, existe un consenso generalizado al identificar un deterioro significativo en la toma de decisiones en sujetos con DTA con diferentes grados de severidad, en comparación con sujetos sanos (Gleichgerrcht, Ibáñez, Roca, Torralva y Manes, 2014), lo cual pone de manifiesto una tendencia importante a involucrarse en situaciones de riesgo en su vida cotidiana (Delazer et al., 2015).

El estudio llevado a cabo por Zamarian, Benke, Brand, Djamshidian y Delazer (2015), comparó los rendimientos de una muestra de sujetos con DTA leve (n=20) y controles sanos (n=20) mediante la “*Information sampling task* (IST)”, prueba que evalúa la capacidad predecisoria del sujeto, es decir, reunir la información necesaria y confiable que le permita tomar una decisión posteriormente (Clark, Robbins, Ersche y Sahakian, 2006) y varias pruebas

neuropsicológicas; luego de esto, compararon los rendimientos de adultos mayores sanos (n=30) con adultos más jóvenes (n=30) en las mismas tareas. Los resultados obtenidos en la primera investigación demostraron una tendencia significativa en los pacientes a tomar decisiones más arriesgadas, con una menor sensibilidad a la recompensa, con respecto a los sujetos control; al mismo tiempo, se identificó una correlación significativa entre los rendimientos en el IST y las pruebas de fluidez verbal, memoria de trabajo y reconocimiento en los pacientes, no así en los controles.

La segunda investigación mostró un patrón de comportamiento entre ambos grupos que no determinó ninguna diferencia significativa, ni tampoco correlación alguna entre las pruebas utilizadas. Los autores concluyen que no existen cambios evidentes en el curso del envejecimiento saludable con respecto al proceso decisorio, pero, por el contrario, la DTA, desde sus inicios, lo afecta significativamente, lo que podría explicar los problemas exhibidos por los pacientes en la toma de decisiones (Perry y Kramer, 2015).

Bayard, Jacus, Raffard y Gely-Nargeot (2014b) investigaron la toma de decisiones basada en la retroalimentación emocional en DTA (n=20), DCL amnésico (n=20) y controles sanos (n=20), así como la relación entre esos rendimientos y la apatía de los participantes.

El análisis de los resultados indicó que tanto los sujetos DCL y DTA obtuvieron peores resultados en la IGT y, además, de acuerdo a la “*Lille apathy rating scale*”, eran más apáticos en comparación con los controles, sin embargo, no se evidenció ninguna diferencia al respecto entre ambos grupos de pacientes. Para toda la muestra, la dimensión de apatía estuvo relacionada con el perfil IGT de toma de decisiones desventajosas; por tanto, los autores concluyen que en la DTA y el DCL amnésico, existe una marcada tendencia a tomar

decisiones más riesgosas que los controles, sin diferencia entre las dos condiciones patológicas y con una alta correlación en cuanto al nivel de apatía en los pacientes.

Hot, Ramdeen, Borg, Bollon y Couturier (2014) se propusieron comprobar si los rendimientos en toma de decisiones en una muestra de sujetos con DTA (n=15) y controles sanos (n=12) se asociaba con la utilización de una estrategia analítica inapropiada, inducida por el alto nivel de incertidumbre sobre la propia capacidad, razón por la cual, se indujo una situación placentera por medio de un clip de película divertido, para activar un proceso heurístico de información. De esta forma, ambos grupos realizaron la IGT antes y después de ver el clip de película. Los resultados evidenciaron que los pacientes DTA obtenían peores resultados en comparación a los controles antes del clip; no obstante, luego del mismo, aunque los resultados en la comparación seguían siendo similares, el rendimiento de los pacientes tendió a mejorar significativamente en comparación con el grupo control.

Los autores concluyen que, pese a ser necesarios más estudios al respecto, los datos aportan material importante en la comprensión del desempeño de los pacientes con DTA frente a la toma de decisiones y abre una nueva ruta de investigación futura con respecto a la incertidumbre personal y los aspectos emocionales en la capacidad decisoria del sujeto.

En la teoría del marcador somático de Damasio (1996) la emoción desempeña un importante papel en el proceso de toma de decisiones, pues puede guiar y contribuir a tomar decisiones ventajosas. Como se señaló en el capítulo anterior, un marcador somático es un cambio que se produce a nivel corporal, relacionado directamente con el estado emocional, el cual, puede tener un matiz positivo o negativo y que influye en el proceso de toma de decisiones del sujeto (Glöckner y Hochman, 2015). Este proceso se encuentra mediado por las experiencias de aprendizaje previas, así, el marcador somático orienta la decisión más asertiva

o adaptativa en diversas circunstancias, pero con mayor énfasis, en situaciones que implican un considerable grado de incertidumbre (Mardaga y Hansenne, 2015).

Al respecto, Denburg, Recknor, Bechara y Tranel (2015) se propusieron investigar la toma de decisiones en una muestra de pacientes con DTA (n=18) y controles sanos (n=15), mediante la IGT y, sus correlatos psicofisiológicos, por medio de la medición de las respuestas anticipatorias de conductancia de la piel, producidas inmediatamente antes de la respuesta conductual. Los resultados del estudio mostraron, no solo que los sujetos DTA obtenían peores resultados en la IGT en comparación con los controles, sino que, el grupo de pacientes no exhibió respuestas anticipatorias que permitieran discriminar entre las opciones ventajosas y desventajosas para tomar decisiones favorables, mientras que los controles con un desempeño normal en IGT, sí mostró la anticipación psicofisiológica. No obstante, en este último caso, la magnitud de la conductancia fue mayor para las decisiones ventajosas.

El estudio concluye que las habilidades en toma de decisiones se encuentran mediatizadas por marcadores somáticos positivos, mientras que un pobre rendimiento podría surgir una respuesta somática anormal, generada en la anticipación de un evento futuro.

Bayard et al. (2014a) observaron los rendimientos de una muestra de 60 sujetos (DTA [n=20]; DCL [n=20] y controles sanos [n=20]) en una tarea de toma de decisiones (IGT computadorizado), evaluando, posteriormente, el grado de conocimiento explícito que tenían los sujetos acerca de las barajas ventajosas vrs. las desventajosas, mediante cuestionamientos directos al respecto. Los resultados evidenciaron que el porcentaje de sujetos con un perfil ventajoso en la toma de decisiones (IGT 22/100) fue más alto en los controles (55%) que en los sujetos DTA y DCL (15% y 10% respectivamente,  $p=0,006$ ), sin diferencia significativa entre DTA y DCL ( $p=0,5$ ). En toda la muestra, el conocimiento explícito se asoció con un mejor

perfil de decisiones ventajosas ( $p < 0,001$ ); no obstante, ese conocimiento se apreció con menor frecuencia en los grupos DTA y DCL con respecto a los controles (10% y 10% vs. 55%,  $p = 0,002$ ), sin ninguna diferencia entre los dos grupos con deterioro cognitivo ( $p = 1$ ), así, ambos grupos de pacientes optaron, con mayor frecuencia que los controles, por las barajas de cartas con una alta recompensa inmediata, independientemente del mayor castigo futuro.

Estos resultados coinciden con varias investigaciones que han evaluado el rendimiento en IGT de pacientes amnésicos, haciendo énfasis en la importancia de la memoria declarativa en la toma de decisiones en condiciones ambiguas (Palombo et al., 2015; Turnbull, Bowman, Shanker y Davies, 2014). En la misma línea Schiebener y Brand (2015), observaron que la propia retroalimentación en este tipo de tareas, parece ser útil para las personas que prefieren explorar la situación de toma de decisiones, en lugar de seguir un plan determinado.

En consecuencia, la literatura señala que, además del procesamiento reflexivo (mediado por la cognición), las decisiones pueden ser guiadas por el procesamiento impulsivo (mediado por la anticipación de la recompensa emocional y el castigo), interactuando e influyendo durante el proceso de toma de decisiones en sujetos con DTA (Alameda et al., 2015; Han et al., 2015).

Hodges, Phils, Dowlles y Solf (2015) evaluaron la toma de decisiones en sujetos con DTA leve ( $n = 31$ ) y controles sanos de edad avanzada ( $n = 35$ ) mediante la GDT. Los resultados señalaron que los sujetos DTA eligieron frecuentemente alternativas seguras del mismo modo que los sujetos control y, además, no exhibieron conductas de riesgo. Sin embargo, un análisis más detallado reveló diferencias importantes entre DTA y los controles. En comparación con estos últimos, los pacientes DTA mostraron una mayor frecuencia de cambios entre las alternativas seguras y riesgosas, en asociación con un patrón de respuesta menos consistente,



sugiriendo a la vez, que las decisiones se tomaron al azar. Por el contrario, los controles mostraron una tendencia más fuerte hacia respuestas seguras y ventajosas con respecto a los sujetos DTA ( $p < 0,001$ ).

Otro aspecto importante que aportó este estudio fue que el análisis de los tiempos de reacción indicó que las diferencias en el comportamiento de respuesta no se debieron a la decisión rápida e impulsiva en el grupo DTA, por lo que los autores concluyen que el patrón de respuesta en la DTA podría atribuirse mayormente, a deficiencias en el aprendizaje y en las funciones ejecutivas, en tanto la frecuencia de los cambios entre opciones seguras y riesgosas, resultó ser un predictor confiable para la distinción entre los pacientes y los controles. Estas afirmaciones han sido respaldadas en otros estudios al respecto (Kloeters, Bertoux, O'Callaghan, Hodges y Hornberger, 2013; Rogalsky, Vidal, Li y Damasio, 2014; Sinz, Zamarian, Benke, Wenning y Delazer, 2014).

Otra de las funciones orbitofrontales estudiadas en la DTA corresponde a la *ToM*, la cual, en los últimos años, ha sido objeto de múltiples conceptualizaciones (Henry, Cowan, Lee y Sachdev, 2015), no obstante, existe un consenso general que se aprecia en la mayoría de ellas al proponerla como una habilidad para atribuir estados mentales, incluidos los deseos, opiniones, creencias e intenciones, tanto en la propia persona, como en los demás (Fink, Begeer, Peterson, Slaughter y Rosnay, 2015), todo ello con el objetivo de anticipar su comportamiento, convirtiéndose en una habilidad adaptativa en la interacción social (Roessler y Perner, 2015).

Moreau, Rauzy, Viallet y Champagne-Lavau (2015) investigaron la *ToM* mediante el paradigma de la falsa creencia y una tarea interactiva real, en pacientes con DTA leve ( $n=20$ ) y controles sanos ( $n=20$ ); de igual forma, los participantes se sometieron a una evaluación

neuropsicológica con el objetivo de investigar posibles asociaciones entre los rendimientos en *ToM* y los déficit de memoria. Los resultados mostraron que los pacientes DTA presentaban un deterioro significativo ( $p < 0,001$ ) en los rendimientos de ambas tareas *ToM* en comparación con el grupo control. El análisis de los datos no identificó una correlación entre *ToM* y deterioro mnésico. El déficit caracterizado en particular, por las dificultades para atribuir un conocimiento a un interlocutor en una interacción social real, llevó a los autores a concluir que las habilidades básicas asociadas a la *ToM*, se encuentran alteradas desde las primeras etapas evolutivas de la enfermedad.

No obstante, el poder predictivo de los rendimientos en *ToM*, tiende a disminuir cuando se utiliza en el diagnóstico diferencial con otras patologías frontales (Cavallini et al., 2015). Al respecto, el metaanálisis llevado a cabo por Bora, Walterfang y Velakoulis (2015), contempla 30 estudios sobre las actuaciones en *ToM* con un total de 1455 sujetos participantes, de los cuales, 273 eran DFT variante conductual y 511 sujetos DTA, comparados con 671 controles sanos. Los rendimientos *ToM* de 227 sujetos DFT y 229 sujetos DTA se compararon también con la cognición en general. El análisis de los datos mostró que las tareas *ToM* estaban afectadas tanto en la DFT ( $DE=1,79$ ), como en la DTA ( $DE=1,15$ ). En la DFT los pacientes se vieron particularmente afectados en tareas complejas como el reconocimiento de paso en falso y el sarcasmo ( $DE > 2,0$ ), mientras que en sujetos DTA, los déficits de *ToM* fueron menos significativos. En los estudios que combinaron los resultados con la cognición general, la *ToM* se vio afectada significativamente en DFT en comparación con la DTA ( $DE=1,29$ ), en especial para el reconocimiento de paso en falso ( $DE=1,75$ ).

Se concluye que la disfunción en tareas *ToM* es una característica robusta y más específica en la DFT; por su parte, el déficit *ToM* es menos llamativo en comparación con el

nivel de deterioro cognitivo general en la DTA. También se determinó que, en ambos trastornos, una mayor duración de la enfermedad y el grado de deterioro cognitivo en general, están relacionados con déficits *ToM* relativamente más severos. Conclusiones similares fueron reportadas por Gregory et al. (2014).

En la literatura no existe un claro consenso acerca de si los bajos rendimientos en tareas *ToM* en la DTA están relacionados con el nivel de complejidad de la tarea, la heterogeneidad de los pacientes estudiados o la implicación de disfunciones ejecutivas (Carlson, Claxton y Moses, 2015). Un estudio que contribuye, en parte, a dilucidar este dilema, fue el que llevaron a cabo Fliss et al. (2015), quienes observaron los rendimientos de sujetos con DTA leve (n=23), moderada (n=19) y sujetos mayores sanos (n=23), evaluados mediante una tarea de falsa creencia (aspecto cognitivo), una prueba de la lectura de la mente en los ojos (aspecto afectivo) y una tarea diseñada para evaluar las capacidades *ToM* con demandas cognitivas mínimas, así como una evaluación básica del funcionamiento ejecutivo.

Los resultados indicaron un deterioro significativo de las capacidades cognitivas y de la tarea *ToM* de menor complejidad en pacientes DTA moderada, en comparación con los pacientes DTA leve, sin embargo, no se apreció deterioro en la evaluación del aspecto afectivo de la *ToM*. El estudio evidenció que las medidas de las funciones ejecutivas globales fueron los mejores predictores de la decadencia progresiva en las puntuaciones de *ToM*. Estos resultados indican que los aspectos cognitivos de la *ToM* son más sensibles a la progresión de la DTA con respecto a las tareas afectivas. También muestran que las habilidades *ToM* se ven más afectadas por la gravedad de la demencia que por la complejidad de las tareas. Resultados similares reportaron Bottiroli, Cavallini, Ceccato, Vecchi y Lecce (2015).

El Haj, Gély-Nargeot y Raffard (2015) investigaron los rendimientos de sujetos con DTA leve (n=21) y controles sanos (n=21) en una tarea de memoria de destino (habilidad de recordar el destinatario y el mensaje en una interacción social) (Gopie, Craik y Hasher, 2010) y tareas *ToM* cognitivas (creencias de primer y segundo orden) y afectivas. Los datos obtenidos mostraron que, en comparación con los controles, los sujetos DTA mostraron compromiso en la memoria de destino y en las creencias de segundo orden, pero conservaron un adecuado desempeño en las creencias de primer orden y en la tarea de *ToM* afectiva, observándose correlaciones significativas entre la memoria de destino y las tareas de *ToM* cognitivas en ambos grupos.

Podría decirse entonces, que el debate relacionado con la evolución del deterioro en las tareas asociadas a la *ToM* en la DTA sigue abierto, pues la literatura muestra cierta heterogeneidad en la investigación científica; así por ejemplo Sandoz, Démonet y Fossard (2015), identificaron en su metaanálisis que los resultados de múltiples estudios sugieren una disminución del rendimiento de *ToM*, más pronunciado en las tareas complejas, en el curso de la DTA, no obstante, la revisión pone de manifiesto la fuerte implicación de las funciones ejecutivas, especialmente la inhibición y las habilidades de razonamiento, en el logro de tareas *ToM*, así como también, se cuestiona si la estructura de las propia tareas *ToM* podría conducir a peores resultados, sobre todo en poblaciones con reducidas capacidades cognitivas.

De igual forma, el estudio multicéntrico de Cosentino et al. (2014), investigó las asociaciones transversales y longitudinales entre la cognición social, la cognición en general y la dependencia en 517 participantes con DTA. Los sujetos fueron monitorizados cada 6 meses durante 5,5 años. Los resultados de la curva de crecimiento latente multivariado, ajustado por sexo, edad, educación, depresión y el sitio de reclutamiento, revelaron que la cognición social y

la cognición en general no estaban relacionadas transversalmente y en todo el tiempo. Sin embargo, los niveles de línea base y los cambios de cada uno, estaban relacionados de forma individual a la dependencia.

Estos resultados, concluyen los autores, destacan la separabilidad de la cognición general y la cognición social en la DTA, subrayando la importancia de esta última en el modelo de enfermedad y la estimación de los resultados clínicos relacionados con la discapacidad del paciente.

En paralelo a los planteamientos de la *ToM* surge el estudio de otra de las funciones tradicionalmente asociadas a la COF, correspondiente al reconocimiento de emociones en expresiones faciales (Willis et al., 2015); en este sentido, el rostro humano y su capacidad expresiva, ejerce un papel protagónico en la interacción social (Sladky et al., 2015), esto por cuanto no solo constituye un referente fundamental sobre elementos o rasgos básicos de la identidad personal, sino también, porque aporta información sobre el estado emocional del sujeto (Jonker et al., 2015), influyendo así, en la dinámica social que establece con las demás personas de su entorno inmediato (Mega, Gigerenzer y Volz, 2015).

Autores como Al-Shawaf, Conroy-Beam, Asao y Buss (2015), han propuesto que la expresión y el reconocimiento emocional, son habilidades mediadas, a lo largo la historia, por un proceso de selección natural, al asociarse con un sistema de supervivencia elemental, procesando y actuando en consecuencia, emociones básicas como el miedo frente a señales de peligro que ponen en riesgo la integridad del sujeto. Así, la literatura reporta varias investigaciones que se han dedicado a demostrar la universalidad y el origen innato de las expresiones faciales emocionales, tales como la alegría, el miedo y la tristeza, entre otras

(Hammer y Marsh, 2015; Lindquist, Satpute y Gendron, 2015; Tracy, Randles y Steckler, 2015).

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas, la EA es una de las que más investigación ha generado alrededor del proceso de reconocimiento facial emocional, aunque la literatura de los últimos años es inconsistente al señalar una afectación al respecto, pues mientras algunos estudios reportan un deterioro de esta habilidad desde los primeros estadios de la enfermedad (Hargrave, Maddock y Stone, 2002; Spoletini et al., 2008; Weiss et al., 2008), otros no han detectado diferencias significativas en las comparaciones con controles sanos (Burnham y Hogervorst, 2004; Guaita et al., 2009; Klimkowicz-Mrowiec et al., 2014). Así, Knowles et al. (2015) y Wendling et al. (2015), sugieren que los rendimientos en el reconocimiento emocional de los sujetos con EA, dependen de ciertas variables que se deben considerar, tales como la forma de presentación de los estímulos, la intensidad de los mismos y el grado de deterioro cognitivo.

Torres et al. (2015) llevaron a cabo un estudio longitudinal (evaluación en dos puntos de tiempo con un intervalo de seis meses) con sujetos DTA leve (n=30) mediante una tarea de identificación emocional en fotografías. Dicha tarea estaba compuesta por cuatro actividades: identificación de rostros, de expresiones faciales emocionales, reconocer la expresión de la emoción conceptualmente y, la más compleja, que consistía en examinar la capacidad de los sujetos para comprender el estado emocional contenido en una interacción social, por ejemplo, observar una lámina en donde unos niños entregan un regalo a su padre, dos niños peleando, entre otras. Se observó también, la relación entre estos rendimientos y las variables: estado cognitivo, estadio clínico de la demencia y la duración de la enfermedad.

Los resultados mostraron que los puntajes totales y por tarea, obtenidos por los sujetos en ambos momentos de la evaluación, solamente evidenciaron una diferencia significativa para la cuarta tarea ( $p \leq 0,05$ ). La funcionalidad ( $p \leq 0,01$ ) y la cognición general ( $p \leq 0,05$ ) mostraron diferencias significativas entre el primer y segundo momento de evaluación, sin diferencias significativas en las otras variables clínicas.

Los autores concluyen que las personas con DTA leve presentan dificultades para realizar interpretaciones emocionales en la interacción social, en particular cuando las emociones que se presentan son relativamente sutiles, relacionando esta dificultad, con el deterioro paulatino de la cognición global; no obstante, dos limitaciones importantes del estudio fueron no contar con un grupo de sujetos control y limitar la valoración cognitiva al MMSE.

Resultados similares obtuvieron Bertoux et al. (2015) al realizar un estudio con pacientes DTA con diferentes grados de severidad ( $n=33$ ) al indicar que el reconocimiento de emociones faciales estaba influenciado por la duración de la enfermedad y el deterioro cognitivo global, nuevamente medido por el MMSE. Además, los autores observaron que el reconocimiento facial emocional en DTA parecía estar relacionado con el nivel de deposición de proteína Tau. Así, los autores señalan que, aunque los resultados son transversales y no longitudinales, podrían indicar un claro descenso en el reconocimiento emocional con la progresión de la enfermedad, justificado por la convergencia clínica de datos cognitivos y biomarcadores.

Otros estudios han encontrado que la progresión de la enfermedad es directamente proporcional al deterioro paulatino en la capacidad de reconocer diversas expresiones emocionales en los rostros de las demás personas, explicándolo a partir de la atrofia de estructuras córtico-subcorticales involucradas en el proceso (Lowel, Trom, Feitwers y Patlent,

2015). Algunos autores han reportado que los bajos rendimientos en este tipo de tareas, se encuentra asociado a déficits en el procesamiento visual-perceptivo de los rostros o al procesamiento verbal (Chaby y Narme, 2014; Kohler et al., 2015; Van der Linden, Pasquier y Lebert, 2015).

Goldberg et al. (2015) señalan que por lo general, los estudios de reconocimiento emocional en DTA se llevan a cabo con imágenes estáticas que incluyen solamente una modalidad de información emocional (es decir, la información visual), presentándose en ausencia de un contexto social. Además, otros autores apuntan a que las baterías existentes de reconocimiento de las emociones, suelen incluir múltiples emociones negativas, pero sólo una emoción positiva que por lo general es la de felicidad (Schlegel y Scherer, 2015).

Al respecto Marcil, Runer, Flitz y Carigan (2014), estudiaron el reconocimiento de la expresividad facial emocional en una muestra de sujetos con DTA leve (n=24), DTA moderada (n=26) y controles sanos (n=21) mediante la prueba de reconocimiento de emociones de Baron-Cohen, exhibiendo tanto la cara completa, como secciones de ojos y boca. Los resultados identificaron peores rendimientos ( $p < 0,001$ ) en el reconocimiento global de los grupos de pacientes en comparación con los controles. La única emoción que permaneció reconocida fue la de felicidad, aún en estados moderados de la demencia. La rabia y la tristeza se vieron afectadas desde las etapas más tempranas y el reconocimiento de la expresión de miedo se alteró solo en los estados moderados de la enfermedad.

Por el contrario, el estudio llevado a cabo por Harris y Tremod (2014) reportó mayores dificultades en el reconocimiento de la alegría, en comparación con las demás emociones evaluadas. Por su parte, Weiss et al. (2015) identificaron que el grupo de sujetos con DTA moderada, evidencian mayor déficit en el reconocimiento del miedo, la tristeza, la alegría y las



caras neutras. Carvalho, Páris, Lemos y Peixoto (2014) reportaron también el deterioro del miedo y la tristeza, en tanto la aversión impresionó conservada.

Si bien es cierto, pareciera válida la afirmación de que en las etapas iniciales de la enfermedad, los pacientes tienden a mostrar mayor dificultad en el reconocimiento emocional de expresiones faciales, en comparación con los sujetos sanos de edad similar (Sarabia, Navas, Ellgring y García, 2015; Smid y Adoni, 2015), tal como se puede apreciar, los resultados reportados en la literatura en cuanto a los rendimientos de sujetos con DTA frente a diversas emociones y grados de severidad, es sumamente heterogéneo.

Goodkind et al. (2015) utilizaron una tarea para evaluar el reconocimiento de emociones en los protagonistas de una serie de fragmentos de películas, así, la tarea evaluó múltiples emociones negativas y positivas desde una perspectiva multimodal, dinámica y socialmente integrada. Se utilizó una muestra de pacientes con DTA (n=27), DFT (n=25) y controles sanos (n=25). Los resultados indicaron que los pacientes con DFT exhibían un déficit de reconocimiento emocional en ambas categorías, pero especialmente para las emociones negativas, en comparación con los otros grupos.

No obstante, el reconocimiento de emociones en el grupo DTA fue indistinguible de los sujetos control. Los autores concluyen que los resultados ponen de manifiesto la utilidad de este enfoque para evaluar el reconocimiento de emociones y sugieren que los hallazgos previos de que el reconocimiento de las emociones positivas se conservó en los pacientes con demencia, pueden ser el resultado de la limitada muestra de emoción positiva en las pruebas tradicionales (Gorenc-Mahmutaj et al., 2015; Jeanneret, Oña, Rego y Vaiman, 2015; Tabernero, Rubinstein, Cossini y Politis, 2015).

Elferink et al. (2015) realizan un metaanálisis de 28 artículos con el objetivo de estudiar la percepción emocional en la DTA y el DCL, evaluando si la intensidad de las emociones influye en el reconocimiento de las mismas. Los datos mostraron que, en general, los pacientes con DTA obtienen peores resultados en las tareas de reconocimiento emocional que los pacientes con DCL y controles sanos.

La mitad de los estudios encontró un déficit emocional específico para los pacientes con DCL en emociones como la ira, la tristeza y el miedo, sin embargo, los estudios que tomaron en cuenta la intensidad de la emoción fueron sumamente escasos y poco concluyentes, planteando, en términos muy generales, que las emociones presentadas, ya sea de forma estática o dinámica, tienden a ser menos reconocidas si su intensidad es baja, por lo tanto, los autores señalan que los estudios futuros deberán tomar en cuenta esta variable, así como también, otros factores de confusión detectados en las investigaciones, tales como la influencia de la cognición en general y el estado de ánimo.

Otra de las funciones orbitofrontales que cumple un papel indispensable en la conducta adaptativa del sujeto, corresponde a la inhibición de la conducta (Kang et al., 2015), entendida como un aspecto clave del proceso de autorregulación que favorece el comportamiento social y el intercambio recíproco (Asselmann et al., 2015). De esta forma, el control inhibitorio implica la regulación consciente de la conducta en tanto mediatiza la ejecución, el mantenimiento o la finalización de una respuesta de acuerdo a su asociación con consecuencias positivas o negativas (Paulsen, Hallquist, Geier y Luna, 2015), estando implicadas en dicho proceso variables cognitivas, emocionales y propiamente conductuales (Depue, Orr, Smolker, Naaz y Banich, 2015).

Catarino, Küpper, Werner, Dalgleish y Anderson (2015), afirman que los déficits observados en pacientes con alteraciones en el control inhibitorio se asocian con conductas impulsivas y desorganizadas, que se reflejan en un pobre rendimiento ejecutivo (Banich y Depue, 2015). Así, la inhibición permite que entre la presentación del estímulo y la emisión o no de la conducta, las funciones ejecutivas puedan valorar las posibles consecuencias, evitando la interferencia de otras distracciones y favoreciendo una rápida planificación y organización orientadas al objetivo meta (Penolazzi, Stramaccia, Braga, Mondini y Galfano, 2014), razón por la cual se convierte en una habilidad de gran valor en la conducta social del sujeto (Sandi y Haller, 2015).

Rochat et al. (2014) compararon pacientes con DTA leve (n=30) y controles sanos (n=30) en cuatro dimensiones de la impulsividad (urgencia, la falta de premeditación, falta de perseverancia y búsqueda de sensaciones), de igual forma, se propusieron evaluar la posible asociación entre los cambios en impulsividad y los rendimientos en tareas ejecutivas y atencionales. A todos los participantes se les administró una batería de pruebas estándar para evaluar dichas funciones, además de un cuestionario breve para evaluar los cambios en las cuatro dimensiones de la impulsividad. Los resultados indicaron, entre otros datos, que los sujetos DTA tenían puntuaciones más altas que los controles en las dimensiones de falta de premeditación y de perseverancia, mientras que los dos grupos no difirieron en la urgencia y la búsqueda de sensaciones. Además, los pacientes mostraron una significativa disminución de las actuaciones sobre las medidas de inhibición de respuestas prepotentes, flexibilidad mental y la memoria de trabajo, así como una mayor variabilidad en los tiempos de reacción, en comparación con los controles.

Los análisis de regresión en toda la muestra reflejaron que las dificultades en la inhibición de respuestas prepotentes predijeron significativamente una mayor falta de premeditación y la mayor variabilidad de los tiempos de respuesta, incluso cuando el funcionamiento cognitivo global, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la edad fueron controlados. La urgencia y la búsqueda de sensaciones no se asociaron con ninguna variable.

Pitlers, Reing, Lascapate y Junter (2014), investigaron la influencia de los déficits inhibitorios en el deterioro de la función ejecutiva, mediante una versión modificada de la prueba de Stroop en 44 pacientes con DTA e igual cantidad de sujetos control de edad avanzada. La mitad de los sujetos realizó sucesivamente la tarea Stroop de interferencia, las dos tareas de control y la tarea de Stroop inversa; la otra mitad llevó a cabo la tarea de Stroop inversa, las tareas de control y, finalmente, la tarea Stroop de interferencia. Este diseño experimental permitió, no solo evaluar los déficits inhibitorios mediante la medición de los efectos de interferencia clásicos, sino también mediante la medición de la capacidad de cambiar instrucciones entre las tareas.

Los resultados confirmaron la dificultad de los sujetos DTA en la supresión de la respuesta automática de la lectura en la tarea Stroop de interferencia; por otra parte, los pacientes DTA evidenciaron peores rendimientos en la tarea de interferencia cuando se administró después de la tarea inversa. Autores como Bélanger, Belleville y Gauthier (2015) también han descrito un deterioro significativo en el control inhibitorio de los sujetos con DTA (n=20) en comparación con controles sanos (n=20) que se evidencia por un déficit en el tiempo de respuesta y en las tasas de error.

A pesar de la discrepancia al respecto, algunos autores (Enright et al., 2015; Hunt et al., 2015) coinciden en que el rendimiento en funciones ejecutivas podría estar presente desde los primeros estadios de la enfermedad, en particular a nivel de la capacidad de inhibición y la capacidad para coordinar simultáneamente el almacenamiento y procesamiento de información (Fong et al., 2015; Papp et al., 2015). Incluso, se ha llegado a sugerir que los mecanismos de control atencional implicados en la inhibición de la conducta, constituyen un marcador temprano de la transición del envejecimiento cognitivo saludable a la DTA (Balota et al., 2014).

Flannagan, Hull y Seeley (2014), investigaron los rendimientos de sujetos con DTA (n=33), DFT (n=35), ambos con una gravedad moderada, y controles sanos (n=35), en una tarea de alternancia de objetos. Los resultados mostraron que ambos grupos exhibían un deterioro significativo en su desempeño ( $p < 0,001$ ), en comparación con los controles. Un análisis detallado de los datos obtenidos reveló que ambos grupos de pacientes se caracterizaron por una conducta de perseveración de la respuesta errónea.

Al respecto, los déficits en el control inhibitorio de la conducta, se asocian con dificultades que se traducen en comportamientos impulsivos o perseverativos, en tanto los sujetos muestran una marcada dificultad en detener o inhibir las conductas previamente aprendidas (McClam et al., 2015).

Rabittler, Alpon y Suryan (2015) observaron el rendimiento de una muestra de 124 sujetos: DTA leve (n=23), DTA moderada (n=33), DTA grave (31) y controles sanos (n=37) en el test de clasificación de las cartas de Wisconsin. Los resultados indicaron que los sujetos DTA alcanzaron menos categorías y mayor significación en la comisión de errores perseverativos, en comparación con los controles, sin embargo, ninguno de los grupos de

pacientes difirió en la cantidad de dichos errores, lo cual deja claro un deterioro al respecto desde los estadios tempranos, sin embargo, su evolución en el curso de la enfermedad, requerirá de mayor investigación.

Terasawa, Misaki, Murata, Watanabe y Terasawa (2014), reportaron que las dificultades en un conjunto amplio de funciones ejecutivas tales como la inhibición conductual y el control de interferencia, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva se relacionaron significativamente con el desempeño de una muestra de sujetos en tareas go/no go; así, los sujetos DTA (n=32) no solo mostraron un mayor tiempo de respuesta ( $460,7 \pm 133,5$  ms) en comparación con los sujetos control (n=70) ( $225,5 \pm 35,2$  ms), sino que también mayor cantidad de errores ( $p < 0,001$ ), observándose la misma situación en la tarea de reversión. Estos resultados ponen de manifiesto que la inhibición de la conducta no es una función aislada que pueda comprenderse desde su individualidad, sino que se asocia con otras funciones ejecutivas que podrían influirla y determinarla (Yuan y Raz, 2014).

Para finalizar, la regulación y el control del comportamiento es otra de las funciones orbitofrontales ampliamente reportada en la literatura científica como alterada en pacientes con DTA (Kirste et al., 2014; Seidl y Massman, 2015). Tal como se comentó en el primer capítulo, las alteraciones conductuales y psicológicas, descritas sistemáticamente, adquieren una especial importancia al influir de manera directa, en la calidad de vida, tanto del paciente, como de sus cuidadores (Zucchella, Bartolo, Bernini, Picascia y Sinforiani, 2015), considerándose, incluso, una de las principales razones que promueven los procesos de institucionalización (Lacey, Bobula, Rüdell, Alvir y Leibman, 2015).

Varios autores concuerdan en que las principales alteraciones comportamentales y emocionales, de origen orbitofrontal, que caracterizan a los pacientes con DTA son todas

aquellas que se asocian al estado de ánimo, desinhibición en diferentes ámbitos, incluyendo el sexual, manifestaciones agresivas, ausencia de insight, así como también, retraimiento social que deviene de la dificultad para percibir y responder adecuadamente a las señales interpersonales (Hirono et al., 2015; Jonker et al., 2015; Knutson et al., 2015).

De esta forma, se han propuesto diversas perspectivas para explicar estas alteraciones en la DTA, así, la mayoría de ellas se refieren a las dificultades en la toma de decisión debido a la ausencia de un marcador somático (Reyna, Wilhelms, McCormick y Weldon, 2015), la incapacidad para modificar adecuadamente un comportamiento en respuesta a un cambio en las contingencias de refuerzo (Ismail et al., 2015), las dificultades para representar los estados mentales y emocionales de los demás, actuando en consecuencia (Moreau et al., 2015) y las limitaciones exhibidas para acceder al conocimiento social (Fliss et al., 2015). Toda esta sintomatología tiende a aparecer en diversas fases de la enfermedad, existiendo consenso al plantear que su ocurrencia se produce de manera no lineal (Hashimoto et al., 2015), aunque algunas manifestaciones pueden ser más persistentes que otras (Masters, Morris y Roe, 2015) e incluso su diagnóstico podría estar influenciado por el estadio de la demencia, existiendo mayores inconsistencias en las etapas tempranas que en las etapas moderadas y graves (Stella et al., 2015). No obstante, Peavy et al. (2014), reportaron en su estudio que los síntomas de comportamiento frontal en pacientes con DTA (n=38), estuvieron presentes independientemente de la etapa de la demencia, afirmando que los circuitos frontales, asociados a comportamientos evaluados por el FrSBe, se ven afectados desde los inicios de la enfermedad.

La sintomatología depresiva es quizás, una de las que más conclusiones divergentes ha producido en la literatura científica (Levenson, Sturm y Haase, 2014). Landes, Sperry y Strauss

(2015) examinaron la frecuencia relativa de la apatía y los síntomas depresivos en sujetos con DTA (n=131), detectando que la primera era más frecuente que la disforia o depresión mayor y que, además, estaba más fuertemente asociada con la gravedad de la enfermedad, el deterioro cognitivo y los déficits funcionales; razón por la cual concluyen que es necesario un adecuado diagnóstico diferencial entre ambas condiciones, pues sus síntomas prototípicos podrían traslaparse con facilidad. Otros estudios han reportado de forma significativa la presencia de apatía en los inicios de la enfermedad (Spalletta et al., 2015; You et al., 2015).

Al respecto, el metaanálisis llevado a cabo por Bystad, Pettersen y Grønli (2014), indica que la depresión y la DTA pueden compartir una serie de síntomas cognitivos y afectivos, como la amnesia, el déficit de atención, las reacciones emocionales deterioradas y una falta general de iniciativa, razón por la cual el funcionamiento diario, la información de los familiares, los rendimientos en pruebas neuropsicológicas, biomarcadores y diagnóstico por neuroimágenes, son útiles para una adecuada diferenciación.

No obstante, otros estudios han reportado que la depresión es una de las comorbilidades neuropsiquiátricas más frecuentes en la DTA (Chemerinski et al., 2014), afirmándose incluso, que empeora los resultados de muchas enfermedades médicas, aumentando la mortalidad (Lebedeva et al., 2014).

Baquero y Martín (2015) señalan que la aparición de los síntomas depresivos es frecuente en los inicios de la enfermedad, asociada a la toma de conciencia acerca de los déficits que empiezan a experimentar los sujetos. Otros autores, por el contrario, han indicado que en algunos casos, los sujetos con DTA no cursan con depresión y que incluso podrían impresionar eutímicos en concordancia con un estado de anosognosia (Morimoto et al., 2015). Autores como Hirao, Pontone y Smith (2015), han descrito que en los estadios tempranos la



sintomatología más común es el llanto y la tristeza y que en etapas más avanzadas predomina una labilidad emocional que podría cursar con expresiones de alegría y tristeza inadecuadas y desproporcionadas.

Apostolova et al. (2014), analizaron los datos del NPI de 3456 sujetos con DCL y 2641 sujetos DTA leve; identificando cuatro factores claves: comportamientos afectivos (depresión, apatía y ansiedad); comportamientos de angustia / tensión (irritabilidad y agitación); conductas de control de impulsos (desinhibición, euforia y la conducta motora aberrante), y comportamientos psicóticos (delirios y alucinaciones), de tal forma que, un aumento del deterioro funcional se asoció con una mayor presencia de anomalías globales del comportamiento en ambos grupos.

Con respecto a la desinhibición conductual, la literatura es limitada y los pocos estudios existentes se limitan a comparar la DTA con el DCL o la DFT. Ready, Ott, Grace y Cahn-Weiner (2014), evaluaron y contrastaron los cambios de comportamiento frontalmente mediados en pacientes con DCL (n=20) y DTA leve (n=25) utilizando la FrSBe. Se reportó que la apatía y la disfunción ejecutiva mostraron la mayor puntuación en ambos grupos de pacientes, aumentando significativamente con respecto a las puntuaciones iniciales (antes de la aparición del deterioro cognitivo). No se encontraron diferencias significativas en el cambio de comportamiento entre los dos grupos, pero sí una correlación con una medida de gravedad de la demencia. Se concluyó que los cambios en apatía y disfunción ejecutiva son comunes en etapas tempranas de la DTA y en el DCL, incluso antes de que se evidencie una disminución funcional en la vida diaria; no obstante, la desinhibición pareciera quedar relegada a etapas más avanzadas de la enfermedad.

Utilizando la misma escala, Malloy, Tremont, Grace y Frakey (2014) compararon las puntuaciones de sujetos DTA leve (n=34) y DFT (n=34), indicando que ambos grupos mostraron aumentos en la apatía y comportamiento disejecutivo después de la aparición de la demencia, pero solo el grupo DFT mostró un mayor y significativo cambio en la desinhibición. Algunos estudios se han encargado de explorar la conducta sexualizada (verbal o física) en los pacientes DTA, existiendo un común acuerdo en considerarla como una manifestación más de la desinhibición conductual (Cipriani, Ulivi, Danti, Lucetti y Nuti, 2015; Zajac, Sikkema y Chandrasena, 2015) y que puede ser expresada de diversas formas: comentarios sexuales, masturbación en público, tocamiento de los genitales de otras personas o exposición de los propios, perseguir a otras personas con fines sexuales, entre otras (Roelofs, Luijkx y Embregts, 2015).

Bidzan, Bidzan y Paçhalska (2014), realizaron una observación naturalista durante dos años, de un grupo de sujetos con DTA (n=48), con el objetivo de evaluar la intensidad de la agitación y las conductas agresivas y su correlato con la función cognitiva. Los resultados demostraron que los sujetos con mayor deterioro cognitivo exhibían una mayor intensidad de las conductas agresivas e impulsivas, de tal forma que el deterioro cognitivo se asoció significativamente con la agitación física y la agresión verbal. Otros estudios han demostrado también una estrecha relación entre los trastornos cognitivos y la presentación de estas conductas, dejando en claro que los estadios más avanzados de la DTA correlacionan con una mayor intensidad de la agresión y la impulsividad (Bandyopadhyay et al., 2014; Kim y Lee, 2014; Sampson et al., 2015).

Con respecto a la anosognosia, múltiples estudios han reportado un incremento en su prevalencia asociado a la gravedad de la demencia y a la apatía, presentándose levemente en las

etapas tempranas de la enfermedad (De Carolis et al., 2015; Verhülndonk, Quack, Höft, Lange-Asschenfeldt y Supprian, 2014). Otros estudios han mostrado diferencias no solo con respecto al grado de deterioro cognitivo, sino también con la presencia de síntomas depresivos, con la edad, el sexo de los sujetos y con la percepción de calidad de vida, entre otras (Conde et al., 2015).

## **PARTE II. *ESTUDIO EMPÍRICO***

**CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

**CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA**

**CAPÍTULO 6. RESULTADOS**

**CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN**

**CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES**

**CAPÍTULO 4.**  
**OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## **CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

<b>4.1</b>	Objetivos de la investigación .....	200
	<b>4.1.1</b> Objetivos generales .....	204
	<b>4.1.2</b> Objetivos específicos .....	204
<b>4.2</b>	Hipótesis .....	205

## 4. Objetivos e hipótesis

### 4.1 Objetivos de la investigación

En la parte teórica se han revisado algunos estudios con respecto a las funciones orbitofrontales, en sujetos con DTA y diversas muestras de pacientes, algunas de ellas constituidas por sujetos sin deterioro neurocognitivo, pero principalmente con diagnóstico de DCL y DFT.

De acuerdo con las referencias teóricas, diversos autores estudiaron la toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo, concluyendo que los sujetos con DTA presentaban un desempeño más bajo que los sujetos sin afectación neurocognitiva (Delazer et al., 2015; Gleichgerrcht et al., 2014; Hot et al., 2014); algunos han reportado que no existen diferencias significativas entre los rendimientos de sujetos con DCL y DTA (Bayard et al., 2014b; Zamarian et al., 2015); otros han relacionado la ausencia de un marcador somático con los bajos rendimientos en toma de decisiones en sujetos con DTA en comparación con sujetos sin afectación neurocognitiva (Denburg et al., 2015) o con la ausencia de conocimiento explícito (memoria declarativa) sobre las consecuencias de sus decisiones en sujetos DTA y DCL frente a sujetos sin deterioro (Bayard et al., 2014a; Palombo et al., 2015; Turnbull, Bowman, Shanker y Davies, 2014).

Varios estudios han reportado peores rendimientos en tareas *ToM* en pacientes con DTA en comparación con sujetos sin deterioro neurocognitivo (Moreau et al., 2015); otros estudios han realizado las comparaciones con sujetos DFT, en las cuales los sujetos DTA obtienen mejores resultados (Bora et al., 2015; Cavallini et al., 2015; Gregory et al., 2014).

La investigación con sujetos DTA con diferentes grados de severidad, es sumamente limitada, reportándose que las habilidades *ToM* se ven más afectadas por la gravedad de la

demencia y que los aspectos cognitivos son más sensibles a la progresión de la enfermedad con respecto a las tareas afectivas (Bottiroli et al., 2015; Cosentino et al., 2014; Fliss et al., 2015); otros autores no solo reportan mejores rendimientos en tareas *ToM* de tipo afectivo, sino también en aquellas que implican un menor grado de complejidad (creencia de primer orden) en sujetos DTA leve frente a sujetos sin deterioro cognitivo (El Haj et al., 2015). Algunos han identificado una fuerte implicación de las funciones ejecutivas, especialmente la inhibición y las habilidades de razonamiento, en el logro de tareas *ToM* (Sandoz et al., 2015).

Con respecto al reconocimiento de emociones en expresiones faciales, la literatura resulta inconsistente, pues mientras algunos estudios reportan un deterioro desde los primeros estadios de la enfermedad (Hargrave, Maddock y Stone, 2002; Spoletini et al., 2008; Weiss et al., 2008), otros no han detectado diferencias significativas en las comparaciones con controles sanos (Burnham y Hogervorst, 2004; Guaita et al., 2009; Klimkiewicz-Mrowiec et al., 2014), lo cual podría sugerir la influencia de otras variables en los rendimientos (Knowles et al., 2015; Wendling et al., 2015), tal es el caso de utilizar imágenes estáticas vs. interacciones sociales (Goldberg et al., 2015; Goodkind et al., 2015), utilización de más emociones negativas que positivas en las tareas (Gorenc-Mahmutaj et al., 2015; Jeanneret et al., 2015; Marcil et al., 2014; Schlegel y Scherer, 2015; Taberner et al., 2015), diferentes rendimientos con relación al tipo de emoción presentado (Carvalho et al., 2014; Harris y Tremod, 2014; Weiss et al., 2015) y el grado de deterioro cognitivo de las muestras utilizadas (Sarabia et al., 2015; Smid y Adoni, 2015).

Varios estudios han señalado una relación entre el deterioro cognitivo y los bajos rendimientos, en particular cuando las emociones que se presentan son relativamente sutiles (Bertoux et al., 2015; Elferink et al., 2015; Torres et al., 2015). Otros autores han relacionado el



bajo rendimiento a la atrofia de estructuras córtico-subcorticales en el curso de la enfermedad (Lowel et al., 2015), a los déficits en el procesamiento visual-perceptivo de los rostros o al procesamiento verbal (Chaby y Narme, 2014; Kohler et al., 2015; Van der Linden et al., 2015).

Por otra parte, la inhibición de la conducta también constituye una función orbitofrontal deteriorada en la DTA y asociada a cambios en impulsividad, rendimiento ejecutivo y atencional (Rochat et al., 2014); algunos autores han concluido que el deterioro en la inhibición podría estar presente desde los primeros estadios de la enfermedad, asociado a la dificultad para coordinar simultáneamente el almacenamiento y procesamiento de información (Enright et al., 2015; Fong et al., 2015; Hunt et al., 2015; Papp et al., 2015; Pitlers et al., 2014), o bien, en asociación con el control de interferencia, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva (Terasawa et al., 2014; Yuan y Raz, 2014).

Otros autores han descrito una conducta de perseveración de la respuesta errónea tanto en pacientes DTA como DFT en fase moderada (Flannagan, et al., 2014; McClam et al., 2015), algunos, pese a encontrar deterioro en la comparación con sujetos sanos, no identificaron diferencias significativas en la capacidad de inhibición al comparar sujetos DTA leve, moderada y severa (Rabittler et al., 2015).

Con respecto a la regulación y el control del comportamiento, algunos autores han reportado la sintomatología depresiva como una de las comorbilidades neuropsiquiátricas más frecuentes en la DTA (Chemerinski et al., 2014; Lebedeva et al., 2014), no obstante, otros señalan que se debe tener precaución con su diagnóstico diferencial en las primeras etapas de la enfermedad (Baquero y Martín, 2015; Bystad et al., 2014; Landes et al., 2015); algunos autores han diferenciado sus manifestaciones desde los estadios iniciales, hasta los más avanzados (Apostolova et al., 2014; Hirao et al., 2015). Los estudios sobre desinhibición conductual son

limitados y se circunscriben a comparar la DTA con el DCL o la DFT, reportando cambios significativos en conducta desinhibida hasta en etapas avanzadas de la enfermedad, en comparación con la apatía y la disfunción ejecutiva de temprana aparición (Malloy et al., 2014; Ready et al., 2014); la desinhibición sexual también se reporta en etapas posteriores (Cipriani et al., 2015; Zajac et al., 2015). La conducta agresiva, tanto física como verbal, se ha asociado significativamente con el deterioro cognitivo en el curso de la DTA (Bandyopadhyay et al., 2014; Bidzan et al., 2014; Kim y Lee, 2014; Sampson et al., 2015). Lo mismo ocurre con el deterioro en la capacidad de insight y el retraimiento social (Verhülndonk et al., 2014), aunque algunos estudios han mostrado diferencias por la influencia de otras variables tales como la sintomatología depresiva, la edad, el sexo de los participantes y la percepción de calidad de vida (Conde et al., 2015).

Como puede apreciarse, en la literatura actual existen resultados muy heterogéneos con respecto a los rendimientos de los sujetos con DTA en tareas orbitofrontales, estos resultados se asocian con la utilización de diversas pruebas en la evaluación, el nivel de complejidad de los estímulos, las muestras de pacientes utilizadas y, sobre todo, el no considerar las posibles diferencias en el desempeño, de acuerdo a los grados de severidad de la demencia, razón por la cual, la mayoría de estudios se han propuesto identificar la presencia o no, de alteraciones orbitofrontales en estadios tempranos, pero ¿cómo serán los rendimientos de estos pacientes en fase leve, moderada y moderadamente grave?, ¿mostrarán los resultados diferencias significativas entre una fase y otra?, si existieran diferencias, ¿en qué fases se evidenciará mayor deterioro? además, un número considerable de estudios comparan pacientes DTA con pacientes DCL y DFT, entonces, ¿cambiarán los resultados al comparar los pacientes con sujetos sin deterioro neurocognitivo dentro de un proceso de envejecimiento normal?.

Con el fin de aclarar estas interrogantes, se plantean los siguientes objetivos e hipótesis.

#### **4.1.1 Objetivos Generales**

1. Estudiar las funciones relacionadas con el circuito orbitofrontal en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.
2. Estudiar la regulación y control del comportamiento en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave), comparando el funcionamiento previo y posterior a la aparición de la demencia.

#### **4.1.2 Objetivos Específicos**

##### **Relacionados con el objetivo general 1**

1. Estudiar y analizar la **toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo** en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.
2. Estudiar y analizar la **atribución de estados mentales y emocionales en otras personas** en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

3. Estudiar y analizar el **reconocimiento de emociones en expresiones faciales y en situaciones sociales** en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.
4. Estudiar y analizar el **control inhibitorio** en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares.

#### **Relacionados con el objetivo general 2**

5. Estudiar y analizar la **apatía, disfunción ejecutiva y desinhibición** en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave), comparando el funcionamiento previo y posterior a la aparición de la demencia.

#### **4.2 Hipótesis**

Se plantean las siguientes hipótesis:

##### Relacionadas con el objetivo específico 1

**Hipótesis 1:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 2

**Hipótesis 2:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan atribución de estados mentales y emocionales en otras personas en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 3

**Hipótesis 3:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan reconocimiento de emociones en expresiones faciales a través de fotografías de rostros en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Hipótesis 4:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos similares en tareas que evalúan reconocimiento de emociones en situaciones sociales, en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Hipótesis 5:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos similares en tareas que evalúan la comprensión de situaciones sociales, en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**Hipótesis 6:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos similares en tareas que evalúan la empatía en situaciones sociales, en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 4

**Hipótesis 7:** Los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan control inhibitorio en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 5

**Hipótesis 8:** Existen diferencias en apatía, disfunción ejecutiva y desinhibición antes y después de la aparición de la demencia, en los grupos de pacientes con DTA.

# **CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA**

## **CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA**

<b>5.1</b>	Diseño .....	209
<b>5.2</b>	Descripción de variables .....	209
	<b>5.2.1</b> Variables dependientes .....	209
	<b>5.2.2</b> Variable independiente .....	211
<b>5.3</b>	Participantes .....	211
<b>5.4</b>	Material .....	217
<b>5.5</b>	Procedimiento .....	230
<b>5.6</b>	Análisis estadístico .....	231

## 5. Metodología

### 5.1 Diseño

Para esta investigación se ha utilizado un diseño observacional-transversal.

### 5.2 Descripción de variables

#### 5.2.1 Variables dependientes

Como variables dependientes se han evaluado:

- **Toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo:**
  - Puntuación total obtenida en “*Iowa Gambling Task (IGT)*” (puntuación máxima = 100).
  - Puntuación obtenida en el Bloque 1 (B1 [1-20]) de cartas de la “*Iowa Gambling Task (IGT)*” (puntuación máxima = 20).
  - Puntuación obtenida en el Bloque 2 (B2 [21-40]) de cartas de la “*Iowa Gambling Task (IGT)*” (puntuación máxima = 20).
  - Puntuación obtenida en el Bloque 3 (B3 [41-60]) de cartas de la “*Iowa Gambling Task (IGT)*” (puntuación máxima = 20).
  - Puntuación obtenida en el Bloque 4 (B4 [61-80]) de cartas de la “*Iowa Gambling Task (IGT)*” (puntuación máxima = 20).
  - Puntuación obtenida en el Bloque 5 (B5 [81-100]) de cartas de la “*Iowa Gambling Task (IGT)*” (puntuación máxima = 20).



- **Capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales (Teoría de la Mente):**
  - Puntuación obtenida en el Test de Faux Pas (Versión para adultos) (puntuación máxima = 40).
- **Reconocimiento de emociones en expresiones faciales:**
  - Puntuación obtenida en el Test de la Mirada (puntuación máxima = 36).
- **Reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales:**
  - Puntuación total obtenida en el visionado de situaciones sociales (puntuación máxima = 10).
  - Puntuación obtenida en el factor comprensión del visionado de situaciones sociales (puntuación máxima = 10).
  - Puntuación obtenida en el factor empatía del visionado de situaciones sociales (puntuación máxima = 10).
- **Inhibición de la conducta:**
  - Criterio de aprendizaje en el Test de objetos alternados (12 aciertos consecutivos).
  - Puntuación obtenida en lectura de palabras (P) en el Test de colores y palabras de Stroop.
  - Puntuación obtenida en denominación de colores (C) en el Test de colores y palabras de Stroop.
  - Puntuación obtenida en palabra-color (PC) en el Test de colores y palabras de Stroop.
  - Índice de interferencia en el Test de colores y palabras de Stroop.

- **Regulación y control del comportamiento:**

- Puntuación global (pre/post) de la “*Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)*” (puntuación máxima = 230).
- Puntuación obtenida en la sub-escala Apatía (pre/post) de la “*Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)*” (puntuación máxima = 70).
- Puntuación obtenida en la sub-escala Desinhibición (pre/post) de la “*Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)*” (puntuación máxima = 75).
- Puntuación obtenida en la sub-escala Disfunción ejecutiva (pre/post) de la “*Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)*” (puntuación máxima = 85).

### 5.2.2 Variable independiente

Como variable independiente se ha evaluado:

- Diagnóstico de Demencia tipo Alzheimer con diferentes grados de severidad: leve, moderada y moderadamente grave de acuerdo con la Escala de Deterioro Global (GDS).

## 5.3 Participantes

La muestra está conformada por sujetos con diagnóstico de DTA (n=60; 66.7%) y sujetos sin afectación neurocognitiva (n=30; 33.3%), de los cuales 50 son mujeres y 40 son varones, todos ellos con características sociodemográficas similares de la población costarricense, con edades comprendidas entre 55 y 85 años. El 100% de los participantes son diestros. En la Tabla 10 se presentan las características sociodemográficas de la muestra global.

Tabla 10. Características sociodemográficas de los participantes

<b>Edad</b>		<i>M</i>	<i>DS</i>
		68.44	9.37
<b>Género</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Masculino		40	44.4
Femenino		50	55.6
<b>Escolaridad</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
2 años		30	33.3
4 años		18	20
6 años		16	17.8
8 años		15	16.7
10 o más años		11	12.2
<b>Estado civil</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Soltero		15	16.7
Casado/Unión de hecho		60	66.7
Divorciado/Separado		5	5.6
Viudo		10	11

**Nota:** **M:** Media; **DS:** Desviación estándar; **n:** Número de participantes.

Para cumplir con los objetivos de la investigación, se han establecido los siguientes grupos:

### **Grupo 1 – Sujetos con DTA de diferente grado de severidad**

Está formado por 60 sujetos (37 mujeres y 23 varones) con diagnóstico de DTA atendidos en el Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí (Costa Rica). Estos participantes debían cumplir con los siguientes criterios:

- Cumplir con los criterios diagnósticos de EA probable establecidos por el NINCDS/ADRDA, confirmado por un neurólogo (McKhann et al., 1984).
- No presentar más de 10 años de evolución desde el diagnóstico de DTA.
- Cumplir con los criterios diagnósticos de Trastorno Neurocognitivo Mayor del DSM-5 (APA, 2013).

- Presentar severidad del cuadro leve (puntuación = 3); moderada (puntuación = 4) o moderadamente grave (puntuación = 5), según la Escala de Deterioro Global GDS (Reisberg et al., 1982).
- Obtener una puntuación  $\leq 24$  en el Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española-MMSE (Lobo, Saz y Marcos, 2002).
- Obtener una puntuación  $\leq 31$  puntos en el Test de Alteración de la Memoria T@M (Rami, Molinuevo, Sánchez, Bosch y Villar, 2007).
- Obtener una puntuación  $\leq 69$  en el Examen Cognitivo de Cambridge CAMCOG (Vilalta, Llinas, López, Amiel y Vidal, 1990).
- Obtener una puntuación  $\leq 60$  en el Índice de Barthel IB (Mahoney y Barthel, 1965).
- Obtener una puntuación  $\leq 6$  en la Escala del “*Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities of Daily Living* (PGC –IADL)” (Lawton y Brody, 1969).
- Ser de nacionalidad costarricense y tener como lengua materna el español.
- Edad comprendida entre 55-85 años.
- Tener como mínimo 2 años de escolarización.
- No presentar en su historia clínica alteraciones neurológicas, neuroquirúrgicas, neuropsicológicas y/o psicopatológicas clínicamente demostrables.
- No presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol y/o otras drogas.

Teniendo en cuenta el grado de severidad del cuadro, se han establecido tres subgrupos: DTA leve (DTA-L), DTA moderada (DTA-M) y DTA moderadamente grave (DTA-MG)

### **Grupo 2 – Sujetos sin afectación neurocognitiva (S-DTA)**

Corresponde al grupo de comparación, formado por 30 sujetos (13 mujeres y 17 varones) sin diagnóstico de deterioro cognitivo que participan en diferentes grupos de psicoeducación atendidos en el Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí (Costa Rica). Estos participantes debían cumplir con los siguientes criterios:

- No poseer diagnóstico de demencia.
- Los sujetos no deben cumplir con los criterios diagnósticos de Trastorno Neurocognitivo Mayor del DSM-5 (APA, 2013)
- Obtener una puntuación  $\geq 25$  en el Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española-MMSE (Lobo et al., 2002).
- Obtener una puntuación  $\geq 32$  en el Test de Alteración de la Memoria T@M (Rami et al., 2006).
- Obtener una puntuación  $\geq 70$  en el Examen Cognitivo de Cambridge CAMCOG (Vilalta et al., 1990).
- Obtener una puntuación  $\geq 61$  en el Índice de Barthel IB (Mahoney y Barthel, 1965)
- Obtener una puntuación  $\geq 7$  en la Escala del “*Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities of Daily Living* (PGC –IADL)” (Lawton y Brody, 1969).
- Ser de nacionalidad costarricense y tener como lengua materna el español.
- Edad comprendida entre 55-85 años.
- Tener como mínimo 2 años de escolarización.
- No presentar en su historia clínica alteraciones neurológicas, neuroquirúrgicas, neuropsicológicas y/o psicopatológicas clínicamente demostrables.
- No presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol y/o otras drogas.

Fueron eliminados del estudio 10 participantes que no cumplían algunos de los criterios de inclusión: 3 mujeres que no finalizaron las tareas de la evaluación inicial; 3 varones con historia de consumo prolongado de psicofármacos; 4 varones con antecedente de consumo de drogas. En la Tabla 11 se especifican las características sociodemográficas de cada uno de los grupos constituidos.

**Tabla 11. Características sociodemográficas de los participantes por grupo**

		Demencia tipo Alzheimer									
		S-DTA		DTA-L		DTA-M		DTA-MG		Total	
		M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS
<b>Edad</b>		65.20	8.25	71.60	10.49	69.20	11.20	67.60	7.54	68.44	9.37
<b>Género</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	Femenino	13	14.46	12	13.34	10	11.12	15	16.68	50	55.60
	Masculino	17	18.87	8	8.88	10	11.10	5	5.55	40	44.40
<b>Escolaridad</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	2 años	10	11.10	7	7.77	9	9.99	4	4.44	30	33.30
	4 años	4	4.44	5	5.56	7	7.78	2	2.22	18	20
	6 años	2	2.23	6	6.67	7	7.79	1	1.11	16	17.80
	8 años	5	5.56	6	6.68	2	2.23	2	2.23	15	16.70
	10 o más años	2	2.22	5	5.54	1	1.11	3	3.33	11	12.20
<b>Estado civil</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	Soltero	2	2.23	4	4.45	5	5.57	4	4.45	15	16.70
	Casado/Unión libre	42	46.69	7	7.78	8	8.89	3	3.34	60	66.70
	Divorciado/Separado	1	1.12	2	2.24	1	1.12	1	1.12	5	5.60
	Viudo	1	1.10	5	5.50	3	3.30	1	1.10	10	11

**Nota:** **M:** Media; **DS:** Desviación estándar; **n:** Número de participantes; **S-DTA:** Sin demencia; **DTA-L:** Demencia leve; **DTA-M:** Demencia moderada; **DTA-MG:** Demencia moderadamente grave.

Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA de un factor) para analizar el efecto de los grupos en la edad, ante lo cual no se detecta ningún efecto estadísticamente significativo ( $F_{(5,84)} = 3,78$ ;  $p = 0,48$ ) (ver Tabla 12). Haciendo uso del método chi-cuadrado se determina que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las variables género ( $\chi^2(2) = 0,06$ ;  $p = 0,74$ ), nivel de escolaridad ( $\chi^2(7) = 3,26$ ;  $p = 0,57$ ) y estado civil ( $\chi^2(6) = 13,63$ ;  $p = 0,82$ ) (ver Tabla 13)

Tabla 12. ANOVA de un factor. Edad

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	p*
<b>Intergrupos</b>	317.651	3	105.884	6.448	.483
<b>Intragrupos</b>	1412.314	86	16.422		
<b>Total</b>	1729.965	89			

**Nota:** gl: Grado de libertad; F: Estadístico F de Fisher-Snedecor; p\*: Significativo al nivel .05

Tabla 13. Chi-cuadrado. Género, escolaridad y estado civil

	Género	Escolaridad	Estado civil
<b>Chi-cuadrado</b>	0,06	3,26	13,63
<b>gl</b>	1	2	3
<b>p*</b>	0,74	0,57	0,82

**Nota:** gl: Grado de libertad; p\*: Significativo al nivel .05

En cuanto a los rendimientos cognitivos generales y actividades básicas e instrumentales de vida diaria, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el GDS ( $F_{(5,84)} = 0.012$ ;  $p < 0,05$ ); MMSE ( $F_{(5,84)} = 0.021$ ;  $p < 0,05$ ); T@M ( $F_{(5,84)} = 0.000$ ;  $p < 0,05$ ); CAMCOG ( $F_{(5,84)} = 0.030$ ;  $p < 0,05$ ) y el IB ( $F_{(5,84)} = 0.017$ ;  $p < 0,05$ ). No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en PGC – IADL ( $F_{(5,84)} = 1.247$ ;  $p > 0,05$ ). En la Tabla 14 se muestran los rendimientos generales observados en los cuatro grupos del estudio.

Tabla 14. Rendimientos cognitivos generales en los grupos de estudio

	S-DTA		DTA-L		DTA-M		DTA-MG		p*
	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	
<b>GDS</b>	7.25	1.86	3.17	1.07	4.09	1.26	5.11	1.05	0.012
<b>MMSE</b>	25.16	1.49	22.56	1.24	20.84	1.38	17.34	1.18	0.021
<b>T@M</b>	39.21	1.51	30.53	1.34	30.13	1.42	29.83	1.25	0.000
<b>CAMCOG</b>	75.66	1.48	67.19	1.43	66.41	1.34	65.61	1.36	0.030

Tabla 14 (Continuación). Rendimientos cognitivos generales en los grupos de estudio

<b>IB</b>	92	1.66	59.23	1.69	56.23	1.52	53.48	1.50	<b>0.017</b>
<b>PGC – IADL</b>	7.10	1.31	5.90	1.35	4.83	1.24	4.52	1.20	1.247

**Nota:** **GDS:** Escala de Deterioro Global; **MMSE:** Mini-Mental State Examination; **T@M:** Test de Alteración de la Memoria; **CAMCOG:** Examen Cognitivo de Cambridge; **IB:** Índice de Barthel; **PGC-IADL:** Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities of Daily Living; **M:** Media; **DS:** Desviación estándar; \*Significativo al nivel .05; **S-DTA:** Sin demencia; **DTA-L:** Demencia leve; **DTA-M:** Demencia moderada; **DTA-MG:** Demencia moderadamente grave.

## 5.4 Material

### Rastreo cognitivo

Se utilizaron tres instrumentos para evaluar los rendimientos cognitivos generales de los participantes: el “*Mini-Mental State Examination (MMSE)*” (Folstein et al., 1975) en su versión en español (Lobo et al., 2002); el Test de Alteración de la Memoria T@M (Rami et al., 2007) y el Examen Cognitivo de Cambridge CAMCOG (Vilalta et al., 1990).

**a)- “*Mini-Mental State Examination (MMSE)*”:** es uno de los instrumentos de evaluación clínica más utilizados y estudiados; su popularidad se debe, en gran parte, a su excelente fiabilidad y validez para detectar el deterioro cognitivo y vigilar su evolución en pacientes con alteraciones neurológicas, especialmente en personas adultas mayores (Skorga y Young, 2015). La prueba se administra en un tiempo de 5 a 10 minutos y consta de 11 ítems sobre orientación témporo-espacial, memoria inmediata y diferida, atención y cálculo, lenguaje y capacidad visuconstructiva (Lobo et al., 2002). La puntuación máxima es de 30, las respuestas son codificadas como correctas o incorrectas y el resultado final (0 a 30 puntos) se obtiene sumando el total de preguntas respondidas correctamente, por tanto, las puntuaciones altas indican un mejor funcionamiento cognitivo (Stein et al., 2015).

Los autores americanos recomiendan los siguientes puntos de corte para propósitos clasificatorios: función cognoscitiva normal = 27-30; déficit cognoscitivo leve = 21-26; déficit



cognoscitivo moderado = 11-20 y déficit cognoscitivo grave = 0-10. No obstante, en la interpretación de las puntuaciones, la adaptación española llevada a cabo por Lobo et al. (2002) propone que con el punto de corte 24 se logran buenos resultados, similares a la versión americana, siendo por tanto un punto de corte satisfactorio para comparaciones transculturales; motivo por el cual, se asumirá así en este estudio.

**b)- Test de Alteración de la Memoria (T@M):** es un test de cribado para el deterioro cognitivo diseñado y validado por Rami et al. (2007), incluye la valoración de diferentes subtipos de memoria que están alterados en el deterioro cognitivo leve y en la DTA. Su tiempo de aplicación es de aproximadamente 7 minutos; se divide en 5 subtest que comprenden en total de 43 ítems, sumando un máximo de 50 puntos.

El primer subtest implica memoria de fijación verbal de palabras y de frases de contenido lógico. Al paciente se le proporcionan ayudas para que codifique la información con claves semánticas. El segundo apartado es de orientación temporal e incluye 5 preguntas. El tercer subtest es de memoria semántica; en este apartado se incluyen 14 preguntas sobre conocimientos generales y una autobiográfica. En el cuarto apartado se evalúa la memoria de evocación libre, pidiéndole que recuerde las cinco palabras y las dos frases que se presentaron en el apartado de memoria de fijación. El último apartado evalúa la memoria de evocación con pistas; se facilitan las ayudas semánticas de la información presentada en el apartado de fijación para permitir la evocación.

El uso de diferentes subtipos de memoria permite su buena discriminación no solo entre el deterioro cognitivo leve y los controles poblacionales, sino entre el deterioro cognitivo leve y los pacientes con EA inicial (Sousa, Pereira, Costa y Rami, 2015). El punto de corte óptimo

para distinguir el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico de las quejas subjetivas de memoria es de 37 puntos; el punto de corte óptimo para la DTA es de 31 puntos (Rami et al., 2007).

**c)- Examen Cognitivo de Cambridge (CAMCOG):** es una prueba incluida en la entrevista diagnóstica de demencias CAMDEX validada en español (Vilalta et al., 1990), se utiliza para evaluar la intensidad del déficit cognitivo en pacientes con demencia, evaluando especialmente criterios A y B del DSM-IV (Kumar, Koirala y Tiwari, 2015). Su tiempo de aplicación es de aproximadamente 60 minutos, consta de 60 ítems (63 en versión española), entre los que se encuentra el MMSE completo, más las tres añadidas del MEC (mini examen cognoscitivo, versión española).

Abarca las siguientes áreas: orientación (tiempo y espacio); lenguaje (comprensión [respuesta motora y verbal, comprensión lectora]; expresión [denominación, definiciones, repetición, lenguaje espontáneo]); memoria (fijación, recuerdo [imágenes, información reciente y remota]; reconocimiento); atención-concentración; praxis (copia y dibujo; escritura [espontánea y dictada]; praxis ideacional, ideomotora; reconocimiento táctil); cálculo; pensamiento abstracto (semejanzas); percepción visual (reconocimiento de personas, objetos y funciones). La administración de esta prueba da como resultado una puntuación total obtenida a través de la suma directa de los aciertos en cada área, con un mínimo de 0 y un máximo de 130. El punto de corte para diagnosticar demencia en población española se ha establecido en 69/70 (Vilalta et al., 1990).

### **Grado de deterioro global**

Se utilizó la Escala de Deterioro Global GDS (Reisberg et al., 1982), diseñada por Reisberg et al. (1982), ampliamente utilizada, sobre todo en estudios clínicos. Sus autores la validaron frente a medidas psicométricas, neuroanatómicas y neurofisiológicas. La GDS gradúa

la intensidad de la DTA, aunque también es extrapolable a otros tipos de demencia, en 7 estadios clínicos (con un rango de 1 a 7); los valores más altos significan mayor grado de deterioro, así, la asignación final del estadio se realiza tras evaluar, mediante entrevista, las características clínicas del deterioro cognitivo en el paciente (Guerrero et al., 2014). De esta forma, propone los siguientes grados de severidad: GDS 1 (sin deterioro cognitivo / Normalidad); GDS 2 (deterioro cognitivo muy leve / Olvido benigno senil); GDS 3 (deterioro cognitivo leve / Compatible con EA incipiente); GDS 4 (deterioro cognitivo moderado / Demencia leve); GDS 5 (Deterioro cognitivo moderadamente grave / Demencia moderada); GDS 6 (Deterioro cognitivo grave / Demencia moderadamente grave); GDS 7 (deterioro cognitivo muy severo / Demencia grave).

#### **Actividades de la vida diaria**

Se utilizó el Índice de Barthel IB (Mahoney y Barthel, 1965) y la Escala del “*Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities of Daily Living (PGC –IADL)*” (Lawton y Brody, 1969).

**a)- Índice de Barthel (IB):** es un instrumento que mide la capacidad de una persona para realizar diez actividades de la vida diaria consideradas como básicas, obteniéndose una estimación cuantitativa de su grado de independencia, mediante la asignación de diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo las mismas, esto en su versión original en español (Mahoney y Barthel, 1965).

El rango de posibles valores del IB está entre 0 y 100, con intervalos de 5 puntos para la versión original. Cuanto más cerca de 0 está la puntuación de un sujeto, más dependencia tiene; cuanto más cerca de 100 más independencia. La interpretación sugerida por Shah, Vanclay y Cooper (1989) sobre la puntuación del IB es: 0-20 (dependencia total); 21-60 (dependencia

severa); 61-90 (dependencia moderada); 91-99 (dependencia escasa); 100 (independencia). Los valores asignados a cada actividad se basan en el tiempo y cantidad de ayuda física requerida si el paciente no puede realizar dicha actividad. El crédito completo no se otorga para una actividad si el paciente necesita ayuda y/o supervisión mínima uniforme; por ejemplo, si no puede realizar con seguridad la actividad sin alguien presente.

Las condiciones ambientales pueden afectar la puntuación en el IB del paciente; si el sujeto tiene requerimientos especiales para realizar sus AVD en el hogar (con excepción de adaptaciones generales), su puntuación será baja cuando éste no pueda realizarlas. Algunos ejemplos son: barandales en ambos lados, pasillos y puertas amplias para el acceso de sillas de ruedas, cuartos en el mismo nivel, barras o agarraderas en el cuarto de baño, en tina e inodoro. Para ser más valiosa la evaluación, una explicación de los requisitos ambientales especiales debe acompañar el IB de cada paciente cuando éstos estén indicados.

**b)- Escala de Philadelphia (PGC-IADL):** la escala fue desarrollada en el Centro Geriátrico de Filadelfia, de ahí que también sea conocida como “*Philadelphia Geriatric Center – Instrumental Activities of Daily Living* (PGC – IADL)”. Publicada por Lawton y Brody (1969), como resultado de estudios sobre la organización y complejidad de las diferentes áreas de la conducta humana. Fue construida específicamente para población anciana, institucionalizada o no (Park, Jang, Lee, Chiriboga y Molinari, 2015). Su objetivo es evaluar las capacidades funcionales de las personas adultas mayores según diferentes niveles de competencia, en particular la autonomía física e instrumental en actividades de la vida diaria (Bogner et al., 2015). El tiempo requerido para completarla es muy breve, aproximadamente cinco minutos. El sistema de puntuación está basado en la información obtenida tanto a partir

del propio sujeto (en el caso de que su capacidad cognitiva esté intacta) como de personas allegadas o del personal, si es un sujeto institucionalizado.

Consta de 8 ítems que valoran las siguientes actividades: Capacidad para usar el teléfono, ir de compras, preparación de alimentos, cuidar la casa, lavado de ropa, utilización de medios de transporte, responsabilidad sobre la medicación y capacidad de utilizar el dinero. Estos ítems tienen cuatro posibles respuestas a las que se asigna el valor numérico 1 ó 0. El entrevistador debe seleccionar una de estas respuestas en cada ítem. La puntuación final es la suma del valor de todas las respuestas y oscila entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total).

### **Funciones asociadas al circuito orbitofrontal**

Para valorar las funciones asociadas al circuito orbitofrontal se recurrió a la utilización de 7 instrumentos: *Iowa Gambling Task* (IGT) (Bechara, 2009); *Test de Faux Pas* (Versión para adultos) (Baron-Cohen, O'Riordan, Stone, Jones y Plaisted, 1999); *Test de la Mirada* (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste y Plumb, 2001); *Visionado de situaciones sociales*; *Test de Objetos Alternados* (Freedman y Oscar-Berman, 1986); *Test de colores y palabras de Stroop* (Stroop, 1935) y la "*Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe)" (Grace y Malloy, 2001).

**a)- Iowa Gambling Task (IGT):** constituye una de las tareas más utilizadas para el estudio de la toma de decisiones (Heilman y Miclea, 2015). Según la hipótesis del marcador somático, las alteraciones en este ámbito, propias de los sujetos con lesiones localizadas en el córtex orbitofrontal, serían debidas a la incapacidad o dificultad para emplear de forma adecuada las señales somáticas (Glöckner y Hochman, 2015). En esta investigación se ha utilizado la versión computarizada del IGT basada en la tarea original diseñada por Bechara, Damasio, Tranel y Anderson (1998).

La IGT consiste en la presentación en pantalla de cuatro barajas de cartas boca abajo identificadas mediante las letras A, B, C y D. El sujeto ha de escoger una carta de las barajas. Cada carta supone ganar o perder dinero. El juego se compone de 100 cartas, pero el participante no lo sabe. Cada vez que el sujeto selecciona una carta en la pantalla aparece un reforzador (cara sonriente) acompañado de un mensaje que indica la cantidad de dinero ganado. En algunos ensayos, tras la cara sonriente, se muestra una cara triste junto a la cantidad de dinero perdido. En la parte superior izquierda de la pantalla hay una barra verde, que aumenta o disminuye de tamaño en función de la cantidad de dinero ganado o perdido por el participante.

Las barajas A y B (barajas desfavorables) proporcionan grandes recompensas económicas pero también importantes pérdidas. En la baraja A la frecuencia de castigo aumenta progresivamente, pero la magnitud del castigo se mantiene constante a lo largo de la tarea. En la baraja B la frecuencia de aparición de los castigos se mantiene constante, pero su magnitud aumenta.

Las otras dos barajas, C y D (barajas favorables) aportan ganancias más modestas pero a su vez pérdidas más pequeñas. La baraja C incrementa la frecuencia de las penalizaciones, manteniendo cantidades constantes. En la baraja D la frecuencia de castigo es constante, pero la magnitud de los castigos se incrementa.

Se analizaron los resultados del IGT siguiendo la propuesta de los autores de la prueba. Las 100 cartas seleccionadas por cada participante fueron subdivididas en cinco bloques de 20 cartas cada uno B1 (1-20); B2 (21-40); B3 (41-60); B4 (61-80) y B5 (81-100). La puntuación en cada uno de los bloques se obtuvo restando el número de cartas elegidas de las barajas desfavorables al número de cartas seleccionadas de las barajas favorables  $(C+D) - (A+B)$ . Esta puntuación se calculó para cada bloque de 20 ensayos y para el número total de ensayos.

**b)- Test de Faux Pas:** es un test que mide la habilidad del sujeto para detectar cuándo alguien dice algo inapropiado pero sin mala intención, porque era o podría haber resultado hiriente para la otra persona, es decir, permite establecer la sensibilidad social en las interacciones con otros (Thiébaut et al., 2015). Baron-Cohen et al. (1999) desarrollaron el test que originalmente incluye 10 historias de meteduras de pata o paso en falso y 10 escenarios con situaciones sociales normales. En la presente investigación se ha reducido el test a 5 historias en las que hay meteduras de pata y 5 con situaciones normales para que la prueba no genere cansancio en los pacientes con DTA.

El examinador lee en voz alta cada una de las historias mientras el participante la tiene por escrito. El participante tiene que decidir si la historia que ha leído presenta una metedura de pata o no. Para considerar que ha identificado la metedura de pata tiene que responder a 6 preguntas para constatar si ha entendido realmente el mensaje: 1) ¿Alguien dijo algo extraño o inadecuado?; 2) ¿Quién dijo algo extraño o inadecuado?; 3) ¿Por qué no debería haberlo dicho?; 4) ¿Por qué crees que dijo eso?; 5) ¿Sabía X que Y...? (para esta pregunta se considera respuesta válida cualquier respuesta que aluda a la metedura de pata); 6) ¿Cómo se habrá sentido X?

Cada respuesta correcta se puntúa con un punto. Además, se realizan dos preguntas control específicas para cada historia, con el objetivo de comprobar que el sujeto tiene cierta comprensión y memoria de las mismas. Si no contesta correctamente las dos preguntas control, no se da por válida ninguna de las 6 respuestas anteriores y el caso se puntúa con 0 puntos.

Para los casos en que no hay metedura de pata solo se puede hacer la primera de las preguntas 1) ¿Alguien dijo algo extraño o inadecuado?". Si se responde que no, entonces se realizan también las dos preguntas control. En caso de responder correctamente, se da una

puntuación de 2 puntos. En las historias que no presentan meteduras de pata, se puntúan 2 puntos en cada una si se contestan correctamente, siendo la puntuación máxima de 10 puntos. La puntuación mínima de esta prueba es de 0 y la máxima de 40 puntos.

c)- **Test de la mirada:** el test propuesto por Baron-Cohen, Jolliffe, Mortimore y Robertson (1997), se utiliza para valorar aspectos emocionales complejos que surgen en la interacción social, de esta forma, exige al sujeto una serie de requisitos: conocer el significado de un léxico complejo que hace referencia a emociones y sentimientos; basándose en la expresión de los ojos, determinar la expresión facial que acompaña a la mirada; identificar la emoción que genera esa expresión determinada (empatía). No obstante, los propios autores señalan que una limitación del test es la utilización de fotografías con expresiones estáticas de los ojos, lo que resta validez ecológica a la prueba (Baron-Cohen et al., 2001). Constituye un instrumento que aporta información del procesamiento social y de la teoría de la mente, ya que las expresiones faciales son un aspecto fundamental de la comunicación no verbal humana de la emoción (Levin, Fox, Zeanah y Nelson, 2015).

En el estudio se utilizó la versión revisada para adultos (Baron-Cohen et al., 2001), que incluye 36 fotografías de la parte superior del rostro (ojos y cejas) de personas de ambos sexos, en blanco y negro. El participante debe “leer la mirada” y elegir entre cuatro palabras la que mejor represente el estado mental de la imagen. Como tarea control, para descartar que el sujeto no presente un trastorno del procesamiento de los rostros, se solicita que además de determinar la expresión emocional de la mirada, identifique si esta pertenece a un hombre o a una mujer. En una hoja de registro el evaluador marca las respuestas del sujeto. La administración consume aproximadamente 15 minutos. Se otorga un punto por cada respuesta correcta; el puntaje máximo es de 36 puntos.



**d)- Visionado de situaciones sociales:** para efectos del estudio se propone esta tarea con la finalidad de valorar la capacidad que tienen los participantes de poder entender situaciones sociales agradables o desagradables de la vida. Consiste en unos fragmentos de videos que se le presentan a cada sujeto, con los cuales se desea observar si los pacientes preservan la capacidad de comprender situaciones sociales diversas y, además, si logran entrar en contacto de forma empática, con las emociones que de ellas se desprenden.

Se realizó una selección de fragmentos de telenovelas que representan 5 situaciones sociales positivas y 5 situaciones sociales negativas. De esta forma, los participantes debían observar los fragmentos de las telenovelas con una duración de 30 segundos cada uno.

Posteriormente, se les preguntaba si comprendían lo que estaba pasando (¿qué está pasando?) y qué emociones se generaban al observar cada video (¿qué siente el/los protagonistas?). Las emociones que se brindaron como ejemplo en las diversas escenas fueron: tristeza, amor, miedo, dolor, ira, angustia, alegría, tranquilidad, otras.

Las cinco escenas asociadas a situaciones negativas fueron las siguientes: Funeral (de la Telenovela “Como me haces falta”), Muerte (de la telenovela “El color de la pasión”), Incendio (de la telenovela “Hasta el fin del mundo”), Enfermedad (de la telenovela “La gata”) y Pelea (de la telenovela “Velo de novia”). Las 5 escenas de situaciones positivas fueron las siguientes: conversación en familia (de la telenovela “Mi corazón es tuyo”), Boda (de la telenovela “Esmeralda”), niños jugando (de la telenovela “Vivan los niños”), Bromas (de la telenovela “Una familia con suerte”) y Baile (de la telenovela “Un refugio para el amor”).

De esta forma, se obtuvo tres puntuaciones; la primera correspondió a la puntuación global del visionado, para la cual las respuestas fueron consideradas como correctas en función de si el participante comprendía tanto la trama de la escena (comprensión), como si lograba

identificar la emoción subyacente (empatía), obteniéndose así, una puntuación máxima de 10 y mínima de 0. A pesar de que ambos requisitos eran indispensables para la puntuación global, interesó también medir el rendimiento en ambos factores de forma individual, pues algunos sujetos podrían comprender la escena y no identificar la emoción en juego o viceversa, razón por la cual, la segunda y tercera puntuación correspondió al puntaje obtenido, por separado, en comprensión y empatía respectivamente, cada una con un máximo de 10 puntos y un mínimo de 0 puntos.

**e)- Test de objetos alternados:** prueba basada en una tarea original que consistía en la alternancia de la localización espacial de ensayo a ensayo (Pribam y Mishkin, 1956). Esta prueba es muy sensible para detectar la alteración orbitofrontal (Bohne et al., 2015; Plakke y Romanski, 2014). Para efectos de esta investigación se adoptó la prueba que realizaron Moritz, Fricke, Wagner y Hand (2001) en su estudio. El investigador y el paciente se sientan cara a cara en una mesa. En el primer ensayo se coloca una moneda en cada mano. El sujeto debe escoger una de las dos. Para los siguientes ensayos la moneda se pone debajo de la mano que no se ha escogido previamente. La moneda está en la misma mano hasta que el sujeto encuentra la moneda, dando la respuesta correcta.

Después de cada ensayo se ocultan las dos manos debajo de la mesa para que el participante no vea el intercambio de la moneda en las manos. La tarea está compuesta de 25 ensayos; el criterio de aprendizaje es de 12 respuestas correctas consecutivas. El sujeto debe identificar que la moneda se localiza de forma alternada después de cada respuesta correcta, inhibiendo la tendencia a elegir de nuevo la mano con la que acertó en el ensayo anterior. La variable cualitativa que se utilizó es que el sujeto cumpla el criterio de aprendizaje, es decir, que llegue a realizar 12 respuestas consecutivas correctas, en este caso, la tarea se dará por

correcta y si no lo consigue, como incorrecta. La variable es dicotómica (se alcanza o no el criterio).

**f)- Test de colores y palabras de Stroop:** el test evalúa la capacidad de cambio de una estrategia inhibiendo la respuesta habitual y ofreciendo una nueva respuesta ante nuevas exigencias estímulares (Link, Messerly, Driskell, Pinjala y Golden, 2015). Los resultados obtenidos con esta tarea desde un primer momento (Stroop, 1935) y en sucesivos estudios (Enright et al., 2015; Satish, Muralikrishnan y Balasubramanian, 2015) han demostrado que la latencia de respuesta del sujeto, cuando la palabra es incompatible con el color de la tinta, aumenta significativamente con relación a cuando la palabra es congruente o neutra, de esta forma, la prueba tiene en tres láminas que contienen cinco columnas, cada una de ellas con 20 elementos.

La primera tarea consiste en la lectura de palabras (P); así, cada uno de los elementos de la página número uno, corresponde al nombre de los tres colores empleados en el test, repetidos de manera aleatoria e impresos en tinta negra. El participante deberá leer durante 45 segundos los nombres de los colores "rojo", "verde" y "azul", impresos en negro. Se puntúa el número de aciertos en el tiempo previsto.

La segunda tarea consiste en la denominación de colores (C), utilizándose la página número dos, cuyos estímulos son símbolos tipo "XXX" coloreados de manera aleatoria con los tres colores empleados en el test. Se solicita al participante, durante 45 segundos, que denomine los colores impresos en cada fila y se puntúa el número de aciertos.

La tercera y última tarea corresponde a la condición de interferencia, palabra-color (PC), para este fin, en la página número tres aparece de nuevo el nombre de los tres colores empleados en el test pero impresos en tinta coloreada, de manera aleatoria y sin concordancia

entre el nombre del color y el color de la tinta en que está impreso. El participante, por tanto, durante 45 segundos, debe nombrar el color de la tinta con la que está impresa la palabra, inhibiendo su lectura; de igual forma, se puntúa el número de aciertos. Las tres láminas se presentan siempre en el mismo orden, indicándole al participante, en cada tarea, que debe realizar la consigna lo más rápido posible; si el sujeto se equivoca, se le interrumpe y se le solicita de nuevo la ejecución del elemento erróneo.

Una vez obtenidos los tres índices (P, C y PC) se realizan unos cálculos matemáticos, de forma tal que, con P y C, se obtiene PC" ( $PC'' = [P \times C] / [P + C]$ ), una estimación de la puntuación que el sujeto debería obtener en la condición de interferencia (PC).

Así, mediante la fórmula  $PC - PC''$  se obtiene el indicador de cuánto el individuo se deja interferir por el efecto Stroop (índice de interferencia). Si la puntuación es positiva, el individuo ha inhibido adecuadamente la respuesta automática y, si es negativa, presumiblemente ha inhibido peor de lo que hubiera sido esperable.

**g)- *Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)*:** es un instrumento diseñado para evaluar cambios no cognitivos en la conducta y proporciona una medida breve, fiable y válida de tres sintomatologías comportamentales de origen frontal: apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva. También cuantifica los cambios comportamentales en una dimensión temporal, al incluir una estimación de línea base (retrospectiva) y una estimación actual de conductas.

La FrSBe consiste en una escala de lápiz y papel de 46 ítems, de fácil y breve administración, que incluye una medida global de deterioro ejecutivo, así como medidas parciales asociadas a los tres síntomas frontales: apatía (14 ítems), desinhibición (15 ítems) y disfunción ejecutiva (17 ítems). Cada ítem se responde en una escala tipo Likert de cinco opciones (1 = Nunca, 2 = Ocasionalmente, 3 = A veces, 4 = Frecuentemente, 5 = Siempre).

El evaluador realiza las 46 preguntas al cuidador principal acerca de la conducta del paciente antes de tener la enfermedad y actualmente. La administración tarda unos 10 minutos. De esta forma, se obtienen cuatro puntajes: uno global y las tres puntuaciones para apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva, tanto antes, como después de la enfermedad, lo cual resulta valioso en la identificación de alteraciones conductuales específicas, sobre todo las asociadas con la desinhibición, que resulta ser la subescala mayormente relacionada con disfunción orbitofrontal. El rango de puntuación para apatía es de 70 puntos, desinhibición: 75 puntos y disfunción ejecutiva: 85 puntos, por tanto, la puntuación total para la escala es de 230 puntos.

### **5.5 Procedimiento**

Inicialmente se solicitó la autorización respectiva al Comité Local de Bioética en Investigación (CLOBI) del Hospital Nacional Psiquiátrico (HNP) mediante el formulario diseñado para tales fines. Una vez aprobado el proyecto de investigación por dicho comité, se contactó con los profesionales que dirigen la Clínica de Memoria de la consulta externa del HNP, de donde se tomaron los pacientes para la conformación del grupo de estudio (sujetos con diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer realizado por un neurólogo y especificado en su expediente de salud) y del grupo de comparación (sujetos sin deterioro neurocognitivo y en igualdad de condiciones sociodemográficas al grupo de estudio); todo ello después de una exhaustiva revisión de las historias clínicas en la base de datos respectiva.

A todos los participantes que voluntariamente decidieron colaborar en el estudio, se les solicitó por escrito el consentimiento para formar parte del mismo. El documento que cada persona firmó, señalaba claramente el propósito de la investigación y el procedimiento a seguir,

así como también, indicaba que la persona podría abandonar el estudio en el momento en que lo deseara, que las tareas a realizar no representaban ningún riesgo para la integridad del participante en tanto solo se incluirían pruebas que se utilizan de manera habitual en la práctica clínica neuropsicológica, además, se aclaró que su participación no supondría ningún costo económico para el sujeto y que el tratamiento de la información y los resultados obtenidos serían totalmente confidenciales.

Una vez obtenido el permiso de todos los participantes, se llevó a cabo un análisis más específico de su historia clínica y se aplicaron los instrumentos diagnósticos GDS, MMSE, T@M, CAMCOG, IB y la PCG-IADL con la finalidad de recoger los datos de interés para este estudio y comprobar que cada participante cumplía con las características reseñadas en el apartado de criterios de inclusión.

Así, una vez comprobados los criterios respectivos para que los sujetos fueran incluidos en la muestra, se aplicaron los instrumentos que evaluaban las principales funciones orbitofrontales: IGT, Test de Faux Pas, Test de la mirada, Visionado de situaciones sociales, Test de objetos alternados, Test de colores y palabras de Stroop y la FrSBe. Finalizada cada evaluación, los resultados obtenidos fueron corregidos e introducidos en una base de datos para su posterior análisis.

## **5.6 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versión 19.0 y se han aplicado tanto pruebas paramétricas como no paramétricas. El procedimiento de análisis de las variables fue el siguiente: en primer lugar se utilizó el test *Kolmogorov-Smirnov* (K-S), con el objetivo de corroborar si la distribución de las

variables dependientes en la muestra proviene de una población con una distribución específica; como prueba de homocedasticidad de las varianzas se ha utilizado el *test Levene*. De esta forma:

- a) Para comprobar las hipótesis relacionadas con la toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo (IGT total y por bloques), capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales (Test de Faux Pas), reconocimiento de emociones en expresiones faciales (Test de la mirada), inhibición de la conducta (lectura de palabras, denominación de colores, palabra-color e índice de interferencia) y regulación y control del comportamiento (rendimiento global y sub-escalas de apatía, disfunción ejecutiva y desinhibición), se ha realizado un análisis de la varianza (prueba de *ANOVA*) con la finalidad de evaluar las diferencias entre sujetos sin deterioro neurocognitivo y sujetos con DTA con diferentes grados de severidad. Para especificar las diferencias observadas a partir de la prueba *ANOVA*, se ha procedido a un análisis detallado con una prueba *post-hoc*. Se ha utilizado la prueba *HSD de Tuckey*. En el análisis de la variable cualitativa (Criterio de aprendizaje en el Test de objetos alternados) se utilizó una tabla de contingencia y la prueba de  $\chi^2$ .
- b) Para comprobar las hipótesis relacionadas con la reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales (rendimiento global en el visionado de situaciones sociales, factor comprensión y factor empatía) se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para muestras independientes, especificando posteriormente las diferencias, mediante la prueba *U de Mann-Whitney*.

**CAPÍTULO 6.**  
**RESULTADOS**



## **CAPÍTULO 6. RESULTADOS**

<b>6.1</b>	Análisis de la normalidad de las variables en estudio .....	235
<b>6.2</b>	Toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo .....	236
<b>6.3</b>	Capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales .....	239
<b>6.4</b>	Reconocimiento de emociones en expresiones faciales .....	240
<b>6.5</b>	Reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales.....	241
<b>6.6</b>	Inhibición de la conducta .....	244
<b>6.7</b>	Regulación y control del comportamiento .....	249

## 6. Resultados

### 6.1. Análisis de la normalidad de las variables en estudio

En primer lugar, para comprobar si la distribución de las variables dependientes en la muestra proviene de una población con una distribución específica, se realizó la prueba *Kolmogorov-Smirnov* (K-S) y para comprobar la homocedasticidad de varianzas se utilizó el *test Levene*. En la tabla 15 se presentan los resultados para ambas pruebas.

**Tabla 15. Valores para las variables dependientes en las pruebas Kolmogorov-Smirnov y Levene.**

	K-S		Levene	
	Z	p	W	p
<b>Toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo</b>				
IGT Total *	2,01	0,06	48,51	0,08
IGT Bloque 1 *	1,67	0,08	12,44	0,17
IGT Bloque 2 *	1,52	0,11	21,15	0,09
IGT Bloque 3 *	3,12	0,09	1,03	0,13
IGT Bloque 4 *	1,59	0,10	7,19	0,07
IGT Bloque 5 *	1,01	0,08	31,15	0,10
<b>Teoría de la mente</b>				
Test de Faux Pas *	2,73	0,06	8,07	0,08
<b>Reconocimiento de emociones en expresiones faciales</b>				
Test de la Mirada *	3,18	0,06	38,89	0,07
<b>Reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales</b>				
Visionado de situaciones sociales Total	1,05	0,04	24,43	0,00
Factor comprensión	1,20	0,00	18,02	0,02
Factor empatía	1,43	0,01	3,12	0,01
<b>Inhibición de la conducta</b>				
Stroop (P) *	1,14	0,06	42,23	0,09
Stroop (C) *	1,44	0,10	4,19	0,08
Stroop (PC) *	1,28	0,13	47,80	0,10
Índice de interferencia Stroop *	1,74	0,09	9,08	0,07
<b>Regulación y control del comportamiento</b>				
FrSBe Puntuación Global *	1,51	0,21	37,04	0,18
FrSBe Sub-escala Apatía *	2,13	0,09	13,19	0,07
FrSBe Sub-escala Desinhibición *	1,75	0,17	11,52	0,15
FrSBe Sub-escala Disfunción ejecutiva *	1,62	0,08	16,34	0,11

**Nota:** **Z:** Resultado Kolmogorov-Smirnov; **W:** Resultado Levine; **p:** Significación; **IGT:** Iowa Gambling Task; **(P):** Lectura de palabras; **(C):** Denominación de colores; **(PC):** Interferencia; **FrSBe:** Escala de comportamiento frontal. \* Variables que cumplen criterios de normalidad y homocedasticidad.

Como se puede apreciar, las variables toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo (IGT total y por bloques); teoría de la mente (Test de Faux Pas); reconocimiento de emociones en expresiones faciales (Test de la mirada); inhibición de la conducta (Stroop P, C, PC e índice de interferencia) y regulación y control del comportamiento (rendimiento global y subescalas de apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva), cumplen los supuestos de normalidad y homocedasticidad, por este motivo, se compararon las puntuaciones en las variables ya mencionadas entre los grupos de participantes, con la prueba ANOVA para muestras independientes. Para la variable reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales (rendimiento global, factor comprensión y factor empatía) se utilizó la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes.

## 6.2 Toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo

a)- En los rendimientos globales en toma de decisiones medidos con el IGT, el ANOVA detecta un efecto estadísticamente significativo entre los grupos ( $F_{(3,86)} = 12,847$ ;  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 16). Los sujetos S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 22,17$ ;  $DS = 1,78$ ), seguido de los DTA-L ( $M = 15,73$ ;  $DS = 3,42$ ), DTA-M ( $M = 15,16$ ;  $DS = 3,87$ ) y con peores rendimientos los DTA-MG ( $M = 14,47$ ;  $DS = 3,98$ ).

**Tabla 16. ANOVA de un factor. Rendimientos globales en el Iowa Gambling Task**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. *
Inter-grupos	332,187	3	110,729	12,847	<b>0,010</b>
Intra-grupos	741,264	86	8,619		
Total	1073,451	89			

**Nota:** **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05.

En la prueba *HSD de Tukey* encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de comparación y los grupos de pacientes con DTA ( $p = 0,00$ ). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con DTA ( $p > 0,05$ ) (ver tabla 17).

**Tabla 17. HSD de Tukey. Rendimientos globales en el Iowa Gambling Task**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	6,441	0,613	0,000	7,278	2,148
	DTA-M	7,011	0,613	0,000	10,103	4,972
	DTA-MG	7,712	0,613	0,000	7,962	2,832
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-6,441	0,613	0,000	-2,148	-7,278
	DTA-M	0,570	0,613	0,069	4,641	-0,492
	DTA-MG	1,261	0,613	0,060	6,332	1,197
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-7,011	0,613	0,000	-4,972	-10,103
	DTA-L	-0,570	0,613	0,069	0,492	-4,641
	DTA-MG	0,692	0,613	0,068	4,748	-0,379
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-7,712	0,613	0,000	-2,832	-7,962
	DTA-L	-1,261	0,613	0,060	-1,197	-6,332
	DTA-M	-0,692	0,613	0,068	0,379	-4,748

**Nota:** **S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

**b)-** Para el análisis de los rendimientos en los 5 bloques de la IGT, se realizó un ANOVA de dos factores, siendo la fuente de variación entre grupos el grado de severidad de la demencia y la fuente de variación intragrupos las cinco medidas del test IGT. En la prueba, no se detectan diferencias estadísticamente significativas para la fuente de variación entre grupos ( $F_{(3,86)} = 33,456$ ,  $p = 0,07$ ), también resultó no significativa la interacción entre el grado de severidad y el test IGT ( $F_{(12,86)} = 0,873$ ,  $p = 0,06$ ), finalmente, en el caso de la fuente de variabilidad intragrupo, IGT, se encontró una diferencia significativa ( $F_{(4,86)} = 8,026$ ,  $p = 0,03$ ) (ver Tabla 18). Las medias obtenidas para cada uno de los bloques fueron: B1 ( $M = 4,67$ ); B2 ( $M = 4,81$ ); B3 ( $M = 5,10$ ); B4 ( $M = 5,57$ ) y B5 ( $M = 6,85$ ).

Tabla 18. ANOVA de dos factores. Bloques del Iowa Gambling Task y Demencia tipo Alzheimer

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Modelo corregido	216180,831 <sup>a</sup>	19	11377,938	16,424	0,000
Intersección	112738,769	1	112738,769	162,734	0,000
DTA	69118,003	3	23039,334	33,456	0,073
IGT	22241,135	4	5560,284	8,026	0,031
DTA*IGT	7262,411	12	605,201	0,873	0,062
Error	59578,933	86	692,778		
Total	388498,533	106			
Total corregido	158200,482	105			

**Nota:** <sup>a</sup>  $R^2 = 1,366$  ( $R^2$  corregido = 1,350); **DTA:** Demencia tipo Alzheimer (leve, moderada, moderadamente grave); **IGT:** Iowa Gambling Task (bloques del 1 al 5); **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

La prueba HSD de Tukey para los cinco bloques de IGT muestra una diferencia estadísticamente significativa, entre la quinta medida y todas las demás ( $p < 0,05$ ), pero no para el resto de comparaciones ( $p > 0,05$ ) (ver Tabla 19).

Tabla 19. HSD de Tukey. Rendimientos por bloque en el Iowa Gambling Task

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>B1</b> (1-20)	B2	-0,141	0,016	0,101	2,311	-1,146
	B3	-0,430	0,022	0,074	2,012	-1,108
	B4	-0,900	0,018	0,061	1,531	-2,143
	B5	-2,18	0,023	0,009	-1,215	-4,465
<b>B2</b> (21-40)	B1	0,141	0,016	0,101	1,146	-2,311
	B3	-0,290	0,016	0,078	2,386	-1,152
	B4	-0,763	0,016	0,063	2,129	-0,957
	B5	-2,044	0,022	0,034	-0,326	-3,431
<b>B3</b> (41-60)	B1	0,430	0,022	0,074	1,108	-2,012
	B2	0,290	0,016	0,078	1,152	-2,386
	B4	-0,473	0,019	0,065	3,010	-0,518
	B5	-1,752	0,024	0,038	-1,852	-4,841
<b>B4</b> (61-80)	B1	0,900	0,018	0,061	2,143	-1,531
	B2	0,763	0,016	0,063	0,957	-2,129
	B3	0,473	0,019	0,065	0,518	-3,010
	B5	-1,281	0,022	0,044	-0,114	-3,350

Tabla 19 (Continuación). HSD de Tukey. Rendimientos por bloque en el Iowa Gambling Task

B5(81-100)	B1	2,18	0,023	0,009	4,465	1,215
	B2	2,044	0,022	0,034	3,431	0,326
	B3	1,752	0,024	0,038	4,841	1,852
	B4	1,281	0,022	0,044	3,350	0,114

**Nota:** S-DTA: Sujetos sin deterioro neurocognitivo; DTA-L: Demencia tipo Alzheimer leve; DTA-M: Demencia tipo Alzheimer moderada; DTA-MG: Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; Sig.\*: Significación al .05; B: Bloque del Iowa Gambling Task.

### 6.3 Capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales

En el ANOVA se encontró un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en la atribución de estados mentales medido por la tarea de Faux Pas ( $F_{(3,86)} = 18,273$ ;  $p = 0,03$ ) (ver Tabla 20). Son los sujetos S-DTA los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 31,54$ ;  $DS = 1,29$ ), seguido de los DTA-L ( $M = 16,84$ ;  $DS = 2,18$ ), DTA-M ( $M = 15,17$ ;  $DS = 2,68$ ) y con peores rendimientos los DTA-MG ( $M = 11,86$ ;  $DS = 3,06$ ).

Tabla 20. ANOVA de un factor. Rendimientos en el Test de Faux Pas

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. *
Inter-grupos	417,388	3	139,129	18,273	0,030
Intra-grupos	654,856	86	7,614		
Total	1072,244	89			

**Nota:** gl: Grados de libertad; F: Estadístico F de Fisher-Snedecor; Sig.\*: Significación al .05

Las comparaciones realizadas mediante la prueba *HSD de Tukey* detectan diferencias significativas entre el grupo de comparación y el resto de grupos ( $p < 0,05$ ). No se encuentran diferencias significativas entre los grupos de pacientes con DTA ( $p > 0,05$ ) (ver Tabla 21).

Tabla 21. HSD de Tukey. Rendimientos en el Test de Faux Pas

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	14,710	0,479	0,027	15,601	10,551
	DTA-M	16,372	0,479	0,020	18,313	13,122
	DTA-MG	19,682	0,479	0,010	20,743	15,509
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-14,710	0,479	0,027	-10,551	-15,601
	DTA-M	1,671	0,479	0,083	2,228	-0,117
	DTA-MG	4,983	0,479	0,061	5,429	-1,311
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-16,372	0,479	0,020	13,122	18,313
	DTA-L	-1,671	0,479	0,083	0,117	-2,228
	DTA-MG	3,311	0,479	0,070	5,104	-0,274
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-19,682	0,479	0,010	-15,509	-20,743
	DTA-L	-4,983	0,479	0,061	1,311	-5,429
	DTA-M	-3,311	0,479	0,070	0,274	-5,104

**Nota:** **S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

#### 6.4 Reconocimiento de emociones en expresiones faciales

La prueba ANOVA detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en la tarea de reconocimiento de emociones en expresiones faciales medido a través del Test de la Mirada ( $F_{(3,86)} = 22,310$ ;  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 22). Los sujetos del grupo S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 19,51$ ;  $DS = 4,42$ ), seguido de los DTA-L ( $M = 12,78$ ;  $DS = 4,75$ ), DTA-M ( $M = 7,17$ ;  $DS = 5,18$ ) y con peores rendimientos los DTA-MG ( $M = 5,05$ ;  $DS = 5,78$ ).

Tabla 22. ANOVA de un factor. Rendimientos en el Test de la Mirada

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	781,746	3	260,582	22,310	0,010
Intra-grupos	1004,520	86	11,680		
Total	1786,266	89			

**Nota:** **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* se evidencian diferencias significativas entre el grupo de comparación y los grupos de pacientes con DTA ( $p < 0,05$ ). También se encuentran diferencias significativas entre los grupos DTA-L y DTA-M ( $p < 0,05$ ), entre DTA-L y DTA-MG ( $p < 0,05$ ) y entre el grupo DTA-M y DTA-MG ( $p < 0,05$ ) (ver tabla 23).

**Tabla 23. HSD de Tukey. Rendimientos en el Test de la Mirada**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	6,732	1,241	0,040	7,501	3,412
	DTA-M	12,340	1,241	0,020	14,107	10,042
	DTA-MG	14,461	1,241	0,010	15,261	11,238
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-6,732	1,241	0,040	-3,412	-7,501
	DTA-M	5,614	1,241	0,042	6,471	2,325
	DTA-MG	7,733	1,241	0,036	9,761	5,547
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-12,340	1,241	0,020	-10,042	-14,107
	DTA-L	-5,614	1,241	0,042	-2,325	6,471
	DTA-MG	2,121	1,241	0,044	5,733	1,542
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-14,461	1,241	0,010	-11,238	-15,261
	DTA-L	-7,733	1,241	0,036	-5,547	-9,761
	DTA-M	-2,121	1,241	0,044	-1,542	-5,733

**Nota:** **S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

## 6.5 Reactividad y reconocimiento emocional en situaciones sociales

a)- Por medio de la prueba de Kruskal-Wallis se detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en los rendimientos globales del visionado de situaciones sociales ( $\chi^2 = 19,278$ , g.l. = 3,  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 24). Los sujetos del grupo S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 10$ ;  $DS = 0,00$ ), seguido de los sujetos DTA-L ( $M = 8,51$ ;  $DS = 0,62$ ), DTA-M ( $M = 6,07$ ;  $DS = 1,84$ ) y con los peores resultados, los sujetos DTA-MG ( $M = 5,11$ ;  $DS = 2,56$ )



Tabla 24. Kruskal-Wallis. Rendimientos globales en el visionado de situaciones sociales

Rendimientos globales del visionado de situaciones sociales	
Chi-cuadrado	19,278
Gl	3
p*	0,01

Nota: gl: Grado de libertad; p\*: Significativo al nivel .05

En la prueba U de Mann-Whitney (corrección Bonferroni) se observan diferencias significativas entre el grupo DTA-MG y los grupos S-DTA ( $p = 0,020$ ) y DTA-M ( $p = 0,042$ ), siendo la magnitud del efecto grande ( $r > 0,5$ ) (ver Tabla 25).

Tabla 25. Prueba U de Mann-Whitney. Rendimientos globales en el visionado de situaciones sociales

	U de Mann-Whitney	Sig. *	Magnitud del Efecto (r)
S-DTA - DTA-L	92,000	0,832	0,3
S-DTA - DTA-M	19,000	0,061	0,2
S-DTA - DTA-MG	34,000	0,020	0,8
DTA-L - DTA-M	13,000	0,914	0,2
DTA-L - DTA-MG	10,000	0,217	0,2
DTA-M - DTA-MG	21,000	0,042	0,6

Nota: **S-DTA**: Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L**: Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M**: Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG**: Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\***: Significación al .05

**b)**- Por medio de la prueba de Kruskal-Wallis se detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en los rendimientos del factor comprensión del visionado de situaciones sociales ( $\chi^2 = 24,341$ , g.l. = 3,  $p = 0,03$ ) (ver Tabla 26). Los sujetos del grupo S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 10$ ;  $DS = 0,00$ ), seguido de los sujetos DTA-L ( $M = 9,41$ ;  $DS = 0,22$ ), DTA-M ( $M = 9,02$ ;  $DS = 0,54$ ) y con los peores resultados, los sujetos DTA-MG ( $M = 7,96$ ;  $DS = 0,88$ ).

Tabla 26. Kruskal-Wallis. Factor comprensión del visionado de situaciones sociales

Rendimientos en comprensión del visionado de situaciones sociales	
Chi-cuadrado	24,341
Gl	3
p*	0,03

Nota: gl: Grado de libertad; p\*: Significativo al nivel .05

La prueba U de Mann-Whitney (corrección Bonferroni) identificó diferencias significativas entre el grupo DTA-MG y los grupos DTA-L ( $p = 0,02$ ), DTA-M ( $p = 0,01$ ) y S-DTA ( $p = 0,03$ ), siendo la magnitud del efecto grande ( $r > 0,5$ ) (ver Tabla 27).

Tabla 27. Prueba U de Mann-Whitney. Factor de comprensión en el visionado de situaciones sociales

	U de Mann-Whitney	Sig. *	Magnitud del Efecto (r)
S-DTA - DTA-L	56,000	0,074	0,1
S-DTA - DTA-M	61,000	0,134	0,4
S-DTA - DTA-MG	11,000	0,031	0,7
DTA-L - DTA-M	116,000	0,832	0,3
DTA-L - DTA-MG	28,000	0,021	0,8
DTA-M - DTA-MG	34,000	0,010	0,8

Nota: S-DTA: Sujetos sin deterioro neurocognitivo; DTA-L: Demencia tipo Alzheimer leve; DTA-M: Demencia tipo Alzheimer moderada; DTA-MG: Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; Sig.\*: Significación al .05

c)- En la prueba de Kruskal-Wallis se identificó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en los rendimientos del factor empatía del visionado de situaciones sociales ( $\chi^2 = 18,781$ , g.l. = 3,  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 28). Los sujetos S-DTA obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 10$ ;  $DS = 0,00$ ), seguido de los DTA-L ( $M = 9,64$ ;  $DS = 0,19$ ), DTA-M ( $M = 9,13$ ;  $DS = 0,44$ ) y con los peores resultados, los DTA-MG ( $M = 8,66$ ;  $DS = 1,91$ ).

Tabla 28. Kruskal-Wallis. Factor empatía del visionado de situaciones sociales

Rendimientos en empatía del visionado de situaciones sociales	
Chi-cuadrado	18,781
G1	3
p*	0,01

Nota: gl: Grado de libertad; p\*: Significativo al nivel .05

La prueba U de Mann-Whitney (corrección Bonferroni) evidenció diferencias significativas entre el grupo DTA-MG y los grupos DTA-L ( $p = 0,03$ ) y S-DTA ( $p = 0,04$ ), siendo la magnitud del efecto grande ( $r > 0,5$ ) (ver Tabla 29).

Tabla 29. Prueba U de Mann-Whitney. Factor de empatía en el visionado de situaciones sociales

	U de Mann-Whitney	Sig. *	Magnitud del Efecto (r)
S-DTA - DTA-L	86,500	0,438	0,1
S-DTA - DTA-M	79,500	0,342	0,4
S-DTA - DTA-MG	49,500	0,040	0,6
DTA-L - DTA-M	106,500	0,078	0,3
DTA-L - DTA-MG	52,000	0,033	0,8
DTA-M - DTA-MG	58,000	0,068	0,2

Nota: S-DTA: Sujetos sin deterioro neurocognitivo; DTA-L: Demencia tipo Alzheimer leve; DTA-M: Demencia tipo Alzheimer moderada; DTA-MG: Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; Sig.\*: Significación al .05

## 6.6 Inhibición de la conducta

a)- La variable cualitativa medida a través del Test de Objetos Alternados (criterio de aprendizaje) correspondió a la realización de 12 respuestas consecutivas correctas. Se registró si se alcanzaba o no el criterio de aprendizaje en los grupos de participantes, posteriormente se construyó una tabla de contingencia que refleja el número de sujetos de cada grupo que logró dicho criterio (ver Tabla 30). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $\chi^2 = 0,342$ , g.l. = 3,  $p = 0,865$ ) (ver Tabla 31)

Tabla 30. Tabla de contingencia. Criterio de aprendizaje en el Test de Objetos Alternados

		S-DTA	DTA-L	DTA-M	DTA-MG	Total
Objetos alternados	Logrado	14	13	12	12	51
	No logrado	16	7	8	8	39
	Total	30	20	20	20	90

**Nota:** S-DTA: Sujetos sin deterioro neurocognitivo; DTA-L: Demencia tipo Alzheimer leve; DTA-M: Demencia tipo Alzheimer moderada; DTA-MG: Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave

Tabla 31. Chi-cuadrado. Criterio de Aprendizaje en el Test de objetos alternados

	Criterio de aprendizaje en el Test de objetos alternados
Chi-cuadrado	0,342
Gl	3
p*	0,865

**Nota:** gl: Grado de libertad; p\*: Significativo al nivel .05

b)- La prueba ANOVA detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en la tarea de lectura de palabras (P), medido a través del Test de colores y palabras de Stroop ( $F_{(3,86)} = 4,620$ ;  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 32). Los S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 47,77$ ;  $DS = 2,37$ ), seguido de los DTA-L ( $M = 34,85$ ;  $DS = 3,92$ ), DTA-M ( $M = 32,85$ ;  $DS = 4,18$ ) y con peores rendimientos los DTA-MG ( $M = 31,21$ ;  $DS = 4,67$ ).

Tabla 32. ANOVA de un factor. Rendimientos en lectura de palabras Test de colores y palabras de Stroop

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. *
Inter-grupos	674,851	3	224,950	4,620	0,016
Intra-grupos	4187,142	86	48,688		
Total	4861,993	89			

**Nota:** gl: Grados de libertad; F: Estadístico F de Fisher-Snedecor; Sig.\*: Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* se observa una diferencia significativa entre el grupo de comparación y los grupos de pacientes con DTA ( $p = 0,00$ ). No se encuentran diferencias significativas entre los grupos de pacientes ( $p > 0,05$ ) (ver tabla 33).

Tabla 33. HSD de Tukey. Rendimientos en lectura de palabras Test de colores y palabras de Stroop

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	12,923	1,682	0,000	14,154	8,141
	DTA-M	14,920	1,682	0,000	15,283	9,073
	DTA-MG	16,561	1,682	0,000	19,304	12,881
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-12,923	1,682	0,000	-8,141	-14,154
	DTA-M	2,000	1,682	0,061	3,343	-3,043
	DTA-MG	3,642	1,682	0,058	4,630	-1,410
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-14,920	1,682	0,000	-9,073	-15,283
	DTA-L	-2,000	1,682	0,061	3,043	-3,343
	DTA-MG	1,644	1,682	0,064	-2,924	3,486
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-16,561	1,682	0,000	-12,881	-19,304
	DTA-L	-3,642	1,682	0,058	1,410	-4,630
	DTA-M	-1,644	1,682	0,064	-3,486	2,924

**Nota: S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

c)- En la prueba ANOVA se detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en la tarea de denominación de colores (C), medido a través del Test de colores y palabras de Stroop ( $F_{(3,86)} = 5,418$ ;  $p = 0,03$ ) (ver Tabla 34). Los sujetos del grupo S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 62,00$ ;  $DS = 2,03$ ), seguido de los DTA-L ( $M = 53,51$ ;  $DS = 2,71$ ), DTA-M ( $M = 52,67$ ;  $DS = 2,78$ ) y con peores rendimientos los DTA-MG ( $M = 52,11$ ;  $DS = 2,94$ ).

Tabla 34. ANOVA de un factor. Rendimientos en denominación de colores Test de colores y palabras de Stroop

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	1245,673	3	415,224	5,418	0,031
Intra-grupos	6591,208	86	76,642		
Total	7836,881	89			

**Nota: gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* se observa una diferencia significativa entre el grupo de comparación y los grupos de pacientes con DTA ( $p < 0,05$ ). No se encuentran diferencias significativas entre los grupos de pacientes ( $p > 0,05$ ) (ver tabla 35).

**Tabla 35. HSD de Tukey. Rendimientos en denominación de colores Test de colores y palabras de Stroop**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	8,490	2,273	0,000	9,666	6,436
	DTA-M	9,332	2,273	0,000	13,596	10,506
	DTA-MG	9,892	2,273	0,000	11,789	8,359
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-8,490	2,273	0,000	-6,436	-9,666
	DTA-M	0,844	2,273	0,070	1,487	-1,743
	DTA-MG	1,400	2,273	0,067	1,524	-1,476
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-9,332	2,273	0,000	-10,506	-13,596
	DTA-L	-0,844	2,273	0,070	1,743	-1,487
	DTA-MG	0,561	2,273	0,086	1,462	-1,968
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-9,892	2,273	0,000	-8,359	-11,789
	DTA-L	-1,400	2,273	0,067	1,476	-1,524
	DTA-M	-0,561	2,273	0,086	1,968	-1,462

**Nota:** **S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

**d)-** La prueba ANOVA detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en la tarea de palabra-color (PC), medido a través del Test de colores y palabras de Stroop ( $F_{(3,86)} = 11,241$ ;  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 36). Los sujetos S-DTA son los que obtienen puntuaciones más altas ( $M = 29,15$ ;  $DS = 4,21$ ), seguido de DTA-L ( $M = 18,53$ ;  $DS = 4,93$ ), DTA-M ( $M = 10,10$ ;  $DS = 5,62$ ) y con peores rendimientos DTA-MG ( $M = 5,24$ ;  $DS = 5,96$ ).

**Tabla 36. ANOVA de un factor. Rendimientos en palabra-color Test de colores y palabras de Stroop**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	3426,543	3	1142,181	11,241	0,012
Intra-grupos	8738,382	86	101,609		
Total	12164,925	89			

**Nota:** **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* se observa una diferencia significativa entre el grupo de comparación y los grupos de pacientes con DTA ( $p = 0,00$ ); también, se encuentran diferencias significativas entre los grupos DTA-L y DTA-M ( $p = 0,00$ ), entre DTA-L y DTA-MG ( $p = 0,00$ ) y entre el grupo DTA-M y DTA-MG ( $p = 0,00$ ) (ver tabla 37).

**Tabla 37. HSD de Tukey. Rendimientos en palabra-color Test de colores y palabras de Stroop**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	10,623	2,069	0,000	11,752	7,522
	DTA-M	19,051	2,069	0,000	22,154	17,724
	DTA-MG	23,912	2,069	0,000	24,431	19,951
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-10,623	2,069	0,000	-7,522	-11,752
	DTA-M	8,430	2,069	0,000	9,749	5,479
	DTA-MG	13,294	2,069	0,000	15,543	11,383
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-19,051	2,069	0,000	-17,724	-22,154
	DTA-L	-8,430	2,069	0,000	-5,479	-9,749
	DTA-MG	4,862	2,069	0,000	6,782	2,802
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-23,912	2,069	0,000	-19,951	-24,431
	DTA-L	-13,294	2,069	0,000	-11,383	-15,543
	DTA-M	-4,862	2,069	0,000	-2,802	-6,782

**Nota:** **S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

e)- La prueba de ANOVA detectó un efecto estadísticamente significativo entre los grupos en el índice de interferencia, medido a través del Test de colores y palabras de Stroop ( $F_{(3,86)} = 2,168$ ;  $p = 0,02$ ) (ver Tabla 38). Los S-DTA son los que obtienen las puntuaciones más altas ( $M = 2,17$ ;  $DS = 0,21$ ), seguido de los DTA-L ( $M = -2,57$ ;  $DS = 2,73$ ), DTA-M ( $M = -10,13$ ;  $DS = 3,10$ ) y con peores rendimientos los DTA-MG ( $M = -14,28$ ;  $DS = 3,81$ ).

Tabla 38. ANOVA de un factor. Índice de interferencia Test de colores y palabras de Stroop

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig. *
Inter-grupos	5781,392	3	1927,131	2,168	0,021
Intra-grupos	76442,579	86	888,867		
Total	82223,971	89			

**Nota:** **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* se observa una diferencia significativa entre el grupo de comparación y los grupos de pacientes con DTA ( $p = 0,00$ ); también, se encuentran diferencias significativas entre los grupos DTA-L y DTA-M ( $p = 0,00$ ), entre DTA-L y DTA-MG ( $p = 0,00$ ) y entre el grupo DTA-M y DTA-MG ( $p = 0,00$ ) (ver tabla 39).

Tabla 39. HSD de Tukey. Índice de interferencia Test de colores y palabras de Stroop

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>S-DTA</b>	DTA-L	4,741	1,392	0,000	8,712	2,472
	DTA-M	12,300	1,392	0,000	15,287	9,147
	DTA-MG	16,450	1,392	0,000	19,311	13,331
<b>DTA-L</b>	S-DTA	-4,741	1,392	0,000	-2,472	-8,712
	DTA-M	7,562	1,392	0,000	8,826	2,396
	DTA-MG	11,711	1,392	0,000	12,561	6,481
<b>DTA-M</b>	S-DTA	-12,300	1,392	0,000	-9,147	-15,287
	DTA-L	-7,562	1,392	0,000	-2,396	-8,826
	DTA-MG	4,150	1,392	0,000	7,730	1,450
<b>DTA-MG</b>	S-DTA	-16,520	1,392	0,000	-13,331	-19,311
	DTA-L	-10,341	1,392	0,000	-6,481	-12,561
	DTA-M	-4,150	1,392	0,000	-1,450	-7,730

**Nota:** **S-DTA:** Sujetos sin deterioro neurocognitivo; **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

## 6.7 Regulación y control del comportamiento

a)- Para el análisis del rendimiento global en la FrSBe se consideró los datos de los tres grupos de pacientes con DTA (ver Tabla 40).



Tabla 40. Resultados globales en la Escala de comportamiento frontal

		DTA-L	DTA-M	DTA-MG
		<b>Condición previa</b>	<b>M</b>	71,520
	<b>DS</b>	2,172	2,225	2,982
<b>Condición posterior</b>	<b>M</b>	99,911	103,870	102,951
	<b>DS</b>	4,156	4,492	4,178

**Nota:** **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **M:** Media; **DS:** Desviación estándar

Se realizó un ANOVA de dos factores, siendo la fuente de variación entre grupos la DTA (leve, moderada y moderadamente grave) y la fuente de variación intragrupos la FrSBe (condición previa y posterior a la aparición de la demencia). Los resultados de esta prueba indican que no existen diferencias significativas para la fuente de variación entre grupos ( $F_{(2,57)} = 58,493$ ;  $p = 0,081$ ), pero sí son significativas tanto la fuente de variabilidad intragrupo, FrSBe ( $F_{(1,57)} = 134,059$ ,  $p = 0,02$ ), como la interacción entre el grado de severidad y la FrSBe ( $F_{(2,57)} = 68,672$ ,  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 41).

Tabla 41. ANOVA de dos factores. Escala de comportamiento frontal y Demencia tipo Alzheimer

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Modelo corregido	2062,167 <sup>a</sup>	5	412,433	23,480	0,000
Intersección	3794,633	1	3794,633	216,033	0,000
DTA	2054,867	2	1027,433	58,493	0,081
FrSBe	2354,745	1	2354,745	134,059	0,023
DTA* FrSBe	2412,435	2	1206,217	68,672	0,013
Error	1001,200	57	17,565		
Total	6858,000	63			
Total corregido	7823,247	62			

**Nota:** <sup>a</sup>  $R^2 = 0,263$  ( $R^2$  corregido = 0,217); **DTA:** Demencia tipo Alzheimer (leve, moderada, moderadamente grave); **FrSBe:** Escala de comportamiento frontal; **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* solamente se observa una diferencia significativa entre el grupo DTA-MG y los grupos DTA-L ( $p < 0,05$ ) y DTA-M ( $p < 0,05$ ) (ver tabla 42). Para la

fuente de variabilidad intragrupo no se realiza un contraste a posteriori debido a que desde ya, el dato muestra que existen diferencias en el perfil conductual global previo y posterior a la aparición de la demencia.

**Tabla 42. HSD de Tukey. Escala de comportamiento frontal y Demencia tipo Alzheimer**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>DTA-L</b>	DTA-M	0,936	1,392	0,081	1,520	-1,235
	DTA-MG	-7,622	1,702	0,041	-6,431	-9,542
<b>DTA-M</b>	DTA-L	-0,936	1,392	0,081	1,235	-1,520
	DTA-MG	-8,558	1,894	0,032	-6,258	-9,317
<b>DTA-MG</b>	DTA-L	7,622	1,702	0,041	9,542	6,431
	DTA-M	8,558	1,894	0,032	9,317	6,258

**Nota:** **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

b)- Para el análisis del rendimiento en la sub-escala Apatía de la FrSBe se consideró los datos de los tres grupos de pacientes con DTA (ver Tabla 43).

**Tabla 43. Resultados en la Sub-escala Apatía de la Escala de comportamiento frontal**

		<b>DTA-L</b>	<b>DTA-M</b>	<b>DTA-MG</b>
<b>Condición previa</b>	<b>M</b>	16,401	17,403	21,410
	<b>DS</b>	3,423	3,521	4,061
<b>Condición posterior</b>	<b>M</b>	25,402	28,055	26,531
	<b>DS</b>	5,208	5,728	5,425

**Nota:** **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **M:** Media; **DS:** Desviación estándar

Se realizó un ANOVA de dos factores, siendo la fuente de variación entre grupos la DTA (leve, moderada y moderadamente grave) y la fuente de variación intragrupos la apatía (condición previa y posterior a la aparición de la demencia). Los resultados indican que no existen diferencias significativas para la fuente de variación entre grupos ( $F_{(2,57)} = 84,388$ ;  $p =$

0,12), pero sí son significativas la fuente de variabilidad intragrupo, apatía ( $F_{(1,57)} = 33,582$ ,  $p = 0,02$ ) y la interacción entre apatía y grupo ( $F_{(2,57)} = 27,364$ ,  $p = 0,03$ ) (ver Tabla 44).

**Tabla 44. ANOVA de dos factores. Sub-escala Apatía y Demencia tipo Alzheimer**

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Modelo corregido	1753,241 <sup>a</sup>	5	350,648	14,492	0,000
Intersección	3285,486	1	3285,486	135,786	0,000
DTA	4083,713	2	2041,856	84,388	0,120
Apatía	4502,015	1	4502,015	33,582	0,020
DTA* Apatía	1324,178	2	662,089	27,364	0,034
Error	1379,173	57	24,196		
Total	6417,900	63			
Total corregido	11289,079	62			

**Nota:** <sup>a</sup>  $R^2 = 0,155$  ( $R^2$  corregido = 0,151); **DTA:** Demencia tipo Alzheimer (leve, moderada, moderadamente grave); **FrSBe:** Escala de comportamiento frontal; **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* solamente se observa una diferencia significativa entre el grupo DTA-MG y los grupos DTA-L ( $p < 0,05$ ) y DTA-M ( $p < 0,05$ ) (ver tabla 45). Para la fuente de variabilidad intragrupo no se realiza un contraste a posteriori debido a que desde ya, el dato muestra que existen diferencias en el perfil de apatía previo y posterior a la aparición de la demencia.

**Tabla 45. HSD de Tukey. Sub-escala Apatía y Demencia tipo Alzheimer**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>DTA-L</b>	DTA-M	1,651	1,431	0,070	2,547	-1,310
	DTA-MG	-3,880	1,603	0,042	3,992	-0,117
<b>DTA-M</b>	DTA-L	-1,651	1,431	0,070	1,310	-2,547
	DTA-MG	-5,531	1,542	0,024	-3,431	-7,386
<b>DTA-MG</b>	DTA-L	3,880	1,603	0,042	0,117	-3,992
	DTA-M	5,531	1,542	0,024	7,386	3,431

**Nota:** **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

c)- Para el análisis del rendimiento en la sub-escala Disfunción ejecutiva de la FrSBe se consideró los datos de los tres grupos de pacientes con DTA (ver Tabla 46).

**Tabla 46. Resultados en la Sub-escala Disfunción ejecutiva de la Escala de comportamiento frontal**

		DTA-L	DTA-M	DTA-MG
Condición previa	M	28,190	29,210	32,17
	DS	4,682	4,876	5,218
Condición posterior	M	44,510	45,350	45,820
	DS	5,668	5,845	5,986

**Nota:** DTA-L: Demencia tipo Alzheimer leve; DTA-M: Demencia tipo Alzheimer moderada; DTA-MG: Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; M: Media; DS: Desviación estándar

Se realizó un ANOVA de dos factores, siendo la fuente de variación entre grupos la DTA (leve, moderada y moderadamente grave) y la fuente de variación intragrupos la disfunción ejecutiva (condición previa y posterior a la aparición de la demencia). Los resultados de esta prueba indican que no existen diferencias significativas para la fuente de variación entre grupos ( $F_{(2,57)} = 148,140$ ;  $p = 0,08$ ), pero sí son significativas la fuente de variabilidad intragrupo, disfunción ejecutiva ( $F_{(1,57)} = 368,229$ ;  $p = 0,03$ ) y la interacción entre disfunción ejecutiva y grupo ( $F_{(2,57)} = 31,948$ ,  $p = 0,01$ ) (ver Tabla 47).

**Tabla 47. ANOVA de dos factores. Sub-escala Disfunción ejecutiva y Demencia tipo Alzheimer**

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Modelo corregido	2654,332 <sup>a</sup>	5	530,866	26,371	0,000
Intersección	2745,873	1	2745,873	136,400	0,000
DTA	5964,426	2	2982,213	148,140	0,084
Disfunción	7412,819	1	7412,819	368,229	0,031
DTA* Disfunción	1286,312	2	643,156	31,948	0,011
Error	1147,467	57	20,131		
Total	6547,672	63			
Total corregido	15811,024	62			

**Nota:** <sup>a</sup>  $R^2 = 0,168$  ( $R^2$  corregido = 0,142); DTA: Demencia tipo Alzheimer (leve, moderada, moderadamente grave); FrSBe: Escala de comportamiento frontal; gl: Grados de libertad; F: Estadístico F de Fisher-Snedecor; Sig.\*: Significación al .05

En la prueba *HSD de Tukey* solamente se observa una diferencia significativa entre el grupo DTA-MG y los grupos DTA-L ( $p < 0,05$ ) y DTA-M ( $p < 0,05$ ) (ver tabla 48). Para la fuente de variabilidad intragrupo no se realiza un contraste a posteriori debido a que desde ya, el dato muestra que existen diferencias en el perfil de disfunción ejecutiva previo y posterior a la aparición de la demencia.

**Tabla 48. HSD de Tukey. Sub-escala Disfunción ejecutiva y Demencia tipo Alzheimer**

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencias de medias (I-J)	Error típico	Sig.*	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite superior	Límite inferior
<b>DTA-L</b>	DTA-M	-0,180	1.119	0,061	1,621	-1,442
	DTA-MG	-2,670	1,328	0,011	-0,253	-3,176
<b>DTA-M</b>	DTA-L	0,180	1.119	0,061	1,442	-1,621
	DTA-MG	-2,490	1,657	0,014	-1,324	-4.714
<b>DTA-MG</b>	DTA-L	2,670	1,328	0,011	3,176	0,253
	DTA-M	2,490	1,657	0,014	4.714	1,324

**Nota:** **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **Sig.\*:** Significación al .05

d)- Para el análisis del rendimiento en la sub-escala de Desinhibición de la FrSBe se consideró los datos de los tres grupos de pacientes con DTA (ver Tabla 49).

**Tabla 49. Resultados en la Sub-escala Desinhibición ejecutiva de la Escala de comportamiento frontal**

		DTA-L	DTA-M	DTA-MG
<b>Condición previa</b>	<b>M</b>	26,930	27,930	28,600
	<b>DS</b>	4,234	4,576	4,718
<b>Condición posterior</b>	<b>M</b>	30,000	30,470	30,600
	<b>DS</b>	5,224	5,336	5,458

**Nota:** **DTA-L:** Demencia tipo Alzheimer leve; **DTA-M:** Demencia tipo Alzheimer moderada; **DTA-MG:** Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave; **M:** Media; **DS:** Desviación estándar

Se realizó un ANOVA de dos factores, siendo la fuente de variación entre grupos la DTA (leve, moderada y moderadamente grave) y la fuente de variación intragrupos la desinhibición (condición previa y posterior a la aparición de la demencia). Los resultados de

esta prueba permiten observar que no existe diferencia significativa para la fuente de variación entre grupos ( $F_{(2,57)} = 75,935$ ;  $p = 0,07$ ); en la fuente de variabilidad intragrupo, desinhibición, sí se detecta una diferencia estadísticamente significativa ( $F_{(1,57)} = 168,552$ ;  $p = 0,04$ ). En el caso de la interacción entre desinhibición y grupo, no se observan diferencias significativas ( $F_{(2,57)} = 25,144$ ;  $p = 0,06$ ) (ver Tabla 50).

**Tabla 50. ANOVA de dos factores. Sub-escala Desinhibición y Demencia tipo Alzheimer**

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Modelo corregido	3578,157 <sup>a</sup>	5	715,631	30,402	0,000
Intersección	1891,315	1	1891,315	80,348	0,000
DTA	3574,891	2	1787,445	75,935	0,071
Desinhibición	3967,547	1	3967,547	168,552	0,041
DTA* Desinhibición	1183,731	2	591,865	25,144	0,062
Error	1341,751	57	23,539		
Total	6811,223	63			
Total corregido	10067,920	62			

**Nota:** <sup>a</sup>  $R^2 = 0,355$  ( $R^2$  corregido = 0,350); **DTA:** Demencia tipo Alzheimer (leve, moderada, moderadamente grave); **FrSBe:** Escala de comportamiento frontal; **gl:** Grados de libertad; **F:** Estadístico F de Fisher-Snedecor; **Sig.\*:** Significación al .05

De igual forma, para la fuente de variabilidad intragrupo no se realiza un contraste a posteriori debido a que desde ya, el dato muestra que existen diferencias en el perfil de desinhibición previo y posterior a la aparición de la demencia.

## **CAPÍTULO 7.**

### **DISCUSIÓN**

## 7. Discusión

Los objetivos generales de la investigación consistieron en estudiar las funciones relacionadas con el circuito orbitofrontal en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave), comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares; así como también, estudiar la regulación y control del comportamiento de dichos pacientes, comparando su funcionamiento previo y posterior a la aparición de la demencia

La discusión de los resultados se llevará a cabo siguiendo el mismo orden en que se han presentado los objetivos e hipótesis y resultados.

En el *objetivo específico 1*, estudiar y analizar la toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares, se planteó la hipótesis de que los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos que los sujetos sin deterioro neurocognitivo en dichas tareas.

Los resultados obtenidos en la prueba IGT muestran que los sujetos con DTA exhiben peores rendimientos en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo, razón por la cual se confirma la hipótesis propuesta. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por Bayard et al. (2014a), Bayard et al. (2014b), Delazer et al. (2015), Gleichgerrcht et al. (2014), Hodges et al. (2015), Hot et al. (2014), Kloeters et al. (2013), Rogalsky et al. (2014), Sinz et al. (2014) y Zamarian et al. (2015).

Todos estos estudios comparan la ejecución en la toma de decisiones en pacientes con diagnóstico de DTA en fase leve con los resultados obtenidos por sujetos sanos o sujetos con



DCL amnésico, en igualdad de edad y nivel educativo, observándose que la capacidad para tomar decisiones y otros componentes de las funciones ejecutivas, se ven afectadas ya desde los comienzos del cuadro demencial. En nuestro estudio donde hemos incluido pacientes de diferente grado de severidad, observamos que ya en fases iniciales este componente se ve afectado y que los rendimientos en estas tareas, aunque no existen diferencias entre los tres grupos de DTA, se observa que van disminuyendo a medida que avanza la severidad del cuadro.

De igual forma, Alameda et al. (2015); Denburg et al. (2015) y Perry y Kramer (2015), basados en la hipótesis del marcador somático, han identificado también que los sujetos sin deterioro neurocognitivo, a diferencia de sujetos con DTA, generan respuestas emocionales que anticipan las consecuencias derivadas de seleccionar cartas de las barajas desfavorables, guiando sus elecciones hacia las barajas favorables. De esta forma, los resultados obtenidos por los tres grupos de pacientes con DTA, confirman las dificultades para modificar o extinguir respuestas a contingencias ambientales que previamente eran recompensadas, mostrando problemas para elegir las barajas más favorables a fin de obtener la mayor puntuación final posible.

Así, los hallazgos obtenidos, adquieren gran relevancia en la comprensión de la DTA, pues las personas, de forma frecuente, nos enfrentamos a situaciones ambiguas que ameritan desarrollar la habilidad de selección entre múltiples opciones, para lograr elegir la que resulte más asertiva de acuerdo a un propósito determinado y a las expectativas futuras, capacidad que se encuentra alterada en las personas con esta demencia, dificultándose tomar la mejor decisión o la que más se aleje de algún riesgo inminente, con lo cual, resulta común que opten por alternativas inadecuadas que quizás, en algunas circunstancias, han sido las correctas o

adaptativas, pero que ante ciertos cambios del entorno, dejan de serlo (Sarabia, García, Navas y Ellgring, 2015).

Con respecto a los pacientes con demencia, los rendimientos detectados en los tres grupos, no difieren entre sí, es decir, los sujetos del grupo moderado no obtienen peores resultados que los del grupo leve y, a su vez, los sujetos del grupo moderadamente grave no exhiben rendimientos más bajos que los sujetos del grupo moderado, con lo cual, se comprueba que las competencias propias del proceso mediante el que se realiza una elección, luego de reflexionar sobre las consecuencias de las diferentes opciones, evaluando las recompensas y los castigos contingentes de cada una de ellas, evidencia un deterioro desde la fase inicial de la demencia, pero tiende a mantenerse estable a pesar de los diferentes grados de severidad.

Estos resultados son coincidentes con los reportados por Han et al. (2015), no obstante, la heterogeneidad en las pruebas utilizadas en los diferentes estudios, dificulta las comparaciones entre los rendimientos de los participantes a través de las mismas (Schiebener et al., 2014).

Los hallazgos en este sentido, son de gran relevancia pues implican que los pacientes no exhiben necesariamente un deterioro paulatino de dichas capacidades en el curso de la demencia, lo cual podría respaldar los objetivos de un plan de rehabilitación orientado a estimular las asociaciones estímulo-recompensa y estímulo-castigo, favoreciendo un aprendizaje de inversión afectivo que permita adecuar la conducta a las nuevas circunstancias, evitando quedar a merced de las primeras impresiones que se formen sobre cada elemento de su entorno (Reyna et al., 2015; Sinuff et al., 2015; Zamarian et al., 2015).

Por otra parte, el análisis de los rendimientos en los 5 bloques de la IGT no muestra diferencias significativas entre los grupos, es decir, los sujetos, independientemente de la

presencia o no de deterioro neurocognitivo, obtienen resultados similares en cada uno de los bloques de la prueba. No obstante, el análisis de la fuente de variabilidad intragrupo determinó una diferencia significativa entre el último de los bloques (B5) y todos los demás (B1 al B4). Estos resultados podrían explicar que los sujetos no muestran un efecto de aprendizaje que permita discriminar entre los estímulos favorables y desfavorables, modificando las asociaciones previamente aprendidas cuando comienzan a aparecer castigos dentro de la tarea, hasta poco antes de finalizar la misma, siendo incluso el azar el que determina sus elecciones.

Al respecto, la literatura científica señala algunos estudios en los que el patrón de funcionamiento de los sujetos en este tipo de análisis, difieren de los aquí obtenidos, reportando que a medida que se realizan los bloques, los sujetos mejoran su IGT, de forma muy leve los pacientes con DTA y de manera más acusada los sujetos sin deterioro neurocognitivo (Bayard et al., 2014b; Pertl, Benke, Zamarian y Delazer, 2015), no obstante, estas diferencias podrían estar asociadas al tamaño reducido de las muestras utilizadas y a la severidad de la demencia (estadíos iniciales y DCL solamente).

En el *objetivo específico 2*, estudiar y analizar la atribución de estados mentales y emocionales en otras personas en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares, se logra confirmar la hipótesis de que los sujetos con DTA presentan rendimientos más bajos en dicha tarea, medida por el Test de Faux Pas, que aquellos sin deterioro neurocognitivo, es decir, los pacientes con DTA evidencian mayores dificultades en tareas con cierto grado de complejidad en las que deben hacer inferencias sobre el estado mental del otro.

Estos resultados coinciden con los de algunos estudios que, al igual que este, logran explicar la dificultad de los pacientes con DTA en anticipar el comportamiento de otras personas mediante la atribución de deseos, opiniones, creencias e intenciones en las mismas, lo cual produce un franco deterioro de las habilidades adaptativas en la interacción social (Bora et al., 2015; El Haj et al., 2015; Moreau et al., 2015).

Así, la literatura científica actual propone una clara división entre la cognición general y la cognición social en la DTA, subrayando la importancia de esta última en el modelo de enfermedad y en la estimación de los resultados clínicos relacionados con la discapacidad del paciente, tal como lo reportan en su estudio Cosentino et al. (2014).

En este sentido, la toma de perspectiva del otro requiere que los sujetos piensen activamente sobre los estados mentales de quienes les rodean, de manera que puedan apropiarse de ellos (Murray y Schaller, 2015), sin embargo, en los grupos de pacientes se produce un ajuste inadecuado, posiblemente, tal como lo señala la literatura, porque tienden a asumir la perspectiva de sus propias experiencias para simular o inferir las percepciones de los otros, esto por cuanto la perspectiva propia es inmediata, automática y fácil, en contraposición al razonamiento sobre la perspectiva ajena (Maister, Slater, Sánchez y Tsakiris, 2015).

Con respecto a los grupos de pacientes con demencia se observa que no existen diferencias significativas en la comparación de los rendimientos que obtiene cada uno de ellos en la tarea propuesta. Estos resultados difieren de los que reportan Fliss et al. (2015) y Sandoz et al. (2015), quienes observaron una disminución paulatina de los rendimientos en pacientes con DTA en el curso de la enfermedad. Estas discrepancias podrían estar asociadas a las diferentes pruebas seleccionadas en la medición (creencias de primer orden vs. creencias de

segundo orden), y/o a los criterios de inclusión/exclusión que fueron utilizados en dichos estudios (severidad leve y moderada solamente).

No obstante, desde el punto de vista social, la importancia de estos hallazgos radica en que la no progresión del deterioro, le permite al sujeto contar con mayores recursos para explicar y predecir las intenciones, deseos y comportamientos de otros, es decir, a mayor preservación de la misma, le será más fácil sobrevivir y adaptarse en grupos sociales, logrando comprender la dinámica del otro al interactuar, siendo que, dichas representaciones pueden diferir respecto de las del observador, pero conocerlas es extremadamente útil al relacionarse con ese individuo y conducirse socialmente (Rice y Redcay, 2015).

Con respecto al *objetivo específico 3*, estudiar y analizar el reconocimiento de emociones en expresiones faciales y en situaciones sociales en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo con características sociodemográficas similares, se propusieron varias hipótesis en función de las dos tareas utilizadas en la medición, la primera de ellas fue el Test de la mirada que implica la presentación de rostros estáticos en fotografías y, la segunda, que consistió en la identificación de emociones por medio del visionado de fragmentos de video que mostraban diversas situaciones y emociones entre los personajes.

Así, la primera hipótesis para este objetivo, planteaba que los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en tareas que evalúan reconocimiento de emociones en expresiones faciales a través de fotografías de rostros en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

En el análisis de los resultados obtenidos a través del Test de la mirada, se observa una diferencia significativa entre los rendimientos de los sujetos sin deterioro neurocognitivo y sujetos con DTA, siendo los primeros los que obtienen mejor rendimiento y los del estadio moderadamente grave los del peor rendimiento, lo cual comprueba esta primera hipótesis planteada para este objetivo. Los hallazgos, muestran puntos importantes de convergencia con lo que estudios previos han concluido, al afirmar que los pacientes con DTA exhiben mayores dificultades para entender las expresiones faciales emocionales al ser comparados con sujetos sin deterioro neurocognitivo (Marcil et al., 2014; Sarabia et al., 2015; Smid y Adoni, 2015; Torres et al., 2015).

En la literatura científica, estas diferencias han sido explicadas desde diversos planteamientos, por ejemplo, autores como Chaby y Narme (2014); Kohler et al. (2015) y Van der Linden et al. (2015) han reportado que los bajos rendimientos en este tipo de tareas, se encuentran asociados a déficits en el procesamiento visual-perceptivo de los rostros o bien, al procesamiento verbal.

Otros estudios han señalado que la diferenciación entre sujetos sin deterioro neurocognitivo y pacientes con DTA en la discriminación de emociones faciales, se encuentra asociada al tipo de emoción que se presenta; Harris y Tremod (2014) observaron mayores dificultades con la alegría; Weiss et al. (2015) con el reconocimiento del miedo, la tristeza, la alegría y las caras neutras; Carvalho et al. (2014) reportaron también el deterioro del miedo y la tristeza, en tanto la aversión impresionó conservada, observándose así, una gran heterogeneidad en la explicación de la causalidad en dicha diferenciación. No obstante, los resultados difieren de otros estudios que no han encontrado diferencias significativas (Burnham y Hogervorst, 2004; Guaita et al., 2009; Klimkowicz-Mrowiec et al., 2014) aunque en los mismos se debe

considerar la influencia de variables como la forma de presentación de los estímulos y su intensidad.

Algunos autores como Goldberg et al. (2015) y Schlegel y Scherer (2015), han señalado la dificultad de utilizar imágenes estáticas que solamente incluyen la modalidad visual, en ausencia de un contexto social, para evaluar el reconocimiento de emociones en expresiones faciales en pacientes con DTA. Razón por la cual, otra de las hipótesis propuestas, referida a la segunda tarea utilizada en la medición (visionado de fragmentos de video), planteaba que los pacientes con DTA presentan rendimientos similares en tareas que evalúan reconocimiento de emociones en situaciones sociales, en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

A este nivel, los resultados obtenidos son divergentes con respecto a los de la primera tarea, pues el análisis de los datos señala que solamente existen diferencias significativas entre los sujetos sin deterioro neurocognitivo y los sujetos con un grado de severidad moderadamente grave, así como entre estos últimos y el grupo de severidad moderada, lo cual podría explicar que los pacientes con DTA en fase leve y moderada, exhiben una habilidad similar a la de los sujetos sin deterioro neurocognitivo, en el reconocimiento de emociones en situaciones sociales, siendo hasta en fases avanzadas de la demencia, donde se aprecia un rendimiento significativamente menor en dicha comparación.

Estos hallazgos coinciden con los de Goodkind et al. (2015), quienes reportaron que el reconocimiento de emociones en el grupo DTA fue indistinguible del grupo de sujetos de comparación, evidenciando la utilidad de este enfoque, en contraposición con el anterior (estímulos estáticos), para evaluar el reconocimiento de emociones en dichos pacientes. Otros autores han obtenido resultados similares al propiciar en sus estudios la utilización de una

cantidad similar de emociones positivas y negativas (Gorenc-Mahmutaj et al., 2015; Jeanneret et al., 2015; Taberero et al., 2015).

Esta forma de medición, con un matiz más ecológico, podría explicar las dificultades de los grupos de pacientes al enfrentar la tarea propuesta por el Test de la Mirada, no por una imposibilidad para captar emociones faciales, dado que lo logran cuando se utilizan otras estrategias, sino por la ausencia de un contexto social en el que median aspectos tan importantes como el intercambio verbal y no verbal entre las personas involucradas (Goodkind et al., 2015; Haas, Anderson y Filkowski, 2015).

La relevancia de estos resultados radica en que, a partir de los mismos, se logra una mayor comprensión de otro de los elementos fundamentales en la socialización de los pacientes, por cuanto la habilidad para leer expresiones faciales emocionales es de particular importancia para la adaptación del sujeto a su entorno inmediato y/o familiar (Donhauser, Rösch y Schultheiss, 2015; Kumfor et al., 2014; Zhao, Tang, Xu, Zhao y Huang, 2014). Al respecto, la literatura señala que toda aquella información que un sujeto logra extraer de la expresión facial emocional de las personas que le rodean, favorece una interacción social adecuada, pues le permite direccionar su conducta social en la inmediatez de esa interacción con el otro (Hildebrandt, Sommer, Schacht y Wilhelm, 2015).

Los hallazgos también permiten afirmar que, si bien los pacientes con DTA podrían no ser capaces de recordar la situación específica que provocó una emoción en particular, sí logran experimentar y reconocer las emociones positivas o negativas que se generaron, incluso durante una cantidad importante de tiempo posterior al evento, tal como lo han descrito Guzmán, Feinstein y Tranel (2014) en su estudio, haciendo énfasis en la importancia de que los



familiares y los cuidadores aprendan a comunicarse con el paciente para inducir emociones positivas.

De igual forma, los datos obtenidos podrían explicar el deterioro en las relaciones interpersonales de los pacientes con DTA en las fases avanzadas de la enfermedad, pues el éxito en las mismas depende, por ejemplo, de lo acertado que sea el observador para reconocer el impacto que ha causado en otros su comunicación verbal o no verbal (Martínez et al., 2015), esto por cuanto en el ámbito social surgen sutiles matices en la percepción e interpretación de la expresión facial que son reflejo de la diversidad y complejidad de nuestras motivaciones, necesidades y, por supuesto, del contexto personal y cultural que las engloba (Xu et al., 2015).

También se propusieron hipótesis que presumían que los pacientes con DTA presentan rendimientos similares en tareas que evalúan tanto la comprensión como la empatía en situaciones sociales, a los de sujetos sin deterioro neurocognitivo. Las dos hipótesis (comprensión y empatía) se comprobaron en tanto el análisis de los resultados obtenidos en ambos factores del visionado de situaciones sociales, mostró una preservación en los sujetos de severidad leve y moderada, sin una diferencia significativa entre los grupos de pacientes y el de comparación, hasta en la etapa más avanzada de la demencia (moderadamente grave) en donde los resultados difieren drásticamente de los demás grupos del estudio.

Entender un hecho particular y generar cierto grado de empatía al respecto, constituye una destreza básica de la comunicación interpersonal, favoreciendo la comprensión del mensaje del otro y así, poder establecer un diálogo basado en sentimientos de simpatía, comprensión y ternura (Wagner, Handke y Walter, 2015). Johnston y Terp (2015) señalan que estas habilidades son básicas en la mejora de la interacción con el paciente, pues más allá de los contenidos verbales manifiestos, elementos como la postura, el tono o intensidad de la voz, la

mirada, un gesto e incluso el silencio, son portadores de gran información que podrían estar a disposición del mismo.

Ahora bien, con respecto a las comparaciones de los rendimientos en los grupos de demencia, en el Test de la mirada, los resultados obtenidos demuestran que existen diferencias significativas entre los rendimientos que alcanzan cada uno de los grupos de pacientes con DTA, siendo que los sujetos de severidad moderada obtienen peores resultados que los del grupo de severidad leve, a la vez que los del grupo de severidad moderadamente grave obtienen, de igual forma, resultados inferiores con respecto al grupo de severidad moderada, razón por la cual, en ese tipo de tarea, se observa un deterioro progresivo en el curso de la enfermedad.

Estos hallazgos son similares a los reportados en otros estudios, en donde se ha concluido que la progresión del deterioro cognitivo es paralelo al de las alteraciones en el reconocimiento facial emocional (Bertoux et al., 2015; Elferink et al., 2015); otros investigadores explican este hecho desde la atrofia de estructuras córtico-subcorticales en el curso de la enfermedad (Lowel et al., 2015).

No obstante, en el análisis de los datos que se obtuvieron mediante el visionado de fragmentos de video, solamente se observan diferencias significativas entre el grupo de severidad moderadamente grave y los grupos de severidad moderada y de comparación, con lo cual se explica que los sujetos de los grupos de severidad leve y moderada no exhiben diferencias en sus rendimientos al reconocer emociones en dinámicas sociales, observándose un deterioro de esta capacidad hasta en etapas avanzadas de la demencia (moderadamente grave).

En conclusión, el reconocimiento de emociones en pacientes con DTA, está fuertemente relacionado con las características propias de la tarea utilizada, pues si bien es cierto, se aprecia

una alteración desde las etapas tempranas de la demencia, en el curso de la enfermedad los pacientes se benefician significativamente de todos aquellos elementos sociales que, en un contexto naturalista, acompañan siempre la expresión de emociones entre las personas.

En el *objetivo específico 4*, estudiar y analizar el control inhibitorio en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo, con características sociodemográficas similares, se propuso la hipótesis de que los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en dichas tareas, en comparación con los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

Así, los resultados obtenidos en la medición de la variable cualitativa, a través del Test de objetos alternados (criterio de aprendizaje) no mostraron diferencias significativas entre los grupos de participantes, es decir, todos los sujetos rinden de forma similar en la tarea. Estos resultados difieren de otros estudios que han descrito una conducta de perseveración de la respuesta errónea en los grupos de pacientes (Flannagan et al., 2014; McClam et al., 2015), no obstante, estas diferencias podrían explicarse a partir de las muestras seleccionadas, y por no considerar la evolución de la demencia en las comparaciones respectivas.

En cada una de las tres tareas que componen el Test de colores y palabras de Stroop (lectura de palabras, denominación de colores y palabra-color), así como en la determinación del índice de interferencia, se observó un mejor rendimiento, con diferencias significativas, en el grupo de comparación frente a los grupos de pacientes, razón por la cual se comprueba la hipótesis planteada, es decir, los sujetos sin deterioro neurocognitivo exhiben mayor capacidad para controlar la interferencia semántica con un menor tiempo de reacción, mientras que en la DTA la dificultad en esta tarea se hace evidente desde el inicio de la enfermedad, situación en

la cual, juegan un rol muy importante no solo las dificultades en la velocidad de procesamiento que caracterizan el proceso de envejecimiento (Bugajska y Thibaut, 2015), sino también, el deterioro cognitivo con el que cursan (Osone, Arai, Hakamada y Shimoda, 2015).

Estos resultados coinciden con los que reportaron varios autores al afirmar que los pacientes mostraron una significativa disminución de las actuaciones sobre las medidas de inhibición de respuestas prepotentes, flexibilidad mental y memoria de trabajo, así como una mayor variabilidad en los tiempos de reacción, en comparación con los grupos de sujetos sin deterioro neurocognitivo (Bélanger et al., 2014; Enright et al., 2015; Hunt et al., 2015; Rochat et al., 2014). Incluso, se ha llegado a sugerir que el deterioro en los mecanismos de control atencional implicados en la inhibición de la conducta, constituye un marcador temprano de la transición del envejecimiento cognitivo saludable a la DTA (Balota et al., 2014).

Los hallazgos encontrados permiten comprender las dificultades exhibidas por los pacientes con DTA en diversos ámbitos asociados, así, los déficits en el control inhibitorio de la conducta, implican dificultades que se traducen en comportamientos impulsivos o perseverativos, en tanto los sujetos muestran una marcada dificultad en detener o inhibir las conductas previamente aprendidas (Asselmann et al., 2015; Paulsen et al., 2015).

En las comparaciones del desempeño entre los grupos de pacientes, los resultados obtenidos señalan que no existen diferencias significativas en la tarea de lectura de palabras (P) y denominación de colores (C) del Test de colores y palabras de Stroop, es decir, los tres grupos de pacientes obtienen puntuaciones similares. El hecho de que los bajos rendimientos al menos en la primera de las tareas (al ser comparados con los sujetos sin deterioro neurocognitivo) no tiendan a empeorar en el curso de la demencia, podría ser explicado por el proceso de automatización de la lectura, lo que implicaría que, con el tiempo, el análisis y

síntesis de las letras fonéticas individuales, logra convertirse en reconocimiento directo de las palabras al verlas (Eberhard, Jost, Raith y Maurer, 2015).

No obstante, en los resultados obtenidos en la tarea de palabra-color (PC) en los grupos con DTA, se aprecia que los sujetos de gravedad leve obtienen los mejores resultados, seguidos de los de gravedad moderada y, finalmente, con los peores resultados, los sujetos de severidad moderadamente grave, con diferencias significativas entre cada uno de los grupos. Otros autores han reportado también el deterioro paulatino de la capacidad inhibitoria en el curso de la enfermedad (Fong et al., 2015; Papp et al., 2015; Rabitler et al., 2015).

En concordancia con estos datos, el análisis del índice de interferencia en los grupos de pacientes, muestra exactamente el mismo perfil de funcionamiento, es decir, una diferencia estadísticamente significativa, entre cada uno de los grupos con DTA, siendo los sujetos de severidad leve los que obtienen mejores resultados y los del grupo de severidad moderadamente grave, los puntajes más bajos. Otros estudios han identificado también rendimientos similares a estos en grupos de pacientes con diversos grados de severidad (Terasawa et al., 2014 y Yuan y Raz, 2014).

De esta forma, los resultados obtenidos en estas dos últimas tareas, no permiten comprobar la hipótesis propuesta, pues el deterioro en la inhibición de la conducta en las muestras de pacientes, tiende a aumentar en el curso de la demencia, pese a que esto no se evidencia en la tarea de objetos alternados, posiblemente porque la tarea de Stroop reviste mayor grado de complejidad en los mecanismos necesarios para emitir la respuesta correcta (Depue et al., 2015; Penolazzi et al., 2014). Estos resultados son coincidentes con los que han reportado Pitlers et al. (2014).

Los hallazgos obtenidos favorecen la comprensión del modelo de enfermedad de la DTA, ya que estas operaciones cognitivas tienen un papel relevante en numerosas situaciones de la vida diaria; así, actividades como cocinar, hablar mientras se camina, conducir, comprobar el cambio en el supermercado o mantener conversaciones, requieren evitar que ciertos elementos interfieran en las mismas, alternar entre distintas fuentes de información, estímulos o tareas, realizar de forma simultánea distintas acciones, entre otras. Precisamente, los problemas para llevar a cabo estas actividades constituyen las primeras quejas de las personas con DTA y de sus familiares (Sandi y Haller, 2015); otros autores han observado que las alteraciones en el control inhibitorio de los pacientes, se asocian con conductas impulsivas y desorganizadas, que se reflejan en un pobre rendimiento ejecutivo (Catarino et al., 2015; Banich y Depue, 2015.)

En el *objetivo específico 5*, estudiar y analizar la apatía, disfunción ejecutiva y desinhibición en pacientes con DTA con diferentes grados de severidad (leve, moderada y moderadamente grave), comparando el funcionamiento previo y posterior a la aparición de la demencia; se propuso la hipótesis de que existen diferencias en los rendimientos conductuales pre y post, en los sujetos con DTA.

Los resultados obtenidos en el análisis del rendimiento global de la FrSBe reflejaron diferencias significativas en la fuente de variabilidad intragrupo (pre/post), con lo cual, podríamos decir que cada uno de los grupos de pacientes mostró un funcionamiento conductual significativamente diferente en la condición previa a la aparición de la demencia, al compararse con la condición posterior a la misma. Así, los rendimientos actuales (en comparación con el desempeño basal) de los tres grupos de pacientes, se caracterizan por la presencia de una mayor alteración del comportamiento. Al analizar los resultados en cada una de las sub-escalas se

observa el mismo patrón de disfunción conductual posterior en los tres grupos de pacientes, es decir, todos muestran, actualmente, mayor apatía, disfunción ejecutiva y desinhibición, con lo cual se logra comprobar la hipótesis propuesta.

Estos resultados son similares a lo que han descrito varios autores al afirmar que las alteraciones conductuales adquieren una especial importancia al influir de manera directa y desde muy temprano, en la calidad de vida, tanto del paciente, como de sus cuidadores (Hashimoto et al., 2015, Masters et al., 2015; Zucchella et al., 2015), otros estudios han observado que las alteraciones conductuales que se presentan a partir de la aparición de la demencia, constituyen una de las principales razones que contribuyen a la institucionalización de los pacientes con DTA (Lacey et al., 2015).

De esta forma, la literatura señala que las puntuaciones posteriores al cuadro clínico, en escalas de valoración conductual, tienden a ser considerablemente mayores con respecto a las iniciales, llegando incluso a predominar, en el curso de la enfermedad, sobre los síntomas cognitivos y a tener un mayor impacto en la calidad de vida del enfermo y su entorno (Kwak et al., 2015; Lyketsos et al., 2015; Van der Mussele et al., 2015).

Los hallazgos de este estudio apuntan a la necesidad de considerar las alteraciones conductuales en el abordaje y tratamiento integral de la DTA, a las cuales clásicamente se les ha prestado menos atención, con respecto al propio deterioro cognitivo, esto pese a que la frecuencia con la que se presentan ha alcanzado porcentajes muy significativos en pacientes no institucionalizados (Quaranta et al., 2015), dañando la relación binomial paciente-cuidador.

Por su parte, en los resultados globales de la FrSBe se logra observar que no existen diferencias significativas en la fuente de variabilidad entre grupos, pero si resulta significativa la interacción entre los factores severidad y condición (pre/post) de la escala de

comportamiento frontal; de tal forma que las diferencias se aprecian entre el grupo de severidad moderadamente grave y los grupos de severidad leve y moderada; esto quiere decir que los déficits globales en el comportamiento efectivamente se asociaron a la evolución de la demencia en la muestra de pacientes, pero, hasta en etapas avanzadas de la enfermedad, pues en los sujetos de severidad moderada no se apreciaron peores rendimientos con respecto a los sujetos del grupo leve.

El análisis de las sub-escalas Apatía y Disfunción ejecutiva muestran exactamente el mismo patrón de funcionamiento, existiendo una diferencia significativa entre los rendimientos de pacientes moderadamente graves y el de los pacientes de severidad leve y moderada, lo cual se traduce en que ambas dificultades, apatía y disfunción ejecutiva, se asociaron con el curso de la enfermedad, pero de nuevo, hasta en etapas avanzadas de la misma.

No obstante, en la sub-escala de Desinhibición, si bien es cierto se apreció una diferencia significativa en el factor de variabilidad intragrupo, con lo cual se identifican mayores alteraciones a este nivel en la condición actual con respecto a la condición basal en todos los grupos, en la interacción entre desinhibición y grupo, no se observaron diferencias significativas, lo cual quiere decir que las diferencias de los rendimientos entre la condición previa y posterior, son similares en los tres grupos de pacientes, sin mostrar una tendencia al deterioro con el curso de la enfermedad.

Estos resultados son congruentes con los reportados por otros estudios en los que se ha concluido que los cambios en apatía y disfunción ejecutiva son comunes en etapas tempranas de la DTA y en el DCL, incluso antes de que se evidencie una disminución funcional en la vida diaria (Delrieu et al., 2015; Malloy et al., 2014; Peavy et al., 2014; Ready et al., 2014; Spalletta et al., 2015; Stella et al., 2015), no obstante, la presencia de desinhibición ha sido reportada en



etapas más avanzadas de la enfermedad (Hirao et al., 2015), asociándose con la pérdida del control de impulsos (Apostolova et al., 2014) y la conducta sexualizada (Cipriani et al., 2015; Zajac et al., 2015; Roelofs et al., 2015).

Al respecto, Hashimoto et al. (2015) reportaron que los síntomas psicológicos y conductuales, evaluados a través del NPI, aumentaban a medida que progresaba la enfermedad, siendo mayormente evidentes en etapas avanzadas. Otros autores han utilizado el cuestionario de actividad funcional (FAQ), destacando la importancia de comprender la evolución de la sintomatología neuropsiquiátrica y su asociación con limitaciones funcionales en la DTA (You et al., 2015).

Algunos estudios han señalado que estas manifestaciones conductuales se encuentran acompañadas de alteraciones del estado de ánimo, tal es el caso de la apatía, que se ha relacionado con síntomas depresivos (Hirono et al., 2015; Jonker et al., 2015; Knutson et al., 2015; Landes et al., 2015), o bien la desinhibición, que se ha asociado con la impulsividad y las conductas agresivas (Bandyopadhyay et al., 2014; Bidzan et al., 2014; Kim y Lee, 2014; Sampson et al., 2015).

De igual forma, los resultados obtenidos difieren de los que reportan otros estudios como los de Curran y Carson (2015); Gallagher y Herrmann (2015) y Klimova et al. (2015), quienes han señalado que la mayoría de los trastornos conductuales si bien aumentan conforme progresa la enfermedad, decrecen en fases avanzadas, sin embargo, estas diferencias podrían responder al tipo de alteraciones conductuales que se han evaluado, pues no todas siguen un curso paralelo, además, a una gran variabilidad interindividual en las muestras seleccionadas y al tipo de escala empleada.

Así, la importancia de los hallazgos obtenidos radica en la comprensión del funcionamiento conductual del paciente, lo cual, desde el inicio, podría favorecer una serie de intervenciones no farmacológicas dirigidas al control de los posibles desencadenantes de las alteraciones comportamentales en la cotidianidad del mismo.

Tal como se puede apreciar, la literatura científica atribuye al circuito orbitofrontal una función importante como centro integrador de la información de contenido emocional, es decir, procesa la representación del valor afectivo de los reforzadores y así, ejerce un papel primordial en la regulación de la conducta social (Sladky et al., 2015).

**CAPÍTULO 8.**  
**CONCLUSIONES**

## **8. Conclusiones**

### **1. Toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo**

- 1.1.** Los rendimientos en toma de decisiones y detección de situaciones de riesgo en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de severidad leve, moderada y moderadamente grave, se encuentran alterados con relación a los obtenidos por sujetos sin deterioro neurocognitivo.
- 1.2.** La capacidad para tomar decisiones y detectar situaciones de riesgo, se ve afectada ya en fases iniciales de la demencia. A medida que el grado de severidad aumenta, los rendimientos no cambian, al menos hasta la fase moderadamente grave.
- 1.3.** Los sujetos con Demencia tipo Alzheimer, independientemente de su grado de severidad, no se benefician del efecto de aprendizaje que permite discriminar entre los estímulos favorables y desfavorables en la toma de decisiones, no modificándose las asociaciones previamente aprendidas.

### **2. Capacidad para interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales**

- 2.1.** La capacidad de interpretar el comportamiento propio o el de otros a través de la atribución de estados mentales en pacientes con demencia tipo Alzheimer, se encuentra alterada independientemente del grado de severidad del cuadro. Los rendimientos en estos sujetos son similares, al menos hasta la fase moderadamente grave.

### **3. Reconocimiento de emociones en expresiones faciales**

**3.1.** Los pacientes con demencia tipo Alzheimer de severidad leve, moderada y moderadamente grave, presentan déficit en el reconocimiento de emociones a través de expresiones faciales respecto a los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**3.2.** A medida que el grado de severidad del síndrome demencial avanza, existe un deterioro progresivo en el reconocimiento de emociones a través de expresiones faciales, al menos hasta la fase moderadamente grave.

### **4. Reconocimiento emocional en situaciones sociales**

**4.1.** La capacidad de reconocer y comprender emociones en situaciones sociales en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de severidad leve y moderada no difiere de la que presentan los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**4.2.** La capacidad de reconocer y comprender emociones en situaciones sociales en sujetos con Demencia tipo Alzheimer moderadamente grave se encuentra alterada con relación a los sujetos sin deterioro neurocognitivo.

**4.3.** La capacidad de reconocer y comprender emociones en situaciones sociales en pacientes con demencia tipo Alzheimer está conservada hasta la fase moderadamente grave de la demencia.

### **5. Inhibición de la conducta**

**5.1.** Los pacientes con Demencia tipo Alzheimer leve, moderada y moderadamente grave, obtienen rendimientos similares a los de sujetos sin deterioro neurocognitivo, en la capacidad de modificar o inhibir respuestas previamente recompensadas cuando se producen cambios en las circunstancias ambientales. Tanto los sujetos sin deterioro

neurocognitivo, como lo sujetos con demencia logran aprender la estrategia necesaria para obtener el refuerzo previsto.

- 5.2. Los pacientes con demencia tipo Alzheimer de severidad leve, moderada y moderadamente grave, presentan déficits en la capacidad de inhibir la información irrelevante y seleccionar la que resulta importante, respecto a los sujetos sin deterioro neurocognitivo.
- 5.3. A medida que el grado de severidad del síndrome demencial avanza, existe un deterioro progresivo en la capacidad de inhibir la información irrelevante y seleccionar la que resulta importante, al menos hasta la fase moderadamente grave.

## **6. Regulación y control del comportamiento**

- 6.1. La situación conductual general de los sujetos con demencia tipo Alzheimer cambia desde fases iniciales del cuadro, comparada con su situación premórbida.
- 6.2. La apatía y la disfunción ejecutiva están presentes desde la fase inicial de la demencia, no evidenciándose cambios hasta la fase moderadamente grave donde se observa un empeoramiento.
- 6.3. La desinhibición de la conducta está presente desde la fase inicial de la demencia. No se observan cambios a medida que el grado de severidad aumenta, al menos hasta la fase moderadamente grave.

### **Futuras investigaciones**

Se proponen a continuación algunas recomendaciones para el desarrollo de futuras investigaciones que permitan superar las limitaciones que este trabajo presenta:

- Desarrollar un estudio que compare los rendimientos de pacientes con Demencia tipo Alzheimer con diferentes grados de severidad, en tareas de atribución de estados mentales en otras personas, valorando las creencias de segundo orden.
- Evaluar la influencia que tiene sobre el reconocimiento emocional, los cambios en la intensidad de las emociones presentadas a los sujetos con Demencia tipo Alzheimer.
- Plantear una investigación que compare los rendimientos orbitofrontales de pacientes con Demencia tipo Alzheimer con y sin depresión.
- Investigar los rendimientos en toma de decisiones en pacientes con Demencia tipo Alzheimer, a través de diferentes pruebas diseñadas para tal fin.
- Diseñar protocolos de estimulación de las funciones orbitofrontales en pacientes con Demencia tipo Alzheimer.

## **REFERENCIAS**



---

## Referencias

- Aaronson, A., y Lloyd, R. B. (2015). Aggression After Traumatic Brain Injury: A Review of the Current Literature. *Psychiatric Annals*, 45(8), 422-426.
- Aarsland, D., Taylor, J. P., y Weintraub, D. (2014). Psychiatric issues in cognitive impairment. *Movement Disorders*, 29(5), 651-662.
- Abbate, C., Arosio, B., Cantatore, A., Viti, N., Giunco, F., Bagarolo, R., ...Mari, D. (2015). Familial late-onset Alzheimer's disease: description of an Italian family with four affected siblings and one case of early-onset dementia in the preceding generation. *Aging clinical and experimental research*, 1(5), 102-109.
- Abel, T. J., Buckley, R. T., Morton, R. P., Gabikian, P., y Silbergeld, D. L. (2015). Recurrent Supplementary Motor Area Syndrome Following Repeat Brain Tumor Resection Involving Supplementary Motor Cortex. *Neurosurgery*, 11(2), 447-456.
- Abner, E. L., Kryscio, R. J., Caban-Holt, A. M., y Schmitt, F. A. (2015). Baseline subjective memory complaints associate with increased risk of incident dementia: the PREADVISE trial. *Journal of prevention of Alzheimer's disease*, 2(1), 11-16.
- Aboud, O., Parcon, P. A., DeWall, K. M., Liu, L., Mrak, R. E., y Griffin, W. S. (2015). Aging, Alzheimer's, and APOE genotype influence the expression and neuronal distribution patterns of microtubule motor protein dynactin-P50. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 103-106. doi: 10.3389/fncel.2015.00103.
- Ackerman, J. P., McBee-Strayer, S. M., Mendoza, K., Stevens, J., Sheftall, A. H., Campo, J. V., y Bridge, J. A. (2015). Risk-sensitive decision-making deficit in adolescent suicide attempters. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(2), 109-113.

- Acosta, S. V., y Santos, F. A. (2015). Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer. *Actualidad en farmacología y terapéutica*, 13(2), 88-90.
- Adamaszek, M., Kirkby, K. C., Olbrich, S., Langner, S., Steele, C., Sehm, B., ...Hamm, A. (2015). Neural correlates of impaired emotional face recognition in cerebellar lesions. *Brain research* 5(2), 77-83.
- Adamczuk, K., De Weer, A. S., Nelissen, N., Dupont, P., Sunaert, S., Bettens, K., ...Vandenberghe, R. (2014). Functional changes in the language network in response to increased amyloid  $\beta$  deposition in cognitively intact older adults. *Cerebral Cortex*, 25(9), 286-291.
- Adamowicz, D. H., Mertens, J., y Gage, F. H. (2015). Alzheimer's Disease: Distinct Stages in Neurogenic Decline?. *Biological psychiatry*, 77(8), 680-682.
- Adams, K. (2015). Alzheimer's Disease: From Clinical Tragedy to Reason for Hope. *Bridgewater Review*, 34(1), 4-8.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178.
- Ádori, C., Glück, L., Barde, S., Yoshitake, T., Kovacs, G. G., Mulder, J., ...Hökfelt, T. (2015). Critical role of somatostatin receptor 2 in the vulnerability of the central noradrenergic system: new aspects on Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 129(4), 541-563.
- Agnew-Blais, J. C., Wassertheil-Smoller, S., Kang, J. H., Hogan, P. E., Coker, L. H., Snetselaar, L. G., y Smoller, J. W. (2015). Folate, Vitamin B-6, and Vitamin B-12 Intake and Mild Cognitive Impairment and Probable Dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(2), 231-241.

- 
- Agosta, F., Weiler, M., y Filippi, M. (2015). Propagation of Pathology through Brain Networks in Neurodegenerative Diseases: From Molecules to Clinical Phenotypes. *CNS neuroscience and therapeutics*, 21(10), 754-767.
- Aguilera-Pickens, G. y Mendoza, C. A. (2015). Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso sistémico: bases fisiopatogénicas y terapéuticas. *Reumatología Clínica*, 9(6), 331-333. doi: 10.1016/j.reuma.2013.02.007
- Aizenstein, H. J., y Klunk, W. E. (2015). Where is hippocampal activity in the cascade of Alzheimer's disease biomarkers?. *Brain*, 138(4), 831-833.
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., ...Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of neurology*, 65(11), 1509-1517.
- Aizpurua, A., y Koutstaal, W. (2015). A matter of focus: Detailed memory in the intentional autobiographical recall of older and younger adults. *Consciousness and cognition*, 33(8), 145-155.
- Akbari, L., Noroozian, M., Azadfar, P., Shaibaninia, S., Assarzagdegan, F., y Houshmand, M. (2015). Investigation of PSEN1, 2 Hot Spots in Iranian Early-Onset Alzheimer's Disease Patients. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 17(2), 57-59.
- Alameda, J. R., Salguero, M. P., y Merchán, A. L. (2012). Mecanismos cognitivos de la toma de decisiones en mujeres mayores. *European Journal of investigation in health, psychology and education*, 1(1), 14-19.
- Alcaraz, F., Marchand, A. R., Vidal, E., Guillou, A., Faugère, A., Coutureau, E., y Wolff, M. (2015). Flexible Use of Predictive Cues beyond the Orbitofrontal Cortex: Role of the Submedial Thalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 35(38), 183-193.

- Alexopoulos, G. S., Manning, K., Kanellopoulos, D., McGovern, A., Seirup, J. K., Banerjee, S., y Gunning, F. (2015). Cognitive control, reward-related decision making and outcomes of late-life depression treated with an antidepressant. *Psychological medicine*, 89(18) 1-10.
- Alkemade, A., Schnitzler, A., y Forstmann, B. U. (2015). Topographic organization of the human and non-human primate subthalamic nucleus. *Brain Structure and Function*, 8(3), 1-12.
- Allen, N., Robinson, A. C., Snowden, J., Davidson, Y. S., y Mann, D. M. (2014). Patterns of cerebral amyloid angiopathy define histopathological phenotypes in Alzheimer's disease. *Neuropathology and applied neurobiology*, 40(2), 136-148.
- Alosco, M. L., Spitznagel, M. B., Raz, N., Cohen, R., Sweet, L. H., Colbert, L. H., ...Gunstad, J. (2014). Executive dysfunction is independently associated with reduced functional independence in heart failure. *Journal of clinical nursing*, 23(5-6), 829-836.
- Al-Shawaf, L., Conroy-Beam, D., Asao, K., y Buss, D. M. (2015). Human emotions: An evolutionary psychological perspective. *Emotion Review*, 17(129), 114-117.
- Altmann, A., Ng, B., Landau, S., Jagust, W., y Greicius, M. (2015). Fibrillar Amyloid: Thinking Globally, Not Acting Locally (P5. 021). *Neurology*, 84(14), 5-11.
- Altschuler, L. L., Bookheimer, S. Y., Townsend, J., Proenza, M. A., Eisenberger, N., Sabb, F., ...Cohen, M. S. (2015). Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, 58(10), 763-769.
- Álvarez, M., Pedroso I., y Padrón, S. (2013). Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 9(3), 196-201.

- Amadoro, G., Corsetti, V., Sancesario, G. M., Lubrano, A., Melchiorri, G., Bernardini, S., ...Sancesario, G. (2014). Cerebrospinal Fluid Levels of a 20-22 kDa NH2 Fragment of Human Tau Provide a Novel Neuronal Injury Biomarker in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Journal of Alzheimer's disease*, 42(1), 211-226.
- American Psychiatric Association –APA–. (2002). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed. Rev.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association –APA–. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Amin, J., Paquet, C., Baker, A., Asuni, A. A., Love, S., Holmes, C., ...Boche, D. (2015). Effect of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) immunization on hyperphosphorylated tau: a potential role for glycogen synthase kinase (GSK)-3 $\beta$ . *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(4), 445-457.
- Amodeo, S., Mainland, B. J., Herrmann, N., y Shulman, K. I. (2015). The Times They Are a-Changin' Clock Drawing and Prediction of Dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 28(2), 145-155.
- Ando, K., Laborde, Q., Lazar, A., Godefroy, D., Youssef, I., Amar, M., ...Duyckaerts, C. (2014). Inside Alzheimer brain with CLARITY: senile plaques, neurofibrillary tangles and axons in 3-D. *Acta neuropathologica*, 128(3), 457-459.
- Ansciaux, E., Burtea, C., Laurent, S., Crombez, D., Nonclercq, D., Vander, L., y Muller, R. (2015). In vitro and in vivo characterization of several functionalized ultrasmall particles of iron oxide, vectorized against amyloid plaques and potentially able to cross the blood-brain barrier: toward earlier diagnosis of Alzheimer's disease by molecular imaging. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 10(3), 211-224

- 
- Anstey, K. J., Sargent-Cox, K., Cherbuin, N., y Sachdev, P. S. (2015). Self-reported history of chemotherapy and cognitive decline in adults aged 60 and older: the PATH Through Life Project. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(6), 729-735.
- Apostolova, L. G., Di, L. J., Duffy, E. L., Brook, J., Elashoff, D., Tseng, C. H., ...Cummings, J. L. (2014). Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 37(5-6), 315-326.
- Armstrong, R., y Kergoat, H. (2015). Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 35(4), 352-376.
- Arnold, A. E., Protzner, A. B., Bray, S., Levy, R. M., y Iaria, G. (2014). Neural network configuration and efficiency underlies individual differences in spatial orientation ability. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(2), 380-394.
- Aschenbrenner, A. J., y Balota, D. A. (2015). Interactive effects of working memory and trial history on Stroop interference in cognitively healthy aging. *Psychology and aging*, 30(1), 1-7
- Aschenbrenner, A. J., Balota, D. A., Tse, C. S., Fagan, A. M., Holtzman, D. M., Benzinger, T. L., y Morris, J. C. (2015). Alzheimer disease biomarkers, attentional control, and semantic memory retrieval: Synergistic and mediational effects of biomarkers on a sensitive cognitive measure in non-demented older adults. *Neuropsychology*, 29(3), 368.
- Ashby, E. L., Miners, J. S., Kumar, S., Walter, J., Love, S., y Kehoe, P. G. (2015). Investigation of A $\beta$  phosphorylated at serine 8 (pA $\beta$ ) in Alzheimer's disease, dementia

- with Lewy bodies and vascular dementia. *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(4), 428-444.
- Asselmann, E., Wittchen, H. U., Lieb, R., Höfler, M., y Beesdo-Baum, K. (2015). The role of behavioral inhibition and parenting for an unfavorable emotional trauma response and PTSD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(4), 279-289.
- Aziz, V. M., Gopinath, P. S., y Baily, G. (2015). The use of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a community memory clinic. *International Psychogeriatrics*, 27(1), 167-168.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., y Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19(4), 520-528.
- Bae, J. B., Kim, Y. J., Han, J. W., Kim, T. H., Park, J. H., Lee, S. B., ...Kim, K. W. (2015). Incidence of and risk factors for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Korean elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(2), 105-115.
- Baez, S., Herrera, E., Gershanik, O., García, A. M., Bocanegra, Y., Kargieman, L., ...Ibañez, A. (2015). Impairments in negative emotion recognition and empathy for pain in Huntington's disease families. *Neuropsychologia*, 68(2), 158-167.
- Baglio, F., Castelli, I., Alberoni, M., Blasi, V, Griffanti, L., Falini, A., Nemni, R., Marchetti, A. (2012) Theory of mind in amnesic mild cognitive impairment: An FMRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(2), 25-37.
- Baglio, F., Griffanti, L., Saibene, F. L., Ricci, C., Alberoni, M., Critelli, R., ...Farina, E. (2015). Multistimulation Group Therapy in Alzheimer's Disease Promotes Changes in Brain Functioning. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(1), 13-24.

- 
- Baker, R., Bentham, P., y Kourtzi, Z. (2015). Learning to predict is spared in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Experimental brain research*, 2(8) 1-9.
- Balin, B. J., y Hudson, A. P. (2014). Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease. *Current allergy and asthma reports*, 14(3), 1-10.
- Ball, A., Neils-Strunjas, J., y Krival, K. (2015). A Longitudinal Posthumous Study of Letter Writing in a Late Elderly Case. *Perspectives on Gerontology*, 20(1), 22-33.
- Balota, D. A., Tse, C. S., Hutchison, K. A., Spieler, D. H., Duchek, J. M., y Morris, J. C. (2014). Predicting conversion to dementia of the Alzheimer's type in a healthy control sample: The power of errors in stroop color naming. *Psychology and aging*, 25(1), 208-212.
- Banca, P., Vestergaard, M. D., Rankov, V., Baek, K., Mitchell, S., Lapa, T., ...Voon, V. (2015). Evidence Accumulation in Obsessive-Compulsive Disorder: the Role of Uncertainty and Monetary Reward on Perceptual Decision-Making Thresholds. *Neuropsychopharmacology*, 40(5), 1192-1202.
- Banca, P., Voon, V., Vestergaard, M. D., Philipiak, G., Almeida, I., Pocinho, F., ...Castelo-Branco, M. (2015). Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 138(3), 798-811.
- Bandmann, O., Weiss, K. H., y Kaler, S. G. (2015). Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology*, 14(1), 103-113.
- Bandyopadhyay, T. K., Biswas, A., Roy, A., Guin, D. S., Gangopadhyay, G., Sarkhel, S., ...Senapati, A. K. (2014). Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(3), 325-332.



- 
- Bane, T. J., y Cole, C. (2015). Prevention of Alzheimer disease: The roles of nutrition and primary care. *The Nurse Practitioner*, 40(5), 30-35.
- Banich, M. T., y Depue, B. E. (2015). Recent advances in understanding neural systems that support inhibitory control. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 1(4), 17-22.
- Baquero, M., y Martín, N. (2015). Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 3(8), 682-693
- Barage, S. H., y Sonawane, K. D. (2015). Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 52(3), 1-18.
- Barahona, R., Rubio, R., Delgado y Gómez, O. (2015). Diagnóstico precoz y pronóstico de la demencia: Empleo y utilización de pruebas complementarias. *Medicine*, 11(72), 4334-4339.
- Baranello, R., Bharani, K., Padmaraju, V., Chopra, N., Lahiri, D., Greig, N., ...Sambamurti, K. (2015). Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 12(1), 32-46.
- Barbas, H. (2015). General cortical and special prefrontal connections: principles from structure to function. *Annual review of neuroscience*, 38(1), 269-289
- Barlow, R. L., Alsö, J., Jupp, B., Rabinovich, R., Shrestha, S., Roberts, A. C., ...Dalley, J. W. (2015). Markers of serotonergic function in the orbitofrontal cortex and dorsal raphe nucleus predict individual variation in spatial-discrimination serial reversal learning. *Neuropsychopharmacology*, 2(5), 87-91.
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., y Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(7), 813-822.

- 
- Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., y Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 29(5), 407-418.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., y Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry*, 42(2), 241-251.
- Barrett, L. F., y Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(4), 295–301.
- Barrus, M. M., Hosking, J. G., Zeeb, F. D., Tremblay, M., y Winstanley, C. A. (2015). Disadvantageous decision-making on a rodent gambling task is associated with increased motor impulsivity in a population of male rats. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 40(2), 108-111.
- Bartol, J., y Linqvist, S. (2015). How Do Somatic Markers Feature in Decision Making?. *Emotion Review*, 7(1), 81-89.
- Barucker, C., Sommer, A., Beckmann, G., Eravci, M., Harmeier, A., Schipke, C. G., ...Multhaup, G. (2015). Alzheimer amyloid Peptide a $\beta$ 42 regulates gene expression of transcription and growth factors. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(2), 613-624.
- Bayard, S., Jacus, J. P., Raffard, S., y Gely-Nargeot, M. C. (2014a). Apathy and Emotion-Based Decision-Making in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease. *Behavioural neurology*, 8(3), 2-9

- Bayard, S., Jacus, J., Raffard, S., y Gély-Nargeot, M. (2014b). Conscious Knowledge and Decision Making Under Ambiguity in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1(1), 1-6.
- Beaunieux, H., Eustache, F., Busson, P., De La Sayette, V., Viader, F., y Desgranges, B. (2014). Cognitive procedural learning in early Alzheimer's disease: Impaired processes and compensatory mechanisms. *Journal of neuropsychology*, 6(1), 31-42.
- Beber, B. C., da Cruz, A. N., y Chaves, M. L. (2015). A behavioral study of the nature of verb production deficits in Alzheimer's disease. *Brain and language*, 149(4), 128-134.
- Bechara, A. (2009). *Iowa gambling task*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., y Anderson, S. W. (1998). Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *The journal of neuroscience*, 18(1), 428-437.
- Beck, I. R., Schmid, N. S., Berres, M., y Monsch, A. U. (2014). Establishing robust cognitive dimensions for characterization and differentiation of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, frontotemporal dementia and depression. *International journal of geriatric psychiatry*, 29(6), 624-634.
- Beckett, L. A., Donohue, M. C., Wang, C., Aisen, P., Harvey, D. J., Saito, N., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative phase 2: Increasing the length, breadth, and depth of our understanding. *Alzheimer's and Dementia*, 11(7), 823-831.
- Beheshti, I., Demirel, H., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Probability distribution function-based classification of structural MRI for the detection of

- 
- Alzheimer's disease. *Computers in biology and medicine*, 64(11), 208-216.  
doi:10.1016/j.combiomed.2015.07.006
- Bélanger, S., Belleville, S., y Gauthier, S. (2015). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48(2), 581-590.
- Belden, C. M., Kahlon, V., Malek-Ahmadi, M., Tsai, A., y Sabbagh, M. N. (2015). Clinical Characterization of Mild Cognitive Impairment as a Prodrome to Dementia With Lewy Bodies. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 30(2), 173-177.
- Ben-David, B. M., Tewari, A., Shakuf, V., y Van Lieshout, P. H. (2014). Stroop effects in Alzheimer's disease: Selective attention speed of processing, or color-naming? A meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(4), 923-938.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Kelly, J. F., Aggarwal, N. T., Shah, R. C., y Wilson, R. S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 66(12), 1837-1844.
- Berg, L. (1988). Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(1), 637-639
- Berginström, N., Johansson, J., Nordström, P., y Nordström, A. (2015). Attention in older adults: a normative study of the integrated visual and auditory continuous performance test for persons aged 70 years. *The Clinical Neuropsychologist*, 7(8), 1-16.
- Beriault, D. R., Diamandis, E. P., Portelius, E., Perret-Liaudet, A., y Salloway, S. (2015). Biomarkers, Assays, and Therapies for Alzheimer Disease. *Clinical chemistry*, 61(7), 903-908. doi: 10.1373/clinchem.2015.241901

- 
- Berry, K., Bucci, S., Kinderman, P., Emsley, R., y Corcoran, R. (2015). An investigation of attributional style, theory of mind and executive functioning in acute paranoia and remission. *Psychiatry research*, 226(1), 84-90.
- Bertola, L., Mota, N. B., Copelli, M., Rivero, T., Diniz, B. S., Romano-Silva, M. A., ... Malloy-Diniz, L. F. (2014). Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(185), 1-10. doi: 10.3389/fnagi.2014.00185.
- Bertoux, M., de Souza, L. C., Sarazin, M., Funkiewiez, A., Dubois, B., y Hornberger, M. (2015). How Preserved is Emotion Recognition in Alzheimer Disease Compared With Behavioral Variant Frontotemporal Dementia?. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 29(2), 154-157.
- Bertoux, M., De Souza, L. C., Zamith, P., Dubois, B., y Bourgeois-Gironde, S. (2015). Discounting of Future Rewards in Behavioural Variant Frontotemporal Dementia & Alzheimer's Disease. *Behavioral Psychology journal*, 23(7), 17-22.
- Bertoux, M., O'Callaghan, C., Flanagan, E., Hodges, J. R., y Hornberger, M. (2015). Frontostriatal Atrophy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, 6(2), 147-151. doi: 10.3389/fneur.2015.00147.
- Bertoux, M., Volle, E., Funkiewiez, A., de Souza, L. C., Leclercq, D., y Dubois, B. (2015). Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a marker of medial and orbital frontal functions: A voxel-based morphometry study in behavioral variant of frontotemporal degeneration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 972-985.

- 
- Besharati, S., Kopelman, M., Avesani, R., Moro, V., y Fotopoulou, A. (2015). Another perspective on anosognosia: Self-observation in video replay improves motor awareness. *Neuropsychological rehabilitation*, 25(3), 319-326.
- Besnard, J., Allain, P., Aubin, G., Chauviré, V., Etcharry-Bouyx, F., y Le Gall, D. (2015). Decision-making of Prefrontal Patients with the Iowa Gambling Task: Unexpected Spared Performances and Preliminary Evidence for the Need of Alternative Measures. *The Clinical Neuropsychologist*, 29(4), 509-521.
- Beyer, F., Münte, T. F., Wiechert, J., Heldmann, M., y Krämer, U. M. (2014). Trait aggressiveness is not related to structural connectivity between orbitofrontal cortex and amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 8(2), 78-84.
- Bhattacharya, S., O'Brien, V., y Gagliardi, J. P. (2015). Paraneoplastic Encephalopathy Presenting with Rapidly Progressive Dementia and Catatonia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(3), 73-78.
- Bianchi, S., Zicari, E., Carluccio, A., Di Donato, I., Pescini, F., Nannucci, S., ...Dotti, M. T. (2015). CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients. *Journal of neurology*, 262(1), 134-141.
- Bianchini, F., Di Vita, A., Palermo, L., Piccardi, L., Blundo, C., y Guariglia, C. (2014). A Selective Egocentric Topographical Working Memory Deficit in the Early Stages of Alzheimer's Disease A Preliminary Study. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 29(8), 749-754.
- Bidzan, L., Bidzan, M., y Paçalska, M. (2014). Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *International medical journal of experimental and clinical research*, 18(3), 182-185.

- 
- Bier, N., Brambati, S., Macoir, J., Paquette, G., Schmitz, X., Belleville, S., ...Joubert, S. (2015). Relying on procedural memory to enhance independence in daily living activities: Smartphone use in a case of semantic dementia. *Neuropsychological rehabilitation*, 25(6), 1-6. doi: 10.1080/09602011.2014.997745.
- Bisbing, T. A., Olm, C. A., McMillan, C. T., Rascovsky, K., Baehr, L., Ternes, K., ...Grossman, M. (2015). Estimating frontal and parietal involvement in cognitive estimation: a study of focal neurodegenerative diseases. *Frontiers Human Neuroscience*, 9(2), 317-321. doi: 10.3389/fnhum.2015.00317.
- Bissonette, G. B., Schoenbaum, G., Roesch, M. R., y Powell, E. M. (2015). Interneurons are necessary for coordinated activity during reversal learning in orbitofrontal cortex. *Biological psychiatry*, 77(5), 454-464.
- Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A. M., Lewczuk, P., de Leon, M. J., y Hampel, H. (2015). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 11(1), 58-69.
- Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O., y Zetterberg, H. (2015). Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*, 36(5), 297-309.
- Bloem, B., Schoppink, L., Rotaru, D. C., Faiz, A., Hendriks, P., Mansvelder, H. D., ...Wouterlood, F. G. (2014). Topographic Mapping between Basal Forebrain Cholinergic Neurons and the Medial Prefrontal Cortex in Mice. *The Journal of Neuroscience*, 34(49), 16234-16246.
- Bloom, D. E., Canning, D., y Lubet, A. (2015). Global Population Aging: Facts, Challenges, Solutions & Perspectives. *Daedalus*, 144(2), 80-92.

- 
- Boenstrup, M., Feldheim, J., Heise, K., Gerloff, C., y Hummel, F. C. (2014). The control of complex finger movements by directional information flow between mesial frontocentral areas and the primary motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 40(6), 2888-2897.
- Bogner, H. R., de Vries McClintock, H. F., Hennessy, S., Kurichi, J. E., Streim, J. E., Xie, D., ...Stineman, M. G. (2015). Patient Satisfaction and Perceived Quality of Care Among Older Adults According to Activity Limitation Stages. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 117(51), 175-179
- Bohne, A., Savage, C. R., Deckersbach, T., Keuthen, N. J., Jenike, M. A., Tuschen-Caffier, B., y Wilhelm, S. (2015). Visuospatial abilities, memory, and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(4), 385-399.
- Boluda, S., Iba, M., Zhang, B., Raible, K. M., Lee, V. M., y Trojanowski, J. Q. (2015). Differential induction and spread of tau pathology in young PS19 tau transgenic mice following intracerebral injections of pathological tau from Alzheimer's disease or corticobasal degeneration brains. *Acta neuropathologica*, 129(2), 221-237.
- Bonetti, F., Brombo, G., Magon, S., y Zuliani, G. (2015). Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(6), 1158-1163.
- Bonini, F., Burle, B., Liégeois-Chauvel, C., Régis, J., Chauvel, P., y Vidal, F. (2014). Action monitoring and medial frontal cortex: leading role of supplementary motor area. *Science*, 343(6173), 888-891.



- Bonini, L., Maranesi, M., Livi, A., Fogassi, L., y Rizzolatti, G. (2014). Ventral premotor neurons encoding representations of action during self and others' inaction. *Current Biology*, 24(14), 1611-1614.
- Bora, E., Walterfang, M., y Velakoulis, D. (2015). Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 112(41), 27-31. doi:10.1136/jnnp-2014-309445.
- Borgomaneri, S., Gazzola, V., y Avenanti, A. (2014). Temporal dynamics of motor cortex excitability during perception of natural emotional scenes. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(10), 1451-1457.
- Borgomaneri, S., Vitale, F., Gazzola, V., y Avenanti, A. (2015). Seeing fearful body language rapidly freezes the observer's motor cortex. *Cortex*, 65(4), 232-245.
- Boschin, E. A., Piekema, C., y Buckley, M. J. (2015). Essential functions of primate frontopolar cortex in cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9), 1020-1027.
- Bott, N. T., Radke, A., Stephens, M. L., y Kramer, J. H. (2014). Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegenerative disease management*, 4(6), 439-454.
- Bottiroli, S., Cavallini, E., Ceccato, I., Vecchi, T., y Lecce, S. (2015). Theory of Mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 112(9), 156-159.

- Boutoleau-Bretonnière, C., Camuzat, A., Le Ber, I., Bouya-Ahmed, K., Guerreiro, R., Deruet, A. L., ...Vercelletto, M. (2015). A Phenotype of Atypical Apraxia of Speech in a Family Carrying SQSTM1 Mutation. *Journal of Alzheimer's disease*, 43(2), 625-629.
- Bouvier, D. S., y Murai, K. K. (2015). Synergistic actions of microglia and astrocytes in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(4), 1001-1014.
- Boyle, P., Wilson, R., Aggarwal, N., Arvanitakis, Z., Kelly, J., Bienias, J., y Bennett, D. (2014). Parkinsonian signs in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 65(4), 1901-1906.
- Bozzalia, M., Dowlingb, C., Serraa, L., Spanoa, B., Torsoa, M., Marrac, C., ...Cercignania, M. (2015). The Impact of Cognitive Reserve on Brain Functional Connectivity in Alzheimer's. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(4), 243-250. doi: 10.3233/JAD-141824.
- Braadbaart, L., De Grauw, H., Perrett, D. I., Waiter, G. D., y Williams, J. H. G. (2014). The shared neural basis of empathy and facial imitation accuracy. *Neuroimage*, 84(7), 367-375.
- Braak, H. y Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(2), 239-259.
- Braak, H., y Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*, 16(3), 271-278.
- Braak, H., y Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta neuropathologica*, 121(2), 171-181.

- 
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H. y Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta neuropathologica*, 112(4), 389-404.
- Braida, D., Ponzoni, L., Martucci, R., Sparatore, F., Gotti, C., y Sala, M. (2014). Role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) on learning and memory in zebrafish. *Psychopharmacology*, 231(9), 1975-1985.
- Brandt, J., Folstein, S. E., y Folstein, M. F. (1988). Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Annals of neurology*, 23(6), 555-561.
- Braun, U., Schäfer, A., Walter, H., Erk, S., Romanczuk-Seiferth, N., Haddad, L., ...Bassett, D. S. (2015). Dynamic reconfiguration of frontal brain networks during executive cognition in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 20(14), 22-26.
- Breitner, J. C. (2015). Observations on DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder vs. its predecessor, Mild Cognitive Impairment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(1), 15-17.
- Brettschneider, J., Del Tredici, K., Lee, V. M., y Trojanowski, J. Q. (2015). Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(2), 109-120.
- Brickman, A. M., Zahodne, L. B., Guzman, V. A., Narkhede, A., Meier, I. B., Griffith, E. Y., ...Mayeux, R. (2015). Reconsidering harbingers of dementia: progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence. *Neurobiology of aging*, 36(1), 27-32.

- 
- Brommelhoff, J. A., y Sultzer, D. L. (2015). Brain structure and function related to depression in Alzheimer's disease: contributions from neuroimaging research. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(3), 689-703.
- Bron, E. E., Smits, M., van der Flier, W. M., Vrenken, H., Barkhof, F., Scheltens, P., ...Klein, S. (2015). Standardized evaluation of algorithms for computer-aided diagnosis of dementia based on structural MRI: The CADDementia challenge. *NeuroImage*, 111(18), 562-579.
- Brookes, R. L., Hollocks, M. J., Khan, U., Morris, R. G., y Markus, H. S. (2015). The Brief Memory and Executive Test (BMET) for detecting vascular cognitive impairment in small vessel disease: a validation study. *BioMed Central medicine*, 13(1), 51-58.
- Brower, M. C., y Price, B. H. (2014). Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71(6), 720-726.
- Brown, E. C., Hack, S. M., Gold, J. M., Carpenter, W. T., Fischer, B. A., Prentice, K. P., y Waltz, J. A. (2015). Integrating frequency and magnitude information in decision-making in schizophrenia: An account of patient performance on the Iowa Gambling Task. *Journal of psychiatric research*, 113(13), 40-44.
- Brown, M. J., y Staines, W. R. (2015). Somatosensory input to non-primary motor areas is enhanced during preparation of cued contralateral finger sequence movements. *Behavioural brain research*, 286(17), 166-174.
- Brunelle-Hamann, L., Thivierge, S., y Simard, M. (2014). Impact of a cognitive rehabilitation intervention on neuropsychiatric symptoms in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(5), 677-707. doi: 10.1080/0962011.2014.964731

- Bruno, D., Grothe, M. J., Nierenberg, J., Teipel, S. J., Zetterberg, H., Blennow, K., y Pomara, N. (2015a). The relationship between cerebrospinal fluid tau markers, hippocampal volume, and delayed primacy performance in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 81-86.
- Bruno, D., Grothe, M. J., Nierenberg, J., Zetterberg, H., Blennow, K., Teipel, S. J., y Pomara, N. (2015b). A study on the specificity of the association between hippocampal volume and delayed primacy performance in cognitively intact elderly individuals. *Neuropsychologia*, 69(8), 1-8.
- Bryden, D. W., y Roesch, M. R. (2015). Executive Control Signals in Orbitofrontal Cortex during Response Inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 35(9), 3903-3914.
- Bugajska, A., y Thibaut, J. P. (2015). Analogical reasoning and aging: The processing speed and inhibition hypothesis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 22(3), 340-356.
- Bugalho, P., Alves, L., Miguel, R., y Ribeiro, O. (2014). Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical neurology and neurosurgery*, 118(5), 83-88.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., López, R., Onyemekwu, C., Kober, H., ...Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981-2990.
- Burke, A., Hall, G. R., Yaari, R., Fleisher, A., Dougherty, J., Young, J., ...Tariot, P. (2015). Pharmacological Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease. *Pocket Reference to Alzheimer's Disease Management*, 18(2), 41-48.
- Burke, S. N., Thome, A., Plange, K., Engle, J. R., Trouard, T. P., Gothard, K. M., y Barnes, C. A. (2014). Orbitofrontal Cortex Volume in Area 11/13 Predicts Reward Devaluation,

- But Not Reversal Learning Performance, in Young and Aged Monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 34(30), 9905-9916.
- Burke, W. J. (2015). Managing patients with moderate-to-severe alzheimer's disease: expectations, treatments, and prognosis. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(4), 12-16.
- Burnham, H., y Hogervorst, E. (2004). Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 18(1), 75-79.
- Butler, J. M., Sharif, U., Ali, M., McKibbin, M., Thompson, J. P., Gale, R., ...Paraoan, L. (2015). A missense variant in CST3 exerts a recessive effect on susceptibility to age-related macular degeneration resembling its association with Alzheimer's disease. *Human genetics*, 134(7), 705-715.
- Buxbaum, L. J., Shapiro, A. D., y Coslett, H. B. (2015). Reply: Apraxia: a gestural or a cognitive disorder?. *Brain*, 138(3), 334-337.
- Bystad, M., Pettersen, K., y Grønli, O. K. (2014). Depression or Alzheimer-type dementia?. *Journal of the Norwegian Medical Association*, 134(5), 525-528.
- Cai, Y., An, S. S., y Kim, S. (2015). Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clinical interventions in aging*, 10(3), 1163-1172.
- Calarge, C., Andreasen, N. C., y O'Leary, D. S. (2015). Visualizing how one brain understands another: a PET study of theory of mind. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1954-1964.

- 
- Callahan, C. M., Tu, W., Stump, T. E., Clark, D. O., Unroe, K. T., y Hendrie, H. C. (2015). Errors in Self-Reports of Health Services Use: Impact on Alzheimer Disease Clinical Trial Designs. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 29(1), 75-81.
- Cammoun, L., Thiran, J. P., Griffa, A., Meuli, R., Hagmann, P., y Clarke, S. (2014). Intrahemispheric cortico-cortical connections of the human auditory cortex. *Brain Structure and Function*, 5(1), 1-17.
- Camozzato, A., Godinho, C., Varela, J., Kohler, C., Rinaldi, J., y Chaves, M. L. (2015). The complex role of having confidant on the development of Alzheimer's disease in a community-based cohort of older people in Brazil. *Neuroepidemiology*, 44(2), 78-82.
- Canale, N., Vieno, A., Griffiths, M. D., Rubaltelli, E., y Santinello, M. (2015). Trait urgency and gambling problems in young people by age: The mediating role of decision-making processes. *Addictive behaviors*, 46(2), 39-44.
- Cao, Y., Cai, L., Wang, J., Wang, R., Yu, H., Cao, Y., y Liu, J. (2015). Characterization of complexity in the electroencephalograph activity of Alzheimer's disease based on fuzzy entropy. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 25(8), 83-92.
- Caraci, F., Copani, A., Nicoletti, F., y Drago, F. (2015). Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *European journal of pharmacology*, 626(1), 64-71.
- Cárdenas, M. L., Volz, L. J., Michely, J., Rehme, A. K., Pool, E. M., Nettekoven, C., ...Grefkes, C. (2014). Network connectivity and individual responses to brain stimulation in the human motor system. *Cerebral Cortex*, 24(7), 1697-1707.
- Carlesimo, G. A., Piras, F., Orfei, M. D., Iorio, M., Caltagirone, C., y Spalletta, G. (2015). Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker

- 
- of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 24-32.
- Carlson, S. M., Claxton, L. J., y Moses, L. J. (2015). The relation between executive function and theory of mind is more than skin deep. *Journal of Cognition and Development*, 16(1), 186-197.
- Carnevale, F., de Lafuente, V., Romo, R., Barak, O., y Parga, N. (2015). Dynamic Control of Response Criterion in Premotor Cortex during Perceptual Detection under Temporal Uncertainty. *Neuron*, 86(4), 1067-1077.
- Carrasquillo, M. M., Crook, J. E., Pedraza, O., Thomas, C. S., Pankratz, V. S., Allen, M., ...Ertekin-Taner, N. (2015). Late-onset Alzheimer's risk variants in memory decline, incident mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(1), 60-67.
- Carretié, L., López, M., y Albert, J. (2010). Papel de la corteza prefrontal ventromedial en la respuesta a eventos emocionalmente negativos. *Revista de neurología*, 50(4), 245-252.
- Carter, J. S., Ryan, O. P., Pelt, D., y Mout, R. T. (2015). Social behavior mediated by the orbitofrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(6), 871-879.
- Carvalho, C., Correia, S. C., Perry, G., Castellani, R. J., y Moreira, P. I. (2015). Cerebrovascular and mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease: a brief overview. *Journal of Neural Transmission*, 111(18), 1-5.
- Carvalho, C., Páris, M., Lemos, M., y Peixoto, B. (2014). Assessment of facial emotions recognition in aging and dementia. The development of a new tool. *Biomedicine and Aging Pathology*, 4(2), 91-94.



- 
- Caselli, R. J., Chen, K., Locke, D. E., Lee, W., Rontiva, A., Bandy, D., ...Reiman, E. M. (2014). Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), 93-98.
- Castillo-Carranza, D. L., Sengupta, U., Guerrero-Muñoz, M. J., Lasagna-Reeves, C. A., Gerson, J. E., Singh, G., ... y Kaye, R. (2014). Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles. *The Journal of Neuroscience*, 34(12), 4260-4272.
- Castonguay, N., Lussier, M., Bugajska, A., Lord, C., y Bherer, L. (2015). Executive functions in men and postmenopausal women. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(2), 193-208.
- Castrioto, A., Funkiewiez, A., Debû, B., Cools, R., Lhommée, E., Ardouin, C., ...Krack, P. (2015). Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(2), 186-190.
- Catarino, A., Küpper, C. S., Werner, A., Dalgleish, T., y Anderson, M. C. (2015). Failing to Forget Inhibitory-Control Deficits Compromise Memory Suppression in Posttraumatic Stress Disorder. *Psychological science*, 12(5), 70-75.
- Cattaneo, L. (2015). Granularity within the mirror system is not informative on action perception. Comment on. *Physics of life reviews*, 12(2), 123-125.
- Cavallini, E., Bianco, F., Bottiroli, S., Rosi, A., Vecchi, T., y Lecce, S. (2015). Training for generalization in Theory of Mind: a study with older adults. *Frontiers in Psychology*, 6(1123), 22-26. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01123.

- Ceccaldi, M., Joubert, S., Gour, N., Koric, L., Didic, M., Guériot, C., ...Felician, O. (2015). Semantic Memory impairment: a neuropsychological hallmark of Late Onset Alzheimer Disease.(P6.205). *Neurology*, 84(14), 26-31.
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., ...Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *The Journal of neuroscience*, 26(40), 10222-10231.
- Cha, S., y Yang, Y. (2014). A Systematic Review of the Assessment Tools Used to Measure Metamemory in Patients with Brain Injury. *Journal of physical therapy science*, 26(10), 1649.
- Chaby, L., y Narme, P. (2014). Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 7(1), 31-42.
- Chainay, H., Sava, A., Michael, G. A., Landre, L., Versace, R., y Krolak-Salmon, P. (2014). Impaired emotional memory enhancement on recognition of pictorial stimuli in Alzheimer's disease: No influence of the nature of encoding. *Cortex*, 50(2), 32-44.
- Chakrabarti, A., Chatterjee, A., Sengupta, M. B., Chattopadhyay, P., y Mukhopadhyay, D. (2014). Altered levels of amyloid precursor protein intracellular domain-interacting proteins in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(3), 283-290.
- Chan, E., MacPherson, S. E., Robinson, G., Turner, M., Lecce, F., Shallice, T., y Cipolotti, L. (2015). Limitations of the trail making test part-B in assessing frontal executive dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(2), 169-174.

- Chandra, S. R., y Issac, T. G. (2014). Neurodegeneration and mirror image agnosia. *North American journal of medical sciences*, 6(9), 472-477.
- Chandra, S. R., Issac, T. G., y Abbas, M. M. (2015). Apraxias in Neurodegenerative Dementias. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(1), 42-47. doi: 10.4103/0253-7176.150817.
- Chang, H. T., Chiu, M. J., Chen, T. F., Cheng, T. W., y Hua, M. S. (2015). Distinct Patterns and Clinical Implications of Semantic Memory Deterioration Among Patients With MCI. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 29(2), 124-134.
- Chapman, F. M., Dickinson, J., McKeith, I., y Ballard, C. (2014). Association among visual hallucinations, visual acuity, and specific eye pathologies in Alzheimer's disease: Treatment implications. *American Journal of Psychiatry*, 156(12), 1983-1985.
- Chari, D., Ali, R., y Gupta, R. (2015). Reversible dementia in elderly: Really uncommon?. *Journal of Geriatric Mental Health*, 2(1), 30-38.
- Chau, B. K., Sallet, J., Papageorgiou, G. K., Noonan, M. P., Bell, A. H., Walton, M. E., y Rushworth, M. F. (2015). Contrasting Roles for Orbitofrontal Cortex and Amygdala in Credit Assignment and Learning in Macaques. *Neuron*, 87(5), 1106-1118.
- Chemerinski, E., Petracca, G., Sabe, L., Kremer, J., y Starkstein, S. E. (2014). The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158(1), 68-72.
- Chen, I. (2015). Scanning for Alzheimer's. *Scientific American*, 24(1), 74-75.
- Chen, S. W., Drakulic, S., Deas, E., Ouberai, M., Aprile, F. A., Arranz, R., ...Cremades, N. (2015). Structural characterization of toxic oligomers that are kinetically trapped during

- $\alpha$ -synuclein fibril formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(16), 94-101.
- Chen, Y. F., Ma, X., Sundell, K., Alaka, K., Schuh, K., Raskin, J., y Dean, R. (2015). Use of Quantile Regression to Characterize Solanezumab Effects across Percentiles of Disease Progression in EXPEDITION Alzheimer's Disease Trials (P7.102). *Neurology*, 84(14), 95-102.
- Chen, Y. K., Xiao, W. M., Li, W. Y., Liu, Y. L., Li, W., Qu, J. F., ...Xiang, Y. T. (2015). Neuroimaging indicators of the performance of instrumental activities of daily living in Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. *Geriatrics and gerontology international*, 15(5), 588-593.
- Chen, Y., Li, B., Zhao, R. R., Zhang, H. F., Zhen, C., y Guo, L. (2015). Increased sensitivity of apolipoprotein E knockout mice to copper-induced oxidative injury to the liver. *Biochemical and biophysical research communications*, 459(3), 529-533.
- Cherubino, P., Maglione, A. G., Trettel, I. G., Vecchiato, G., y Babiloni, F. (2015). Measuring Cognitive and Emotional Processes in Retail: A Neuroscience Perspective. *Successful Technological Integration for Competitive Advantage in Retail Settings*, 76(5), 36-42.
- Chetelat, G., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Ames, D., ...Rowe, C. C. (2010). Relationship between atrophy and  $\beta$ -amyloid deposition in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 67(3), 317-324.
- Cheung, E. O., Slotter, E. B., y Gardner, W. L. (2015). Are you feeling what I'm feeling? The role of facial mimicry in facilitating reconnection following social exclusion. *Motivation and Emotion*, 4(7), 1-18.

- 
- Chi, S., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X. C., Yu, J. T., y Tan, L. (2015). The Prevalence of Depression in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Alzheimer Research*, 12(2), 189-198.
- Chi, S., Yu, J. T., Tan, M. S., y Tan, L. (2014). Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *Journal of Alzheimer's disease*, 42(3), 739-755.
- Chiao, C. Y., Wu, H. S., y Hsiao, C. Y. (2015). Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *International nursing review*, 62(3), 340-350.
- Chiaravalloti, A., Martorana, A., Koch, G., Toniolo, S., di Biagio, D., di Pietro, B., y Schillaci, O. (2015). Functional correlates of t-Tau, p-Tau and A $\beta$ 1-42 amyloid cerebrospinal fluid levels in Alzheimer's disease: a 18F-FDG PET/CT study. *Nuclear medicine communications*, 36(5), 461-468.
- Chiller-Glaus, S. D., Schwaninger, A., Hofer, F., Kleiner, M., y Knappmeyer, B. (2015). Recognition of emotion in moving and static composite faces. *Swiss Journal of Psychology/Schweizerische*, 7(4), 233-240.
- Chiu, Y. C., y Aron, A. R. (2014). Unconsciously triggered response inhibition requires an executive setting. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(1), 56-61.
- Cho, H., Jeon, S., Kim, C., Ye, B. S., Kim, G. H., Noh, Y., ...Seo, S. W. (2015). Higher education affects accelerated cortical thinning in Alzheimer's disease: a 5-year preliminary longitudinal study. *International Psychogeriatrics*, 27(01), 111-120.

- 
- 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*(75), 274-278.
- Chouliaras, L., Topiwala, A., Cristescu, T., y Ebmeier, K. P. (2015). Establishing the cause of memory loss in older people. *The Practitioner*, *259*(1778), 15-9.
- Chow, N., Hwang, K. S., Hurtz, S., Green, A. E., Somme, J. H., Thompson, P. M., ...Apostolova, L. G. (2015). Comparing 3T and 1.5 T MRI for Mapping Hippocampal Atrophy in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *American Journal of Neuroradiology*, *36*(4), 653-660.
- Christofoletti, G., Felipe, L. A., Müller, P. D. T., Beinotti, F., y Borges, G. (2015). Cognitive processes affect the gait of subjects with Parkinson's and Alzheimer's disease in dual tasks. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *64*(2), 154-159.
- Chronaki, G., Hadwin, J. A., Garner, M., Maurage, P., y Sonuga-Barke, E. J. (2015). The development of emotion recognition from facial expressions and non-linguistic vocalizations during childhood. *British Journal of Developmental Psychology*, *33*(2), 218-236.
- Chui, H. C., y Ramírez-Gómez, L. (2015). Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimer's research and therapy*, *7*(1), 21-27.
- Chung, Y. S., y Barch, D. (2015). Anhedonia is associated with reduced incentive cue related activation in the basal ganglia. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, *8*(2), 1-19.

- 
- Ciblis, A. S., Butler, M. L., Bokde, A. L., Mullins, P. G., O'Neill, D., y McNulty, J. P. (2015). Neuroimaging referral for dementia diagnosis: The specialist's perspective in Ireland. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 41-47.
- Cipriani, G., Ulivi, M., Danti, S., Lucetti, C., y Nuti, A. (2015). Sexual disinhibition and dementia. *Psychogeriatrics*, 84(31), 502-506.
- Claassen, J. A. (2015). Cognitive decline and dementia are we getting to the vascular heart of the matter?. *Hypertension*, 65(3), 505-506.
- Clark, C. N., y Warren, J. D. (2015). Music, memory and mechanisms in Alzheimer's disease. *Brain*, 138(8), 2122-2125.
- Clark, L., Robbins, T. W., Ersche, K. D., y Sahakian, B. J. (2006). Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biological psychiatry*, 60(5), 515-522.
- Clarke, H. F., Horst, N. K., y Roberts, A. C. (2015). Regional inactivations of primate ventral prefrontal cortex reveal two distinct mechanisms underlying negative bias in decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(13), 4176-4181.
- Clarke, P. J., Browning, M., Hammond, G., Notebaert, L., y MacLeod, C. (2014). The causal role of the dorsolateral prefrontal cortex in the modification of attentional bias: Evidence from transcranial direct current stimulation. *Biological psychiatry*, 76(12), 946-952.
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M. S., Dakheel-Ali, M., y Thein, K. (2015). The use and utility of specific nonpharmacological interventions for behavioral symptoms in dementia: an exploratory study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 160-170.
- Coleman, E. A., y Roman, S. P. (2015). Family Caregivers' Experiences During Transitions Out of Hospital. *Journal for Healthcare Quality*, 37(1), 12-21.

- Colloby, S. J., y Taylor, J. P. (2014). Patterns of cerebellar volume loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: A VBM-DARTEL study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 223(3), 187-191.
- Conde, J., Turró, O., Piñán, S., Portellano, C., Viñas, V., Gascón, J., y Reñé, R. (2015). Effects of anosognosia and neuropsychiatric symptoms on the quality of life of patients with Alzheimer's disease: a 24-month follow-up study. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(11), 86-90.
- Conde-Sala, J. L., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Campdelacreu-Fumadó, J., Juncadella-Puig, M., ...Garre-Olmo, J. (2014). Severity of dementia, anosognosia, and depression in relation to the quality of life of patients with Alzheimer disease: discrepancies between patients and caregivers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(2), 138-147.
- Conejero, C., y Goldberg, T. (2015). Avances muy recientes en el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer: ¿por qué una asistencia psiquiátrica?. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 4(2), 72-74.
- Consejo Nacional de la Persona Adulta Mayor –CONAPAM–. (2014). *Plan nacional para la Enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. San José, Costa Rica: Imprenta Nacional.
- Consonni, M., Rossi, S., Cerami, C., Marcone, A., Iannaccone, S., Francesco Cappa, S., y Perani, D. (2015). Executive dysfunction affects word list recall performance: Evidence from amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Journal of neuropsychology*, 4(2), 17-21.



- 
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., y Livingston, G. (2015). Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 11(22), 323-334.
- Corbett, F., Jefferies, E., Burns, A., Ralph, L., y Matthew, A. (2014). Deregulated semantic cognition contributes to object-use deficits in Alzheimer's disease: A comparison with semantic aphasia and semantic dementia. *Journal of neuropsychology*, 9(2), 219-241.
- Corradi-Dell'Acqua, C., Hofstetter, C., y Vuilleumier, P. (2014). Cognitive and affective theory of mind share the same local patterns of activity in posterior temporal but not medial prefrontal cortex. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(8), 1175-1184.
- Corrigan, B., Ito, K., Rogers, J., Polhamus, D., Stephenson, D., y Romero, K. (2014). Clinical Trial Simulation in Alzheimer's Disease. *Applied Pharmacometrics*, 14(5), 451-476.
- Cosentino, S., Zahodne, L. B., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Dubois, B., y Stern, Y. (2014). Social cognition in Alzheimer's disease: A separate construct contributing to dependence. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 818-826.
- Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., y Balconi, M. (2014). Limb apraxia and verb processing in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(8), 843-853.
- Coutellier, L., Ardestani, P. M., y Shamloo, M. (2014).  $\beta$ 1-adrenergic receptor activation enhances memory in Alzheimer's disease model. *Annals of clinical and translational neurology*, 1(5), 348-360.
- Couto, B., Bruno, D., Sedeño, L., Sinay, V., Cassara, F. P., Esteves, S., ...Ibañez, A. (2015). White and gray matter correlates of executive functions and social cognition impairment in MS (P6.137). *Neurology*, 84(14), 132-137.

- Cowan, D. G., Vanman, E. J., y Nielsen, M. (2014). Motivated empathy: The mechanics of the empathic gaze. *Cognition and Emotion*, 28(8), 1522-1530.
- Cox, S. R., Ferguson, K. J., Royle, N. A., Shenkin, S. D., MacPherson, S. E., MacLulich, A. M., ...Wardlaw, J. M. (2014). A systematic review of brain frontal lobe parcellation techniques in magnetic resonance imaging. *Brain Structure and Function*, 219(1), 1-22.
- Craggs, L. J., Fenwick, R., Oakley, A. E., Ihara, M., y Kalaria, R. N. (2015). Immunolocalization of platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ) and pericytes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(4), 557-570.
- Creavin, S., Fish, M., Gallacher, J., Bayer, A., y Ben-Shlomo, Y. (2015). Clinical history for diagnosis of dementia in men: Caerphilly Prospective Study. *British Journal of General Practice*, 65(637), 489-499.
- Cristancho-Lacroix, V., Wrobel, J., Cantegreil-Kallen, I., Dub, T., Rouquette, A., y Rigaud, A. S. (2015). A Web-Based Psychoeducational Program for Informal Caregivers of Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*, 17(5), 117-122.
- Cristofori, I., Zhong, W., Chau, A., Solomon, J., Krueger, F., y Grafman, J. (2015). White and gray matter contributions to executive function recovery after traumatic brain injury. *Neurology*, 84(14), 1394-1401.
- Critchley, H. D. (2015). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 154-166.

- 
- Crowe, S. F. (2015). Assessing the Neurocognitive Disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Australian Psychologist*, 50(1), 1-5.
- Cui, J., Zufferey, V., y Kherif, F. (2015). In-vivo brain neuroimaging provides a gateway for integrating biological and clinical biomarkers of Alzheimer's disease. *Current opinion in neurology*, 28(4), 351-357.
- Cuijpers, Y., y Van Lente, H. (2015). Early diagnostics and Alzheimer's disease: beyond “cure” and “care”. *Technological Forecasting and Social Change*, 93(6), 54-67. doi:10.1016/j.techfore.2014.03.006.
- Cummings, J. L., y Khachaturian, Z. S. (1996). Definitions and diagnostic criteria. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*, 2(1), 3-13.
- Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D. P., ... y Zhong, K. (2015). Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International Psychogeriatrics*, 27(1), 7-17.
- Cummings, M. A. (2015). The neurobiology of psychopathy: recent developments and new directions in research and treatment. *International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, 20(3), 200-206.
- Curran, M. S., y Carson, V. B. (2015). Pain and Alzheimer dementia: A largely unrecognized problem. *Nursing made incredibly easy*, 13(1), 17-20.
- Dagan, A., y Kivity, S. (2015). Cutting edge data in autoimmunity: as presented in the 9th international congress of autoimmunity. *Immunologic research*, 61(1-2), 1-3.
- Dai, C. L., Chen, X., Kazim, S. F., Liu, F., Gong, C. X., Grundke-Iqbal, I., y Iqbal, K. (2015). Passive immunization targeting the N-terminal projection domain of tau decreases tau

- pathology and improves cognition in a transgenic mouse model of Alzheimer disease and tauopathies. *Journal of Neural Transmission*, 122(4), 607-617.
- Dajani, D. R., y Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in neurosciences*, 38(9), 571-578.
- Dal Bello-Haas, V. P., O'Connell, M. E., y Morgan, D. G. (2014). Maintaining health and wellness in the face of dementia: an exploratory analysis of individuals attending a rural and remote memory clinic. *Rural and remote health*, 14(27), 22-27.
- Dalgard, C. L., Jacobowitz, D. M., Singh, V. K., Saleem, K. S., Ursano, R. J., Starr, J. M., y Pollard, H. B. (2015). A novel analytical brain block tool to enable functional annotation of discriminatory transcript biomarkers among discrete regions of the fronto- limbic circuit in primate brain. *Brain research*, 1600(10), 42-58.
- Dalili, M. N., Penton-Voak, I. S., Harmer, C. J., y Munafó, M. R. (2015). Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychological medicine*, 45(6), 1135-1144.
- Damasio, A.R. (1996). *El error de Descartes: la razón de las emociones*. Barcelona, España: Andres Bello.
- Darby, R., Brickhouse, M., Wolk, D., y Dickerson, B. (2015). Semantic Memory, but not Episodic Memory, is Modulated by Cognitive Reserve in Patients with MCI and AD. *Neurology*, 84(14), 8-16.
- Das, S. R., Mancuso, L., Olson, I. R., Arnold, S. E., y Wolk, D. A. (2015). Short-Term Memory Depends on Dissociable Medial Temporal Lobe Regions in Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Cerebral Cortex*, 25(9), 15-19.

- 
- Daselaar, S. M., Iyengar, V., Davis, S. W., Eklund, K., Hayes, S. M., y Cabeza, R. E. (2015). Less wiring, more firing: low-performing older adults compensate for impaired white matter with greater neural activity. *Cerebral Cortex*, 25(4), 983-990.
- De Carolis, A., Cipollini, V., Corigliano, V., Comparelli, A., Sepe-Monti, M., Orzi, F., ...Giubilei, F. (2015). Anosognosia in People with Cognitive Impairment: Association with Cognitive Deficits and Behavioral Disturbances. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 5(1), 42-50.
- De Schotten, M. T., Dell'Acqua, F., Ratiu, P., Leslie, A., Howells, H., Cabanis, E., ...Catani, M. (2015). From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to HM: Revisiting Disconnection Syndromes. *Cerebral Cortex*, 25(10), 17-22. doi: 10.1093/cercor/bhv173.
- Dean, D. N., Kumar, A., Pate, K. M., Moss, M. A., y Rangachari, V. (2015). Self-Propagative Replication of Amyloid- $\beta$  Oligomers in Alzheimer Disease. *Biophysical Journal*, 108(2), 66-71.
- Debarnot, U., Crépon, B., Orriols, E., Abram, M., Charron, S., Lion, S., ...Piolino, P. (2015). Intermittent theta burst stimulation over left BA10 enhances virtual reality-based prospective memory in healthy aged subjects. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2360–2369.
- Decety, J. (2015). The neural pathways, development and functions of empathy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 3(8), 1-6.
- Decety, J., Skelly, L., Yoder, K. J., y Kiehl, K. A. (2014). Neural processing of dynamic emotional facial expressions in psychopaths. *Social neuroscience*, 9(1), 36-49.

- 
- Deen, B., Saxe, R., y Bedny, M. (2015). Occipital Cortex of Blind Individuals Is Functionally Coupled with Executive Control Areas of Frontal Cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 27(8), 1633-1647.
- DeKosky, S. T., y Gandy, S. (2014). Environmental exposures and the risk for Alzheimer disease: can we identify the smoking guns?. *Neurology*, 71(3), 273-275.
- Del Viva, M. M., Tozzi, A., Bargagna, S., y Cioni, G. (2015). Motion perception deficit in Down Syndrome. *Neuropsychologia*, 75(4), 214-220.
- Delazer, M., Sinz, H., Zamarian, L., y Benke, T. (2015). Decision-making with explicit and stable rules in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 45(8), 1632-1641.
- Delrieu, J., Desmidt, T., Camus, V., Sourdet, S., Boutoleau-Bretonnière, C., Mullin, E., ...Lebouvier, T. (2015). Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDG-PET ADNI study. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(5), 470-477.
- DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., y Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology*, 25(1), 79-98.
- Delva, F., Edjolo, A., Perez, K., Berr, C., Barberger-Gateau, P., y Dartigues, J. F. (2014). Hierarchical structure of the activities of daily living scale in dementia. *The journal of nutrition, health & aging*, 18(7), 698-704.
- Denburg, N. L., y Hedgcock, W. M. (2015). Age-Associated Executive Dysfunction, the Prefrontal Cortex, and Complex Decision Making. *Aging and Decision Making: Empirical and Applied Perspectives*, 79(3), 52-58.

- 
- Denburg, N. L., Recknor, E. C., Bechara, A., y Tranel, D. (2015). Psychophysiological anticipation of positive outcomes promotes advantageous decision-making in normal older persons. *International journal of psychophysiology*, 61(1), 19-25.
- Depue, B. E., Orr, J. M., Smolker, H. R., Naaz, F., y Banich, M. T. (2015). The Organization of Right Prefrontal Networks Reveals Common Mechanisms of Inhibitory Regulation Across Cognitive, Emotional, and Motor Processes. *Cerebral Cortex*, 25(10), 92-95.
- Derouesné, C. (2015). Brain tumors, cognitive and mental disorders in adults. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 13(2), 187-194.
- Deursen, D. S., Salemink, E., Boendermaker, W. J., Pronk, T., Hofmann, W., y Wiers, R. W. (2015). Executive Functions and Motivation as Moderators of the Relationship Between Automatic Associations and Alcohol Use in Problem Drinkers Seeking Online Help. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 39(9), 1788-1796.
- Devanand, D. P., Michaels-Marston, K. S., Liu, X., Pelton, G. H., Padilla, M., Marder, K., ...Mayeux, R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1399-1405.
- Deziel, R. A., Ryan, C. L., y Tasker, R. A. (2015). Ischemic lesions localized to the medial prefrontal cortex produce selective deficits in measures of executive function in rats. *Behavioural brain research*, 293(14), 54-61.
- Dhanjal, N. S., y Wise, R. J. (2014). Frontoparietal cognitive control of verbal memory recall in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 76(2), 241-251.

- 
- Di, X., Rypma, B., y Biswal, B. B. (2014). Correspondence of executive function related functional and anatomical alterations in aging brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48(2), 41-50.
- DiBattista, A. M., Stevens, B. W., Rebeck, G. W., y Green, A. E. (2014). Two Alzheimer's disease risk genes increase entorhinal cortex volume in young adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 779(8), 23-27. doi: 10.3389/fnhum.2014.00779.
- Dickerson, B. C. (2015). Dysfunction of social cognition and behavior. *Behavioral Neurology and Neuropsychiatry*, 21(3), 660-677.
- Djukic, M., Wedekind, D., Franz, A., Gremke, M., y Nau, R. (2015). Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 265(5), 429-438.
- Doig, A. J., y Derreumaux, P. (2015). Inhibition of protein aggregation and amyloid formation by small molecules. *Current opinion in structural biology*, 30(4), 50-56.
- Doll, B. B., Shohamy, D., y Daw, N. D. (2015). Multiple memory systems as substrates for multiple decision systems. *Neurobiology of learning and memory*, 117(3), 4-13.
- Domenech, P., y Koechlin, E. (2015). Executive control and decision-making in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 1(17), 101-106.
- Donaghy, P. C., O'Brien, J. T., y Thomas, A. J. (2015). Prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychological medicine*, 45(2), 259-268.
- Donahue, C. H., y Lee, D. (2015). Dynamic routing of task-relevant signals for decision making in dorsolateral prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, 18(5), 295-301.



- 
- Donhauser, P. W., Rösch, A. G., y Schultheiss, O. C. (2015). The implicit need for power predicts recognition speed for dynamic changes in facial expressions of emotion. *Motivation and Emotion*, 17(5), 1-8.
- Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., ...Mohs, R. (2014). Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 311-321.
- Dorfman, M., Herman, T., Brozgol, M., Shema, S., Weiss, A., Hausdorff, J. M., y Mirelman, A. (2014). Dual-task training on a treadmill to improve gait and cognitive function in elderly idiopathic fallers. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 38(4), 246-253.
- Doyle, M. E., y Hourihan, K. L. (2015). Metacognitive monitoring during category learning: how success affects future behaviour. *Memory*, 37(22), 1-11.
- Drake, R. L., Vogl, W., y Mitchell, A. W. (2010). *Gray Anatomía para estudiantes*. Barcelona, España: Elsevier.
- Duara, R., Barker, W., Loewenstein, D., Greig, M. T., Rodríguez, R., Goryawala, M., ...Adjouadi, M. (2015). Insights into cognitive aging and Alzheimer's disease using amyloid PET and structural MRI scans. *Clinical and Translational Imaging*, 3(1), 65-74.
- Duits, F. H., Prins, N. D., Lemstra, A. W., Pijnenburg, Y. A., Bouwman, F. H., Teunissen, C. E., ...van der Flier, W. M. (2015). Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic. *Alzheimer's and Dementia*, 11(5), 523-532.
- Durazzo, T. C., Mattsson, N., y Weiner, M. W. (2015). Interaction of Cigarette Smoking History with APOE Genotype and Age on Amyloid Level, Glucose Metabolism, and

- 
- Neurocognition in Cognitively-Normal Elders. *Nicotine & Tobacco Research*, 17(9), 24-29. doi: 10.1093/ntr/ntv075.
- Dvash, J., y Shamay-Tsoory, S. G. (2014). Theory of mind and empathy as multidimensional constructs: Neurological foundations. *Topics in Language Disorders*, 34(4), 282-295.
- Eberhard, A. K., Jost, L. B., Raith, M., y Maurer, U. (2015). Neurocognitive mechanisms of learning to read: print tuning in beginning readers related to word-reading fluency and semantics but not phonology. *Developmental science*, 18(1), 106-118.
- Eckerström, C., Olsson, E., Klasson, N., Berge, J., Nordlund, A., Bjerke, M., y Wallin, A. (2015). Multimodal Prediction of Dementia with up to 10 Years Follow Up: The Gothenburg MCI Study. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(1), 205-214.
- Economou, A., Routsis, C., y Papageorgiou, S. G. (2015). Episodic Memory in Alzheimer Disease, Frontotemporal Dementia, and Dementia With Lewy Bodies/Parkinson Disease Dementia: Disentangling Retrieval From Consolidation. *Alzheimer disease and associated disorders*, 12(3), 22-26.
- Eden, A. S., Schreiber, J., Anwander, A., Keuper, K., Laeger, I., Zwanzger, P., ...Dobel, C. (2015). Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(15), 6020-6027.
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Clark, L. R., Jak, A. J., Nation, D. A., McDonald, C. R., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors. *Alzheimer's and Dementia*, 11(4), 415-424.

- 
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Clark, L. R., Jak, A. J., Nation, D. A., McDonald, C. R., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(4), 415-424.
- Edwards, C. L., Vidyarthi, S., Pitchumoni, S., Tabrizi, S., Barboriak, D., Charles, H. C., and Doraiswamy, P. M. (2014). Learning and recall in subjects at genetic risk for Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *14*(1), 58-63.
- Eggen, C., Huber, O., Bär, A., Huber, O. W., Perrig, W. J., Müri, R., y Gutbrod, K. (2014). Impairments in an early stage of the decision-making process in patients with ventromedial prefrontal damage: preliminary results. *Neurocase*, *21*(4), 509-519.
- Egli, S. C., Beck, I. R., Berres, M., Foldi, N. S., Monsch, A. U., y Sollberger, M. (2014). Serial position effects are sensitive predictors of conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's and Dementia*, *10*(5), 420-424.
- Ekman, P. (1992). Are there basic emotions?. *Psychological Review*, *99*(8), 550-553.
- Ekonomou, A., Savva, G. M., Brayne, C., Forster, G., Francis, P. T., Johnson, M., ...Study, A. N. (2015). Stage-specific changes in neurogenic and glial markers in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, *77*(8), 711-719.
- El Haj, M., Antoine, P., Nandrino, J. L., y Kapogiannis, D. (2015). Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. *Ageing research reviews*, *23*(4), 183-192.
- El Haj, M., Gély-Nargeot, M. C., y Raffard, S. (2015). Destination Memory and Cognitive Theory of Mind in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, *48*(2), 529-534.

- 
- Elferink, M. W., van Tilborg, I., y Kessels, R. P. (2015). Perception of emotions in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: does intensity matter?. *Translational Neuroscience*, 6(1). doi: 10.1515/tnsci-2015-0013.
- Eliassen, C. F., Selnes, P., Selseth Almdahl, I., Reinvang, I., Fladby, T., y Hessen, E. (2015). Hippocampal Subfield Atrophy in Multi-Domain but Not Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 40(1-2), 44-53.
- Elliott, S., Golds, S., Sissons, I., y Wilson, H. (2015). Long-term care: a review of global funding models. *British Actuarial Journal*, 20(1), 167-208.
- El-Ruwie, N., Soulsby, W. D., Anderson, K., Gatla, S., Najmi, S., Krojanker, E., ...Grossberg, G. (2014). Ideomotor limb apraxia in individuals with alzheimer's disease dementia. *Journal of the Alzheimer's Association*, 10(4), 363-368.
- Engedal, K., Barca, M. L., Laks, J., y Selbaek, G. (2014). Depression in Alzheimer's disease: specificity of depressive symptoms using three different clinical criteria. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(9), 944-951.
- Engedal, K., Snaedal, J., Hoegh, P., Jelic, V., Bo Andersen, B., Naik, M., ...Oeksengaard, A. R. (2015). Quantitative EEG Applying the Statistical Recognition Pattern Method: A Useful Tool in Dementia Diagnostic Workup. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 40(1-2), 1-12.
- Enright, J., O'Connell, M. E., MacKinnon, S., y Morgan, D. G. (2015). Predictors of Completion of Executive-Functioning Tasks in a Memory Clinic Dementia Sample. *Applied Neuropsychology: Adult*, 5(1), 1-6.
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., García-Lorenzo, D., Fonov, V., Pruessner, J. C., Collins, D. L., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Prediction of Alzheimer's disease

- in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *Neuroimage*, 65(3), 511-521.
- Etherton, M. R., Lyons, J. L., y Ard, K. L. (2015). HIV-associated Neurocognitive Disorders and Antiretroviral Therapy: Current Concepts and Controversies. *Current infectious disease reports*, 17(6), 1-6.
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V., y Schatzberg, A. F. (2014). Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *The American journal of psychiatry*, 167(5), 545-554.
- Evans, D. W., Lewis, M. D., y Iobst, E. (2015). The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviors and obsessive-compulsive disorder. *Brain and cognition*, 55(1), 220-234.
- Ezzati, A., Eslami, V., Lipton, M., Katz, M., Sliwinski, M., y Lipton, R. (2015). Verbal episodic memory and spatial memory correlate differentially with hippocampal volume in older adults. *Neurology*, 84(14), 5-11.
- Falahati, F., Fereshtehnejad, S. M., Religa, D., Wahlund, L. O., Westman, E., y Eriksdotter, M. (2015). The use of MRI, CT and lumbar puncture in dementia diagnostics: data from the SveDem registry. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(1-2), 81-91.
- Falahati, F., Westman, E., y Simmons, A. (2014). Multivariate data analysis and machine learning in Alzheimer's disease with a focus on structural magnetic resonance imaging. *Journal of Alzheimer's disease*, 41(3), 685-708.

- 
- Falchook, A. D., Heilman, K. M., Finney, G. R., Gonzalez-Rothi, L. J., y Nadeau, S. E. (2014). Neuroplasticity, neurotransmitters and new directions for treatment of anomia in Alzheimer disease. *Aphasiology*, 28(2), 219-235.
- Faria, C. D., Alves, H. V., y Charchat, F. H. (2015). The most frequently used tests for assessing executive functions in aging. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(2), 149-155.
- Farkas, E., y Luiten, P. G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*, 64(6), 575-611.
- Farovik, A., Place, R. J., McKenzie, S., Porter, B., Munro, C. E., y Eichenbaum, H. (2015). Orbitofrontal Cortex Encodes Memories within Value-Based Schemas and Represents Contexts That Guide Memory Retrieval. *The Journal of Neuroscience*, 35(21), 8333-8344.
- Farrer, L. A. (2015). Expanding the genomic roadmap of Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(8), 783-785.
- Faure, J. B., Marques-Carneiro, J. E., Akimana, G., Cosquer, B., Ferrandon, A., Herbeaux, K., ...Cassel, J. C. (2014). Attention and executive functions in a rat model of chronic epilepsy. *Epilepsia*, 55(5), 644-653.
- Fayolle, S. L., y Droit-Volet, S. (2014). Time perception and dynamics of facial expressions of emotions. *NeuroImage*, 12(3), 77-82.
- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P. y Pascual-Leone, A. (2014). Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: A direct current stimulation study. *Journal of Neuroscience*, 27(2), 12500-12505.
- Femminella, G. D., Ninan, S., Varley, J., Atkinson, R. A., Fan, Z., Brooks, D. J., y Edison, P. (2014). Influence of microglial activation on hippocampal atrophy in alzheimer's and

- parkinson's disease dementia. *Alzheimer's and Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(4), 830-834.
- Fera, F., Passamonti, L., Herzallah, M. M., Myers, C. E., Veltri, P., Morganti, G., ...Gluck, M. A. (2014). Hippocampal BOLD response during category learning predicts subsequent performance on transfer generalization. *Human brain mapping*, 35(7), 3122-3131.
- Ferreira, D., Westman, E., Eyjolfsdottir, H., Almqvist, P., Lind, G., Linderöth, B., ...Eriksdotter, M. (2015). Brain changes in Alzheimer's disease patients with implanted encapsulated cells releasing nerve growth factor. *Journal Alzheimer's disease*, 43(3), 1059-1072.
- Feurer, E., Sassu, R., Cimeli, P., y Roebbers, C. M. (2015). Development of Meta-Representations: Procedural Metacognition and the Relationship to Theory of Mind. *Journal of Educational and Developmental Psychology*, 5(1), 6-9.
- Fhon, J. R., Benito, J. R., Fabricio-Wehbe, S. C., Bolina, A. F., y Rodríguez, R. A. (2015). Factores asociados a la capacidad funcional en adultos mayores atendidos en un hospital de día de geriatría. *NURE Investigación*, 12(78), 1-9.
- Filevich, E., Dresler, M., Brick, T. R., y Kühn, S. (2015). Metacognitive Mechanisms Underlying Lucid Dreaming. *The Journal of Neuroscience*, 35(3), 1082-1088.
- Filipcik, P., Cente, M., Zilka, N., Smolek, T., Hanes, J., Kucerak, J., ...Novak, M. (2015). Intraneuronal accumulation of misfolded tau protein induces overexpression of Hsp27 in activated astrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(7), 1219-1229.

- 
- Finger, E. C., Marsh, A. A., Mitchell, D. G., Reid, M. E., Sims, C., Budhani, S., ...Blair, J. R. (2013). Abnormal ventromedial prefrontal cortex function in children with psychopathic traits during reversal learning. *Archives of general psychiatry*, 65(5), 586-594.
- Fink, E., Begeer, S., Peterson, C. C., Slaughter, V., y Rosnay, M. (2015). Friendlessness and theory of mind: A prospective longitudinal study. *British Journal of Developmental Psychology*, 33(1), 1-17.
- Finocchiaro, R., y Balconi, M. (2015). Reward-system effect and “left hemispheric unbalance”: a comparison between drug addiction and high-BAS healthy subjects on gambling behavior. *Neuropsychological Trends*, 17(4), 37-41.
- Firbank, M. J., Lloyd, J., Williams, D., Barber, R., Colloby, S. J., Barnett, N., ...O'Brien, J. T. (2015). An evidence-based algorithm for the utility of FDG-PET for diagnosing Alzheimer's disease according to presence of medial temporal lobe atrophy. *The British Journal of Psychiatry*, 207(2), 1-6. doi: 10.1192/bjp.bp.114.160804.
- Fish, J. E., Manly, T., Kopelman, M. D., y Morris, R. G. (2015). Errorless learning of prospective memory tasks: An experimental investigation in people with memory disorders. *Neuropsychological rehabilitation*, 25(2), 159-188.
- Fitzgerald Smith, J. (2015). A History of Mild and Major Neurocognitive Disorders. *The Clinical Neuropsychologist*, 29(4), 570-572.
- Flannagan, S., Hull, M., y Seeley, W. (2014). Inhibitory function in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(17), 56-61.
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., ...Reiman, E. M. (2015). Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1



- 
- E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study. *American Medical Association: Neurology*, 72(3), 316-324.
- Fliss, R., Le Gall, D., Etcharry-Bouyx, F., Chauvire, V., Desgranges, B., y Allain, P. (2015). Theory of Mind and social reserve: Alternative hypothesis of progressive Theory of Mind decay during different stages of Alzheimer's Disease. *Social Neuroscience*, 11(65), 37-42.
- Folch, J., Etcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., ...Camins, A. (2015). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. *Neurología*, 8(6), 17-22. doi:10.1016/j.nrl.2015.03.012.
- Foley, J. A., Cocchini, G., Logie, R. H., y Della S.S. (2015). No dual-task practice effect in Alzheimer's disease. *Memory*, 23(4), 518-528.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. y McHugh, P.R. (1975). Minimental State. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fong, T. G., Davis, D., Growdon, M. E., Albuquerque, A., y Inouye, S. K. (2015). The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet Neurology*, 14(8), 823-832.
- Fong, T. G., Hsieh, T. T., Wong, B., Tommet, D., Jones, R. N., Schmitt, E. M., ...Inouye, S. K. (2015). Neuropsychological Profiles of an Elderly Cohort Undergoing Elective Surgery and the Relationship Between Cognitive Performance and Delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(5), 977-982.
- Forbes-McKay, K., Shanks, M., y Venneri, A. (2014). Charting the decline in spontaneous writing in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Acta neuropsychiatrica*, 26(4), 246-252.

- Förster, S., Grimmer, T., Miederer, I., Henriksen, G., Yousefi, B. H., Graner, P., ...Drzezga, A. (2012). Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay. *Biological psychiatry*, 71(9), 792-797.
- Freedman, M., y Oscar-Berman, M. (1986). Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behavioral neuroscience*, 100(3), 337-342.
- Frigerio, C. S., Lau, P., Troakes, C., Deramecourt, V., Gele, P., Van Loo, P., ...De Strooper, B. (2015). On the identification of low allele frequency mosaic mutations in the brains of Alzheimer disease patients. *Alzheimer's and Dementia*, 11(8), 1-8.
- Frings, L., Yew, B., Flanagan, E., Lam, B. Y., Hull, M., y Huppertz, H. J. (2014). Longitudinal grey and white matter changes in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*, 9(3), 90-96.
- Frisoni, G. B., y Visser, P. J. (2015). Biomarkers for Alzheimer's disease: a controversial topic. *The Lancet Neurology*, 14(8), 781-783.
- Frost, B., Götz, J., y Feany, M. B. (2015). Connecting the dots between tau dysfunction and neurodegeneration. *Trends in cell biology*, 25(1), 46-53.
- Fujishiro, H., Iritani, S., Hattori, M., Sekiguchi, H., Matsunaga, S., Habuchi, C., ...Fujita, K. (2015). Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation. *Psychogeriatrics*, 7(11), 56-59.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., y Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal Alzheimer's Disease*, 38(3), 481-495.

- 
- Gallagher, D., y Herrmann, N. (2015). Agitation and aggression in Alzheimer's disease: an update on pharmacological and psychosocial approaches to care. *Neurodegenerative disease management*, 5(1), 77-83.
- Gallagher, H. L., y Frith, C. D. (2014). Functional imaging of “theory of mind”. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83.
- Gallo, P. M., Rapsinski, G. J., Wilson, R. P., Oppong, G. O., Sriram, U., Goulian, M., ...Tükel, Ç. (2015). Amyloid-DNA Composites of Bacterial Biofilms Stimulate Autoimmunity. *Immunity*, 42(6), 1171-1184.
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., y Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123(3), 484-498.
- Galvin, J. E. (2015). Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(3), 316-324.
- Gandhi, N. S., Landrieu, I., Byrne, C., Kukic, P., Amniai, L., Cantrelle, F. X., ...Lippens, G. (2015). A Phosphorylation-Induced Turn Defines the Alzheimer's Disease AT8 Antibody Epitope on the Tau Protein. *Angewandte Chemie*, 127(23), 6923-6927.
- García-Betances, R. I., Waldmeyer, M. T., Fico, G., y Cabrera-Umpiérrez, M. F. (2015). A succinct overview of virtual reality technology use in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(80), 31-34. doi: 10.3389/fnagi.2015.00080.
- García-Ribas, G., Moreno, J. L., y García-Caldentey, J. (2014). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología*, 58(7), 308-317.

- 
- Garrido, M. I., Barnes, G. R., Kumaran, D., Maguire, E. A., y Dolan, R. J. (2015). Ventromedial prefrontal cortex drives hippocampal theta oscillations induced by mismatch computations. *NeuroImage*, *120*(2), 362-370.
- Gatchel, J., Legesse, B., Tayeb, S., Murray, E., y Price, B. (2015). Neurosyphilis in psychiatric practice: a case-based discussion of clinical evaluation and diagnosis. *General Hospital Psychiatry*, *37*(5), 459-463.
- Gathmann, B., Schulte, F. P., Maderwald, S., Pawlikowski, M., Starcke, K., Schäfer, L. C., ...Brand, M. (2014). Stress and decision making: neural correlates of the interaction between stress, executive functions, and decision making under risk. *Experimental brain research*, *232*(3), 957-973.
- Gaudreau, G., Monetta, L., Macoir, J., Laforce, R., Poulin, S., y Hudon, C. (2013). Verbal irony comprehension in older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *27*(9), 702-712.
- Gaugler, J. E., Hovater, M., Roth, D. L., Johnston, J. A., Kane, R. L., y Sarsour, K. (2014). Depressive, functional status, and neuropsychiatric symptom trajectories before an Alzheimer's disease diagnosis. *Aging & mental health*, *18*(1), 110-116.
- Gauthier, S., Proaño, J. V., Jia, J., Froelich, L., Vester, J. C., y Doppler, E. (2015). Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *39*(5-6), 340-355.
- Gębka, D., Kędziora-Kornatowska, K., Podhorecka, M., Sielski, G., Sucharska-Szymkowiak, M., y Beck, O. (2015). Activation of the elderly with dementia syndrome. *Medical and Biological Sciences*, *29*(2), 5-10.

- Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., y Schmand, B. (2014). Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *American Journal of Psychiatric*, 156(4), 531-537.
- Genova, H. M., Rajagopalan, V., Chiaravalloti, N., Binder, A., Deluca, J., y Lengenfelder, J. (2015). Facial affect recognition linked to damage in specific white matter tracts in traumatic brain injury. *Social neuroscience*, 10(1), 27-34.
- George, N., Gean, E. G., Nandi, A., Frolov, B., Zaidi, E., Lee, H., ...Wong, D. F. (2015). Advances in CNS Imaging Agents: Focus on PET and SPECT Tracers in Experimental and Clinical Use. *CNS drugs*, 29(4), 313-330.
- Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M., Michel, J. P., Hof, P. R., y Bouras, C. (2014). Neuroanatomic correlates of visual agnosia in Alzheimer's disease A clinicopathologic study. *Neurology*, 52(1), 71-74.
- Giebel, C. M., Sutcliffe, C., y Challis, D. (2015). Activities of daily living and quality of life across different stages of dementia: a UK study. *Aging & mental health*, 19(1), 63-71.
- Giebel, C. M., Sutcliffe, C., Stolt, M., Karlsson, S., Renom-Guiteras, A., Soto, M., ...Challis, D. (2014). Deterioration of basic activities of daily living and their impact on quality of life across different cognitive stages of dementia: a European study. *International Psychogeriatrics*, 26(8), 1283-1293.
- Giffard, B., Laisney, M., Desgranges, B., y Eustache, F. (2015). An exploration of the semantic network in Alzheimer's disease: Influence of emotion and concreteness of concepts. *Cortex*. 69(1), 201-211. doi: 10.1016/j.cortex.2015.05.020.

- 
- Gil, R., Virgili-Gomá, J., García, R., y Mason, C. (2015). Emotions ontology for collaborative modelling and learning of emotional responses. *Computers in Human Behavior*, *51*(2), 610-617.
- Gillen, R., Firbank, M. J., Lloyd, J., y O'Brien, J. (2015). CT-based attenuation and scatter correction compared with uniform attenuation correction in brain perfusion SPECT imaging for dementia. *Physics in medicine and biology*, *60*(17), 67-75.
- Girges, C., Spencer, J., y O'Brien, J. (2015). Categorizing identity from facial motion. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *4*(2), 1-12.
- Gleichgerrcht, E., Fridriksson, J., y Bonilha, L. (2015). Neuroanatomical foundations of naming impairments across different neurologic conditions. *Neurology*, *85*(3), 284-292.
- Gleichgerrcht, E., Ibáñez, A., Roca, M., Torralva, T., y Manes, F. (2014). Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, *6*(11), 611-623.
- Glimåker, M., Johansson, B., Grindborg, Ö., Bottai, M., Lindquist, L., y Sjölin, J. (2015). Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clinical Infectious Diseases*, *60*(8), 1162-1169.
- Glöckner, A., y Hochman, G. (2015). The interplay of experience-based affective and probabilistic cues in decision making. *Experimental psychology*, *58*(2), 132-141. doi: 10.1027/1618-3169/a000078.
- Gluth, S., Sommer, T., Rieskamp, J., y Büchel, C. (2015). Effective Connectivity between Hippocampus and Ventromedial Prefrontal Cortex Controls Preferential Choices from Memory. *Neuron*, *86*(4), 1078-1090.

- 
- Gold, A. L., Morey, R. A., y McCarthy, G. (2015). Amygdala–prefrontal cortex functional connectivity during threat-induced anxiety and goal distraction. *Biological psychiatry*, 77(4), 394-403.
- Goldberg, H., Christensen, A., Flash, T., Giese, M. A., y Malach, R. (2015). Brain activity correlates with emotional perception induced by dynamic avatars. *NeuroImage*, 122(14), 306-317.
- Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Wesnes, K. A., Snyder, P. J., y Schneider, L. S. (2015). Practice effects due to serial cognitive assessment: Implications for preclinical Alzheimer's disease randomized controlled trials. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 103-111.
- Gonçalves, C., Pinho, M. S., Cruz, V., Pais, J., Gens, H., Oliveira, F., ...Santos, J. M. (2015). The Portuguese version of Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised (ACE-R) in the diagnosis of subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 22(4), 473-485.
- González, A. M., Sánchez, J. P., y Chicote, A. C. (2015). Diagnóstico diferencial etiopatogénico de la demencia: otras demencias. *Medicine*, 11(72), 4345-4349.
- Goñi-Sarriés, A., López-Goñi, J. J., Granados-Rodríguez, D., y González-Jiménez, A. (2015). Age, schooling and Verbal Fluency tasks for the screening of Alzheimer's disease patients. *Anales de Psicología*, 31(2), 433-440.
- Goodkind, M. S., Sturm, V. E., Ascher, E. A., Shdo, S. M., Miller, B. L., Rankin, K. P., y Levenson, R. W. (2015). Emotion Recognition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A New Film-Based Assessment . *Emotion*, 15(4), 416-427.

- Gopie, N., Craik, F. I. M., y Hasher, L. (2010). Destination Memory Impairment in Older People. *Psychology and Aging*, 25(4), 922–928.
- Gorenc-Mahmutaj, L., Degen, C., Wetzell, P., Urbanowitsch, N., Funke, J., y Schröder, J. (2015). The Positivity Effect on the Intensity of Experienced Emotion and Memory Performance in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 5(2), 233-243.
- Gouras, G. K., Olsson, T. T., y Hansson, O. (2015).  $\beta$ -amyloid Peptides and Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 3-11.
- Grace, J. y Malloy, P. (2001). *FrSBe, frontal systems behavior scale: Professional manual*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Gracia-García, P., de-la-Cámara, C., Santabárbara, J., López-Anton, R., Quintanilla, M. A., Ventura, T., ... y Lobo, A. (2015). Depression and incident alzheimer disease: the impact of disease severity. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 119-129.
- Grafton, S. T., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., y Phelps, M. E. (2015). Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *Journal of neurophysiology*, 66(3), 735-743.
- Green, M. F., Horan, W. P., y Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 620-631.
- Greener, M. (2014). The link between laughing death and Alzheimer's disease. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 18(6), 9-12.



- 
- Gregg, N., Arber, A., Ashkan, K., Brazil, L., Bhangoo, R., Beaney, R., ...Yáguiez, L. (2014). Neurobehavioural changes in patients following brain tumour: patients and relatives perspective. *Supportive Care in Cancer*, 22(11), 2965-2972.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martín, L., Baron-Cohen, S., y Hodges, J. R. (2014). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 125(4), 752-764.
- Griffin, A. L. (2015). Role of the thalamic nucleus reuniens in mediating interactions between the hippocampus and medial prefrontal cortex during spatial working memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9 (1), 29-33.
- Griffin, P., Furukawa, R., Piggott, C., Maselli, A., y Fechheimer, M. (2014). Requirements for Hirano body formation. *Eukaryotic cell*, 13(5), 625-634.
- Gu, X., y FitzGerald, T. H. (2014). Interoceptive inference: homeostasis and decision-making. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(6), 269-270.
- Guaita, A., Malnati, M., Vaccaro, R., Pezzati, R., Marcionetti, J., Vitali, S. F., y Colombo, M. (2009). Impaired facial emotion recognition and preserved reactivity to facial expressions in people with severe dementia. *Archives of gerontology and geriatrics*, 49(7), 135-146.
- Guan, J. S., Xie, H., y Ding, X. (2015). The role of epigenetic regulation in learning and memory. *Experimental neurology*, 268(1), 30-36.
- Guerreiro, R., Bras, J., Toombs, J., Heslegrave, A., Hardy, J. y Zetterberg, H. (2015). Genetic Variants and Related Biomarkers in Sporadic Alzheimer's Disease. *Current genetic medicine reports*, 3(1), 19-25.

- 
- Guerrero, E., Kluger, A., Schmeidler, J., Sailor, K., Lizardi, H., Golomb, J., ...Reisberg, B. (2014). Neuropsychological and Neuropsychiatric Prediction of Global Cognitive Status Among Older Spanish-Speaking Hispanics and English-Speaking Whites. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(4), 266-275. doi: 10.1177/0891988714532020.
- Guevara, A. B., Knutson, K. M., Wassermann, E. M., Pulaski, S., Grafman, J., y Krueger, F. (2015). Theory of mind impairment in patients with behavioural variant fronto-temporal dementia (bv-FTD) increases caregiver burden. *Age and Ageing*, 44(5), 17-21.
- Guo, H., Song, X., Schmidt, M. H., Vandorpe, R., Yang, Z., LeBlanc, E., ...Rockwood, K. (2014). Evaluation of whole brain health in aging and Alzheimer's disease: a standard procedure for scoring an MRI-based brain atrophy and lesion index. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(2), 691-703.
- Guo, H., Song, X., Vandorpe, R., Zhang, Y., Chen, W., Zhang, N., ...Rockwood, K. (2014). Evaluation of common structural brain changes in aging and Alzheimer disease with the use of an MRI-based Brain Atrophy and Lesion Index: A comparison between T1WI and T2WI at 1.5 T and 3T. *American Journal of Neuroradiology*, 35(3), 504-512.
- Guzmán, V. E., Feinstein, J. S., y Tranel, D. (2014). Feelings Without Memory in Alzheimer's Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 27(3), 117-129.
- Ha, E., y Kim, K. (2014). Factors that influence activities of daily living in the elderly with probable dementia. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 21(5), 447-454.
- Haas, B. W., Anderson, I. W., y Filkowski, M. M. (2015). Interpersonal reactivity and the attribution of emotional reactions. *Emotion*, 15(3), 390-395.

- 
- Hafkemeijer, A., Möller, C., Dopper, E. G., Jiskoot, L. C., Schouten, T. M., van Swieten, J. C., ...Rombouts, S. A. (2015). Resting state functional connectivity differences between behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(474), 47-50. doi: 10.3389/fnhum.2015.00474.
- Haji, M., Kimura, N., Hanaoka, T., Aso, Y., Takemaru, M., Hirano, T., y Matsubara, E. (2015). Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(5-6), 360-367.
- Hales, J. B., Ocampo, A. C., Broadbent, N. J., y Clark, R. E. (2015). Hippocampal Infusion of Zeta Inhibitory Peptide Impairs Recent, but Not Remote, Recognition Memory in Rats. *Neural Plasticity*, 501(2), 84-87.
- Hallett, M. (2015). Apraxia: the rise, fall and resurrection of diagrams to explain how the brain works. *Brain*, 138(1), 229-231.
- Hammer, J. L., y Marsh, A. A. (2015). Why do fearful facial expressions elicit behavioral approach? Evidence from a combined approach-avoidance implicit association test. *Emotion*, 15(2), 223-227.
- Han, J. Y., y Han, S. H. (2014). Primary Prevention of Alzheimer's Disease: Is It an Attainable Goal?. *Journal of Korean medical science*, 29(7), 886-892.
- Han, S. D., Bolter, S. P., Jonest, M. S., Karl, C., Menort, D. H., y Lifort, A. T. (2015). Risk detection in Alzheimer-type dementia. *Aging clinical and experimental research*, 41(8) 1-10.

- Hancock, P., y Larner, A. J. (2015). Cornell Scale for Depression in Dementia: Clinical utility in a memory clinic. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 19(1), 71-74.
- Hanson, A., Craft, S., y A Banks, W. (2015). The APOE Genotype: Modification of Therapeutic Responses in Alzheimer's Disease. *Current pharmaceutical design*, 21(1), 114-120.
- Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., Furukawa, K., Ishiki, A., Tomita, N., ...Kudo, Y. (2015). [18F] THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 42(7), 1052-1061.
- Hardwick, R. M., Lesage, E., Eickhoff, C. R., Clos, M., Fox, P., y Eickhoff, S. B. (2015). Multimodal connectivity of motor learning-related dorsal premotor cortex. *NeuroImage*, 123(1), 114-128.
- Hargrave, R., Maddock, R. J., y Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14(1), 64-71.
- Hari, R., Bourguignon, M., Piitulainen, H., Smeds, E., De Tiege, X., y Jousmäki, V. (2014). Human primary motor cortex is both activated and stabilized during observation of other person's phasic motor actions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 369(1644), 201-211.
- Harris, J. M., Thompson, J. C., Gall, C., Richardson, A. M., Neary, D., du Plessis, D., ...Jones, M. (2015). Do NIA-AA criteria distinguish Alzheimer's disease from frontotemporal dementia?. *Alzheimer's and Dementia*, 11(2), 207-215.

- 
- Harris, R.M., y Tremod, A. J. (2014). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 8(3), 222-232.
- Harte, N. P., Klyubin, I., McCarthy, E. K., Min, S., Garrahy, S. A., Xie, Y., ...Mok, K. H. (2015). Amyloid Oligomers and Mature Fibrils Prepared from an Innocuous Protein Cause Diverging Cellular Death Mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 290(36), 62-66.
- Hartwigsen, G., y Siebner, H. R. (2015). Joint Contribution of Left Dorsal Premotor Cortex and Supramarginal Gyrus to Rapid Action Reprogramming. *Brain Stimulation*, 8(5), 945-952.
- Hashimoto, M., Katakura, M., Tanabe, Y., Al Mamun, A., Inoue, T., Hossain, S., ...Shido, O. (2015). n-3 fatty acids effectively improve the reference memory-related learning ability associated with increased brain docosahexaenoic acid-derived docosanoids in aged rats. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(2), 203-209.
- Hashimoto, M., Yatabe, Y., Ishikawa, T., Fukuhara, R., Kaneda, K., Honda, K., ...Ikeda, M. (2015). Relationship between Dementia Severity and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease Patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 5(2), 244-252.
- Hatch, D. J., Schwartz, S., y Norton, M. C. (2015). Depression and antidepressant use moderate association between widowhood and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(3), 292-299.
- Hauk, O., Johnsrude, I., y Pulvermüller, F. (2014). Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 41(2), 301-307.

- Hawkins, K. M., Goyal, A. I., y Sergio, L. E. (2015). Diffusion tensor imaging correlates of cognitive-motor decline in normal aging and increased Alzheimer's disease risk. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(3), 867-878.
- Heilman, R. M., y Miclea, M. (2015). The Contributions of Declarative Knowledge and Emotion Regulation in the Iowa Gambling Task. *Cognitie, Creier, Comportament*, 19(1), 35-38.
- Heller, S., Rebolledo, C. M., Blázquez, C. R., Chillón, L. C., Muñoz, A. P., Pérez, I. R., y Martínez-Martín, P. (2015). Validation of the multimodal assessment of capacities in severe dementia: a novel cognitive and functional scale for use in severe dementia. *Journal of neurology*, 262(5), 1198-1208.
- Helvik, A. S., Høgseth, L. D., Bergh, S., Šaltytė-Benth, J., Kirkevold, Ø., y Selbæk, G. (2015). A 36-month follow-up of decline in activities of daily living in individuals receiving domiciliary care. *BMC geriatrics*, 15(1), 47-55.
- Henderson, H. A., Pine, D. S., y Fox, N. A. (2014). Behavioral inhibition and developmental risk: a dual-processing perspective. *Neuropsychopharmacology*, 74(12), 62-67.
- Henriksen, K., Byrjalsen, I., Christiansen, C., y Karsdal, M. A. (2015). Relationship between Serum Levels of Tau Fragments and Clinical Progression of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 43(4), 1331-1341.
- Henry, J. D., Cowan, D. G., Lee, T., y Sachdev, P. S. (2015). Recent trends in testing social cognition. *Current opinion in psychiatry*, 28(2), 133-140.
- Henry, J. D., Phillips, L. H., y Von Hippel, C. (2014). A meta-analytic review of theory of mind difficulties in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 56(5), 53-62.

- 
- Herbert, V., Brookes, R. L., Markus, H. S., y Morris, R. G. (2014). Verbal Fluency in Cerebral Small Vessel Disease and Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(4), 413-421.
- Hernández-Zimbrón, L. F., y Rivas-Arancibia, S. (2014). Deciphering an interplay of proteins associated with amyloid  $\beta$  1-42 peptide and molecular mechanisms of Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 25(6), 773-783.
- Herrmann, N., Harimoto, T., Balshaw, R., y Lanctôt, K. L. (2015). Risk Factors for Progression of Alzheimer Disease in a Canadian Population: The Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID). *Canadian Journal of Psychiatry*, 60(4), 189-195.
- Herrup, K. (2015). The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature Neuroscience*, 18(6), 794-799.
- Hildebrandt, A., Sommer, W., Schacht, A., y Wilhelm, O. (2015). Perceiving and remembering emotional facial expressions—A basic facet of emotional intelligence. *Intelligence*, 50(2), 52-67.
- Himichi, T., Fujita, H., y Nomura, M. (2015). Negative emotions impact lateral prefrontal cortex activation during theory of mind: An fNIRS study. *Social neuroscience*, 7(4), 1-11.
- Hirao, K., Pontone, G. M., y Smith, G. S. (2015). Molecular imaging of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49(11), 157-170.
- Hirono, N., Mori, E., Tanimukai, S., Kazui, H., Hashimoto, M., Hanihara, T., y Imamura, T. (2015). Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 11(4), 498-503.

- Hodges, S., Phils, M., Dowlles, R., y Solf, W. (2015). Decision-making in mild Alzheimer's disease. *Behavioural neurology*, 32(5), 114-119.
- Hof, P. R., y Bouras, C. (2015). Object recognition deficit in Alzheimer's disease: possible disconnection of the occipito-temporal component of the visual system. *Neuroscience Letters*, 122(1), 53-56.
- Hof, P. R., Vogt, B. A., Bouras, C., y Morrison, J. H. (1997). Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision research*, 37(24), 3609-3625.
- Hohman, T. J., Bell, S. P., y Jefferson, A. L. (2015). The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Neurodegeneration and Cognitive Decline: Exploring Interactions With Biomarkers of Alzheimer Disease. *American Medical Association neurology*, 72(5), 520-529.
- Hohman, T. J., Samuels, L. R., Liu, D., Gifford, K. A., Mukherjee, S., Benson, E. M., ...Alzheimer's Neuroimaging Initiative. (2015). Stroke risk interacts with Alzheimer's disease biomarkers on brain aging outcomes. *Neurobiology of aging*, 36(9), 2501-2508.
- Hölttä, E. H., Laakkonen, M. L., Laurila, J. V., Strandberg, T. E., Tilvis, R. S., y Pitkälä, K. H. (2015). Psychotic symptoms of dementia, their relationship with delirium and prognostic value. *European Geriatric Medicine*, 6 (3), 257-261.
- Holtzer, R., Mahoney, J., y Verghese, J. (2014). Intraindividual variability in executive functions but not speed of processing or conflict resolution predicts performance differences in gait speed in older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(8), 980-986.



- Honan, C. A., McDonald, S., Gowland, A., Fisher, A., y Randall, R. K. (2015). Deficits in comprehension of speech acts after TBI: The role of Theory of Mind and Executive Function. *Brain and language*, *150*(5), 69-79.
- Hooker, C.I., Verosky, S.C., Germine, L.T., Knight, R.T. y D'Esposito, M. (2008). Mentalizing about emotion and its relationship to empathy. *Social cognitive and affective neuroscience*, *3*(3), 204-217.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F., y Woodruff, P. W. (2014). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *41*(14), 1959-1966.
- Hornberger, M., Melp, S., Twers, S., Bold, E., Meguart, O., y Pasteck, J. R. (2015). Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *30*(6), 547-552.
- Horning, S. M., Melrose, R., y Sultzer, D. (2014). Insight in Alzheimer's disease and its relation to psychiatric and behavioral disturbances. *International journal of geriatric psychiatry*, *29*(1), 77-84.
- Hot, P., Ramdeen, K. T., Borg, C., Bollon, T., y Couturier, P. (2014). Impaired Decision Making in Alzheimer's Disease A Deficit of Cognitive Strategy Selection?. *Clinical Psychological Science*, *2*(3), 328-335.
- Hou, R. J., Wong, S. S., Yip, B. K., Hung, A. T., Lo, H. M., Chan, P. H., ...Ma, S. H. (2014). The effects of mindfulness-based stress reduction program on the mental health of Family caregivers: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, *83*(1), 45-53.

- 
- Howard, J. D., Gottfried, J. A., Tobler, P. N., y Kahnt, T. (2015). Identity-specific coding of future rewards in the human orbitofrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(16), 5195-5200.
- Howard, J., Sanfey, A., y Happé, F. (2015). A meta-analytic review of theory of mind difficulties in brain disorders. *Journal of Developmental Psychology*, *56*(3), 53-62.
- Hsiao, J. J., Lu, P. H., Grill, J. D., y Teng, E. (2015). Longitudinal declines in instrumental activities of daily living in stable and progressive mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *39*(1-2), 12-24.
- Hsieh, H., McGrory, S., Leslie, F., Dawson, K., Ahmed, S., Butler, C. R., ...Hodges, J. R. (2015). The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: A new assessment tool for dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *39*(1-2), 1-11.
- Hsu, P. J., Shou, H., Benzinger, T., Marcus, D., Durbin, T., Morris, J. C., y Sheline, Y. I. (2015). Amyloid burden in cognitively normal elderly is associated with preferential hippocampal subfield volume loss. *Journal of Alzheimer's disease*, *45*(1), 27-33.
- Hu, C., Adedokun, O., Ito, K., Rajee, S., y Lu, M. (2015). Confirmatory population pharmacokinetic analysis for bapineuzumab phase 3 studies in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *55*(2), 221-229.
- Hu, W. T., Watts, K. D., Shaw, L. M., Howell, J. C., Trojanowski, J. Q., Basra, S., ...Levey, A. I. (2015). CSF beta-amyloid 1-42—what are we measuring in Alzheimer's disease?. *Annals of clinical and translational neurology*, *2*(2), 131-139.
- Huang, Y. C., Yen, P. S., Wu, S. T., Chen, J. T., Hung, G. U., Kao, C. H., ...Ho, F. M. (2015). Brain Metabolism of Less-Educated Patients With Alzheimer Dementia Studied by Positron Emission Tomography. *Medicine*, *94*(30), 1252-1258.

- 
- Huded, C. B., Bharath, S., Chandra, S. R., Sivakumar, P. T., Varghese, M., y Subramanian, S. (2015). Supportive CSF biomarker evidence to enhance the National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for diagnosis of Alzheimer's type dementia—A study from Southern India. *Asian journal of psychiatry*, 13(1), 44-47.
- Huey, E. D., Lee, S., Brickman, A. M., Manoochehri, M., Griffith, E., Devanand, D. P., ...Grafman, J. (2015). Neuropsychiatric effects of neurodegeneration of the medial versus lateral ventral prefrontal cortex in humans. *Cortex*, 73(15), 1-9.
- Hughes, B. L., y Zaki, J. (2015). The neuroscience of motivated cognition. *Trends in cognitive sciences*, 19(2), 62-64.
- Hunt, A., Haberkorn, U., Schröder, J., y Schönknecht, P. (2015). Neural Correlates of Executive Dysfunction in Prodromal and Manifest Alzheimer's Disease. *Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 24(2), 37-42.
- Hunter, S., Minett, T., Polvikoski, T., Mukaetova-Ladinska, E., Brayne, C., y Cambridge City over-75s Cohort Collaboration. (2015). Re-examining tau-immunoreactive pathology in the population: granulovacuolar degeneration and neurofibrillary tangles. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 1-10.
- Hussein, S., Johnston, K., Belbeck, B., Lomber, S. G., y Everling, S. (2014). Functional specialization within macaque dorsolateral prefrontal cortex for the maintenance of task rules and cognitive control. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(9), 1918-1927.
- Hutcherson, C. A., Montaser-Kouhsari, L., Woodward, J., y Rangel, A. (2015). Emotional and Utilitarian Appraisals of Moral Dilemmas Are Encoded in Separate Areas and Integrated in Ventromedial Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(36), 12593-12605.

- 
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., ...Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 8(1), 1-13.
- Hynes, C. A., Baird, A. A., y Grafton, S. T. (2015). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, 44(3), 374-383.
- Iacono, D., Resnick, S. M., O'Brien, R., Zonderman, A. B., An, Y., Pletnikova, O., ...Troncoso, J. C. (2014). Mild cognitive impairment and asymptomatic Alzheimer disease subjects: equivalent  $\beta$ -amyloid and tau loads with divergent cognitive outcomes. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 73(4), 295-301.
- Ikeda, C., Terada, S., Oshima, E., Hayashi, S., Okahisa, Y., Takaki, M., ...Uchitomi, Y. (2015). Difference in determinants of caregiver burden between amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Psychiatry research*, 226(1), 242-246.
- Ilies, R., Judge, T. A., y Wagner, D. T. (2015). The influence of cognitive and affective reactions to feedback on subsequent goals. *European Psychologist*, 15(2), 17-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1027/1016-9040/a000011>.
- Inoue, K., Tsuchiya, H., Takayama, T., Akatsu, H., Hashizume, Y., Yamamoto, T., ...Toyo'oka, T. (2015). Blood-based diagnosis of Alzheimer's disease using fingerprinting metabolomics based on hydrophilic interaction liquid chromatography with mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *Journal of Chromatography B*, 974(2), 24-34.

- Insel, P. S., Mattsson, N., Mackin, R. S., Kornak, J., Nosheny, R., Tosun-Turgut, D., ...Weiner, M. W. (2015). Biomarkers and cognitive endpoints to optimize trials in Alzheimer's disease. *Annals of clinical and translational neurology*, 2(5), 534-547.
- Inzelberg, R., Massarwa, M., Schechtman, E., Strugatsky, R., Farrer, L. A., y Friedland, R. P. (2015). Estimating the risk for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in an elderly arab community. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(3), 865-871.
- Iriarte, M., Fontes, L. y Méndez-López, I. (2015). Neuroepigenética: metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Medicina Clínica*, 144(10), 457-464.
- Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., y Hornberger, M. (2014). Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and alzheimer's disease. *Human brain mapping*, 35(4), 1422-1435.
- Ishibashi, K., Ishiwata, K., Toyohara, J., Murayama, S., y Ishii, K. (2014). Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*, 40(4), 2701-2706.
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., ...ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. (2015). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 11(2), 71-76.
- Issac, T. G., Soundararajan Soundarya, R. C., y Chandra, S. R. (2015). Vitamin B12 deficiency: An important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations. *Indian journal of psychological medicine*, 37(1), 26.

- 
- Ittner, A., Bertz, J., Suh, L. S., Stevens, C. H., Götz, J., y Ittner, L. M. (2015). Tau-targeting passive immunization modulates aspects of pathology in tau transgenic mice. *Journal of neurochemistry*, *132*(1), 135-145.
- Jack, C. R., Barnes, J., Bernstein, M. A., Borowski, B. J., Brewer, J., Clegg, S., ...Weiner, M. (2015). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(7), 740-756.
- Jack, R. E., Garrod, O. G., y Schyns, P. G. (2014). Dynamic facial expressions of emotion transmit an evolving hierarchy of signals over time. *Current biology*, *24*(2), 187-192.
- Jahn, K., Kressig, R. W., Bridenbaugh, S. A., Brandt, T., y Schniepp, R. (2015). Dizziness and Unstable Gait in Old Age: Etiology, Diagnosis and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, *112*(23), 387-391.
- Jai, Y. Y., y Frank, L. M. (2015). Hippocampal–cortical interaction in decision making. *Neurobiology of learning and memory*, *117*(5), 34-41.
- Jallad, R. H., McWhorter, K. A., Siple, J. F., y Chui, J. S. (2015). Derailed Dementia: Alzheimer's Disease versus Posterior Cortical Atrophy. *Journal of the American Geriatrics Society*, *63*(2), 417-419.
- Janak, P. H., y Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284-292.
- Jang, J. W., Park, S. Y., Park, Y. H., Baek, M. J., Lim, J. S., Youn, Y. C., y Kim, S. (2015). A comprehensive visual rating scale of brain magnetic resonance imaging: application in elderly subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal cognition. *Journal of Alzheimer's disease*, *44*(3), 1023-1034.

- Jankowski, K. F., y Takahashi, H. (2014). Cognitive neuroscience of social emotions and implications for psychopathology: examining embarrassment, guilt, envy, and schadenfreude. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(5), 319-336.
- Jansari, A. S., Devlin, A., Agnew, R., Akesson, K., Murphy, L., y Leadbetter, T. (2014). Ecological Assessment of Executive Functions: A New Virtual Reality Paradigm. *Brain Impairment*, 15(2), 71-87.
- Jarbo, K., y Verstynen, T. D. (2015). Converging structural and functional connectivity of orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and posterior parietal cortex in the human striatum. *The Journal of Neuroscience*, 35(9), 3865-3878.
- Jayaweera, H. K., Hickie, I. B., Duffy, S. L., Hermens, D. F., Mowszowski, L., Diamond, K., ...Naismith, S. L. (2015). Mild Cognitive Impairment Subtypes in Older People With Depressive Symptoms Relationship With Clinical Variables and Hippocampal Change. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 28(3), 174-183.
- Jeanneret, G., Oña, A., Rego, P., y Vaiman, M. (2015). A bibliometric study of the scientific publications that use facial emotion recognition tests. *Anales de Psicología*, 31(1), 324-328.
- Jefferson, A. L., Gifford, K. A., Damon, S., Chapman IV, G. W., Liu, D., Sparling, J., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Gray & white matter tissue contrast differentiates Mild Cognitive Impairment converters from non-converters. *Brain imaging and behavior*, 9(2), 141-148.
- Jekel, K., Damian, M., Wattmo, C., Hausner, L., Bullock, R., Connelly, P., ...Frölich, L. (2015). Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living:

- 
- A systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(17), 47-51. doi: 10.1186/s13195-015-0099-0.
- Jeon, H. A., y Friederici, A. D. (2015). Degree of automaticity and the prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 19(5), 244-250.
- Jiang, L., Ji, Y., Voulalas, P. J., Keaser, M., Xu, S., Gullapalli, R. P., ...Masri, R. (2014). Motor cortex stimulation suppresses cortical responses to noxious hindpaw stimulation after spinal cord lesion in rats. *Brain stimulation*, 7(2), 182-189.
- Jiang, S., Li, Y., Zhang, C., Zhao, Y., Bu, G., Xu, H., y Zhang, Y. W. (2014). M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. *Neuroscience bulletin*, 30(2), 295-307.
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., ...Petersen, R. C. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of neurology*, 63(5), 674-681.
- Jicha, G., Tariot, P., Galvin, J., y Parker, M. W. (2015). Screen and Intervene: The Importance of Early Detection and Treatment of Alzheimer's Disease. *The Medical Roundtable General Medicine Edition*, 1(1), 50-58.
- Jo, S., Kim, K. U., Lee, D., y Jung, M. W. (2014). Effect of orbitofrontal cortex lesions on temporal discounting in rats. *Behavioural brain research*, 245(74), 22-28.
- Johnen, A., Brandstetter, L., Lohmann, H., y Duning, T. (2015). P12. Neural correlates of apraxia in mild dementia of Alzheimer's disease—A voxel-based morphometry study. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 93-97.
- Johnston, L., y Terp, D. M. (2015). Dynamics in Couples Facing Early Alzheimer's Disease. *Clinical Gerontologist*, 38(4), 12-16.



- Jones, R. P. (2015). Unexpected Increase in Deaths from Alzheimer's, Dementia and Other Neurological Disorders in England and Wales during 2012 and 2013. *Journal of Neuroinfectious Diseases*, 6(2), 21-27.
- Jones, R. W., Romeo, R., Trigg, R., Knapp, M., Sato, A., King, D., ...Group, D. I. (2015). Dependence in Alzheimer's disease and service use costs, quality of life, and caregiver burden: The DADE study. *Alzheimer's and Dementia*, 11(3), 280-290.
- Jonker, F. A., Jonker, C., Scheltens, P., y Scherder, E. J. (2015). The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Reviews in the Neurosciences*, 26(1), 1-11.
- Josephs, K., Whitwell, J. L., Weigand, S., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Liesinger, A., ...Dickson, D. W. (2014). TDP-43 amplifies memory loss and hippocampal atrophy in alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(4), 279-283.
- Jubb, M. T., y Evans, J. J. (2015). An Investigation of the Utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in the Early Detection of Dementia in Memory Clinic Patients Aged over 75 Years. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 40(3-4), 222-232.
- Kahrizi, K. (2015). New Evidence for the Role of Calpain 10 in Autosomal Recessive Intellectual Disability: Identification of Two Novel Nonsense Variants by Exome Sequencing in Iranian Families. *Archives of Iranian medicine*, 18(3), 179-184.
- Kaiser, N. C., Liang, L. J., Melrose, R. J., Wilkins, S. S., Sultzer, D. L., y Mendez, M. F. (2014). Differences in anxiety among patients with early-versus late-onset Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 26(1), 73-80.

- 
- Kalenzaga, S., Piolino, P., y Clarys, D. (2015). The emotional memory effect in Alzheimer's disease: Emotional words enhance recollective experience similarly in patients and control participants. *Cognition and Emotion*, 29(2), 342-350.
- Kaller, C. P., Reisert, M., Katzev, M., Umarova, R., Mader, I., Hennig, J., ...Köstering, L. (2015). Predicting planning performance from structural connectivity between left and right mid-dorsolateral prefrontal cortex: moderating effects of age during postadolescence and midadulthood. *Cerebral Cortex*, 25(4), 869-883.
- Kämäläinen, A., Herukka, S. K., Hartikainen, P., Helisalmi, S., Moilanen, V., Knuutila, A., ...Remes, A. M. (2015). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis with the C9ORF72 Repeat Expansion. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(5-6), 287-293.
- Kaminsky, Y. G., Tikhonova, L. A., y Kosenko, E. A. (2015). Critical analysis of Alzheimer's amyloid-beta toxicity to mitochondria. *Frontiers in Bioscience*, 20(13), 173-197.
- Kang, J. I., Park, C. I., Sohn, S. Y., Kim, H. W., Namkoong, K., y Kim, S. J. (2015). Circadian preference and trait impulsivity, sensation-seeking and response inhibition in healthy young adults. *Chronobiology international*, 32(2), 235-241.
- Kantarci, K. J., Jack, C. R., Xu, Y. C., Campeau, N. G., O'Brien, P. C., Smith, G. E., ...Petersen, R. C. (2000). Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and alzheimer's disease a 1h mrs study. *Neurology*, 55(2), 210-217.
- Karch, A., Hermann, P., Ponto, C., Schmitz, M., Arora, A., Zafar, S., ...Zerr, I. (2015). Cerebrospinal fluid tau levels are a marker for molecular subtype in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiology of aging*, 36(5), 1964-1968.

- Karch, C. M. y Goate, A. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, 77(1), 43-51.
- Karimi, F., Haghghi, A. B., y Petramfar, P. (2015). Serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid in patients with Alzheimer's disease. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 34(3), 181-185.
- Kassam, K. S. (2015). Emotion and Decision Making. *Annual Review of Psychology*, 66(8), 33-37.
- Kawai, H., Kawamura, M., Mochizuki, S., Yamanaka, K., Arakaki, H., Tanaka, K., y Kawachi, J. (2014). Longitudinal study of procedural memory in patients with Alzheimer-type dementia. *Brain and nerve*, 54(4), 307-311.
- Kayyal, M., Widen, S., y Russell, J. A. (2015). Context is more powerful than we think: Contextual cues override facial cues even for valence. *Emotion*, 15(3), 287-293.
- Keller, J. B., Hedden, T., Thompson, T. W., Anteraper, S. A., Gabrieli, J. D., y Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Resting-state anticorrelations between medial and lateral prefrontal cortex: association with working memory, aging, and individual differences. *Cortex*, 64(2), 271-280.
- Kemppainen, S., Lindholm, P., Galli, E., Lahtinen, H. M., Koivisto, H., Hämäläinen, E., ...Tanila, H. (2015). Cerebral dopamine neurotrophic factor improves long-term memory in APP/PS1 transgenic mice modeling Alzheimer's disease as well as in wild-type mice. *Behavioural brain research*, 129(6), 909-920.
- Kemppainen, S., Lindholm, P., Galli, E., Lahtinen, H. M., Koivisto, H., Hämäläinen, E., ...Tanila, H. (2015). Cerebral dopamine neurotrophic factor improves long-term

- memory in APP/PS1 transgenic mice modeling Alzheimer's disease as well as in wild-type mice. *Behavioural brain research*, 291(5), 1-11.
- Kennedy, K. M., Reese, E. D., Horn, M. M., Sizemore, A. N., Unni, A. K., Meerbrey, M. E., ...Rodríguez, K. M. (2015). BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain research*, 16(12), 104-117.
- Keser, Z., Yozbatiran, N., Francisco, G. E., y Hasan, K. M. (2014). A note on the mapping and quantification of the human brain corticospinal tract. *European journal of radiology*, 83(9), 1703-1705.
- Kessel, R., Gecht, J., Forkmann, T., Druke, B., Gauggel, S., y Mainz, V. (2014). Metacognitive monitoring of attention performance and its influencing factors. *Psychological research*, 78(4), 597-607.
- Khan, U. A., Liu, L., Provenzano, F. A., Berman, D. E., Profaci, C. P., Sloan, R., ...Small, S. A. (2014). Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*, 17(2), 304-311.
- Khedher, L., Ramírez, J., Górriz, J. M., Brahim, A., Segovia, F., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Early diagnosis of Alzheimer's disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images. *Neurocomputing*, 151(1), 139-150.
- Khodabakhsh, A., Yesil, F., Guner, E., y Demiroglu, C. (2015). Evaluation of linguistic and prosodic features for detection of Alzheimer's disease in Turkish conversational speech. *Journal on Audio, Speech, and Music Processing*, 20(1), 1-15.
- Khoshbakht, T., Soosanabadi, M., Neishaboury, M., Kamali, K., Karimlou, M., Bazazzadegan, N., y Khorram Khorshid, H. R. (2015). An Association Study on IL16 Gene

- Polymorphisms with the Risk of Sporadic Alzheimer's Disease. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 7(3), 128-132.
- Khundakar, A. A., y Thomas, A. J. (2015). Neuropathology of depression in Alzheimer's disease: current knowledge and the potential for new treatments. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(1), 27-41.
- Kim, A., Fagan, A. M., Goate, A. M., Benzinger, T. L., Morris, J. C., Head, D., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Lack of an association of BDNF Val66Met polymorphism and plasma BDNF with hippocampal volume and memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 15(3), 625-643.
- Kim, G. H., Lee, J. H., Seo, S. W., Kim, J. H., Seong, J. K., Ye, B. S., ...Na, D. L. (2015b). Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiology of aging*, 36(1), 485-491.
- Kim, H. W., Kang, J. I., Namkoong, K., Jhung, K., Ha, R. Y., y Kim, S. J. (2015). Further evidence of a dissociation between decision-making under ambiguity and decision-making under risk in obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*, 176(61), 118-124.
- Kim, H., y Lee, K. J. (2014). Serum homocysteine levels are correlated with behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10(4), 1887-1896.
- Kim, J. H., Go, S. M., Seo, S. W., Kim, S. H., Chin, J., Moon, S. Y., ...Na, D. L. (2015a). Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 40(3-4), 210-221.

- 
- Kim, S. H., Kim, T. Y., Ryu, V., Ha, R. Y., Lee, S. J., Ha, K., y Cho, H. S. (2015). Manic patients exhibit more utilitarian moral judgments in comparison with euthymic bipolar and healthy persons. *Comprehensive psychiatry*, *58(10)*, 37-44.
- Kimura, M. (2015). Inferential evaluation of intimacy based on observation of interpersonal communication. *Shinrigaku kenkyu: The Japanese journal of psychology*, *86(2)*, 91-101.
- Kirste T, Hoffmeyer A, Koldrack P, Bauer A, Schubert S, Schröder S., ...Teipel S. (2014). Detecting the effect of Alzheimer's disease on everyday motion behavior. *Journal of Alzheimer's Disease*, *38(14)*, 121-132.
- Kiyosawa, M., Bosley, T. M., Chawluk, J., Jamieson, D., Schatz, N. J., Savino, P. J., ...Alavi, A. (2014). Alzheimer's disease with prominent visual symptoms: clinical and metabolic evaluation. *Ophthalmology*, *96(7)*, 1077-1086.
- Klein, C. A., y Hirachan, S. (2014). The masks of identities: who's who? Delusional misidentification syndromes. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, *42(3)*, 369-378.
- Klekociuk, S. Z., y Summers, M. J. (2014). Lowered performance in working memory and attentional sub-processes are most prominent in multi-domain amnesic mild cognitive impairment subtypes. *Psychogeriatrics*, *14(1)*, 63-71.
- Klimkowicz-Mrowiec, A., Krzywoszanski, L., Spisak, K., E Donohue, B., Szczudlik, A., y Slowik, A. (2014). A Comparison of Emotional Decoding Abilities in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment, Very Mild and Mild Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, *11(2)*, 200-205.

- Klimova, B., Maresova, P., Valis, M., Hort, J., Moritz, B. y Kuca, K. (2015). Alzheimer's disease and language impairments: social intervention and medical treatment. *Clinical Interventions in Aging*, 10(2), 1401-1408.
- Kloeters, S., Bertoux, M., O'Callaghan, C., Hodges, J. R., y Hornberger, M. (2013). Money for nothing-Atrophy correlates of gambling decision making in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage: Clinical*, 2(3), 263-272.
- Klupp, E., Grimmer, T., Tahmasian, M., Sorg, C., Yakushev, I., Yousefi, B. H., ...Förster, S. (2015). Prefrontal Hypometabolism in Alzheimer Disease Is Related to Longitudinal Amyloid Accumulation in Remote Brain Regions. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(3), 399-404.
- Knopman, D. S. (2015). Is dominantly inherited Alzheimer disease a clone of sporadic Alzheimer disease?. *Neurology*, 85(9), 750-751.
- Knowles, E. E., McKay, D. R., Kent Jr, J. W., Sprooten, E., Carless, M. A., Curran, J. E., ...Glahn, D. C. (2015). Pleiotropic Locus for Emotion Recognition and Amygdala Volume Identified Using Univariate and Bivariate Linkage. *American Journal of Psychiatry*, 172(2), 190-199.
- Knutson, K. M., Dal Monte, O., Schintu, S., Wassermann, E. M., Raymond, V., Grafman, J., y Krueger, F. (2015). Areas of brain damage underlying increased reports of behavioral disinhibition. *Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 27(3), 193-198.
- Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y., y Bocharov, A. V. (2015). Subject's state modulates oscillatory responses to emotional facial expressions. *Journal of Psychophysiology*, 26(7), 83-91.

- 
- Koen, J. D., y Yonelinas, A. P. (2014). The effects of healthy aging, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease on recollection and familiarity: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 24(3), 332-354.
- Köhler, C. G., Anselmo-Gallagher, G., Bilker, W., Karlawish, J., Gur, R. E., y Clark, C. M. (2015). Emotion-discrimination deficits in mild Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, 13(11), 926-933.
- Köhler, C., Dinekov, M., y Götz, J. (2014). Granulovacuolar degeneration and unfolded protein response in mouse models of tauopathy and A $\beta$  amyloidosis. *Neurobiology of disease*, 71(2), 169-179.
- Koivisto, A. M., Hallikainen, I., Välimäki, T., Hongisto, K., Hiltunen, A., Karppi, P., ...Martikainen, J. (2015). Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSOVA 3-year follow-up. *International journal of geriatric psychiatry*, 3(1), 17-22.
- Kolb, B, Whishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
- Kondo, A., Shahpasand, K., Mannix, R., Qiu, J., Moncaster, J., Chen, C. H., ...Lu, K. P. (2015). Antibody against early driver of neurodegeneration cis P-tau blocks brain injury and tauopathy. *Nature*, 523(7561), 431-436.
- Kosik, K. S., Muñoz, C., Lopez, L., Arcila, M. L., García, G., Madrigal, L., ...Lopera, F. (2015). Homozygosity of the autosomal dominant Alzheimer disease presenilin 1 E280A mutation. *Neurology*, 84(2), 206-208.



- 
- Køster, A. (2015). Mentalization and social understanding: Critical comments on the social ontology of metalization theory. *Theory & Psychology*, 2(6), 2-7.
- Kowoll, M. E., Degen, C., Gladis, S., y Schröder, J. (2015). Neuropsychological profiles and verbal abilities in lifelong bilinguals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(4), 1257-1268.
- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., y Baker, C. I. (2015). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nature neuroscience*, 12(5), 535-540.
- Krmpotich, T., Mikulich-Gilbertson, S., Sakai, J., Thompson, L., Banich, M. T., y Tanabe, J. (2015). Impaired Decision-Making, Higher Impulsivity, and Drug Severity in Substance Dependence and Pathological Gambling. *Journal of addiction medicine*, 9(4), 273-280.
- Krohn, M., Bracke, A., Avchalumov, Y., Schumacher, T., Hofrichter, J., Paarmann, K., ...Pahnke, J. (2015). Accumulation of murine amyloid- $\beta$  mimics early Alzheimer's disease. *Brain*, 138(8), 2370-2382. doi: 10.1093/brain/awv137.
- Krudop, W. A., y Pijnenburg, Y. A. (2015). Historical Evolution of the Frontal Lobe Syndrome. *Psychopathology*, 48(4), 222-229.
- Krudop, W. A., Bosman, S., Geurts, J. J., Sikkes, S. A., Verwey, N. A., Stek, M. L., ...Bank, N. B. (2015). Clinico-Pathological Correlations of the Frontal Lobe Syndrome: Results of a Large Brain Bank Study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 40(3-4), 121-129.
- Kullmann, S., Heni, M., Linder, K., Zipfel, S., Häring, H. U., Veit, R., ...Preissl, H. (2014). Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus. *Human brain mapping*, 35(12), 6088-6096.

- 
- Kumar, R., Koirala, P., y Tiwari, S. C. (2015). Higher mental functioning in dementia: A status assessment. *Journal of Geriatric Mental Health*, 2(1), 42-46.
- Kumfor, F., Sapey-Triomphe, L. A., Leyton, C. E., Burrell, J. R., Hodges, J. R., y Piguet, O. (2014). Degradation of emotion processing ability in corticobasal syndrome and Alzheimer's disease. *Brain*, 137(11), 3061-3072.
- Kunori, N., Kajiwara, R., y Takashima, I. (2014). Voltage-sensitive dye imaging of primary motor cortex activity produced by ventral tegmental area stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 34(26), 8894-8903.
- Kuo, M. F., y Nitsche, M. A. (2015). Exploring prefrontal cortex functions in healthy humans by transcranial electrical stimulation. *Neuroscience bulletin*, 31(2), 198-206.
- Kurth, S., Moyse, E., Bahri, M. A., Salmon, E., y Bastin, C. (2015). Recognition of personally familiar faces and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cortex*, 67(6), 59-73.
- Kwak, Y. T., Song, S. H., y Yang, Y. (2015). The Relationship between Geriatric Depression Scale Structure and Cognitive-Behavioral Aspects in Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 14(1), 24-30.
- La Roche, M. J., Fuentes, M. A., y Hinton, D. (2015). A cultural examination of the DSM-5: Research and clinical implications for cultural minorities. *Professional Psychology: Research and Practice*, 46(3), 183-189.
- Lacey, L., Bobula, J., Rüdell, K., Alvir, J., y Leibman, C. (2015). Quality of Life and Utility Measurement in a Large Clinical Trial Sample of Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Determinants and Level of Changes Observed. *Value in Health*, 18(5), 638-645.

- Lachman, I., Krolak-Salmon, P., Wagner, U., Struyfs, H., De Deyn, P. P., El-Moualij, B., ...Quadrio, I. (2015). Association of Cerebrospinal Fluid Prion Protein Levels and the Distinction Between Alzheimer Disease and Creutzfeldt-Jakob Disease. *American Medical Association Neurology*, 72(3), 267-275.
- Lak, A., y Stauffer, W. R. (2015). A role for orbitofrontal neurons in risky decisions. *The Journal of Neuroscience*, 35(4), 1340-1342.
- Lamb, Y. N., McKay, N. S., Thompson, C. S., Hamm, J. P., Waldie, K. E., y Kirk, I. J. (2015). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic neuroplasticity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 6(2), 97-108.
- Lamm, C., Silani, G., y Singer, T. (2015). Distinct neural networks underlying empathy for pleasant and unpleasant touch. *Cortex*, 70(3), 79-89.
- Lander, K., y Butcher, N. (2015). Independence of face identity and expression processing: exploring the role of motion. *Frontiers in Psychology*, 6(255), 1-6. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00255
- Landes, A. M., Sperry, S. D., y Strauss, M. E. (2015). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(3), 342-349.
- Langa, K. M. (2015). Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining?. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 34-38. doi 10.1186/s13195-015-0118-1.
- Lange-Asschenfeldt, C., Henning, U., Müller-Schiffmann, A., Korth, C., y Görtz, P. (2015). Differential Effects of Cell-derived Amyloid-beta Monomers and Dimers on Spontaneous Neuronal Network Activity. *European Psychiatry*, 30(1), 28-31.

- 
- Lantrip, C., Towns, S., Roth, R., y Giancola, P. (2015). C-31Psychopathic Personality Traits and Executive Functions in Daily Life. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(6), 574-574.
- Lanza, C., Knörzer, O., Weber, M., y Riepe, M. W. (2014). Autonomous Spatial Orientation in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease by using Mobile Assistive Devices: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's disease*, 42(3), 879-884.
- Larner, A. J., y Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *Journal of neurology*, 253(2), 139-158.
- Lautenschlager, N. T. (2015). Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics*, 27(3), 355-356.
- Lawrence, V., Pickett, J., Ballard, C., y Murray, J. (2014). Erratum: Patient and carer views on participating in clinical trials for prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(12), 1318-1318.
- Lawton, M.P. y Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(1), 179-186.
- Lazzari, C., Kipanyula, M. J., Agostini, M., Pozzan, T., y Fasolato, C. (2015). A $\beta$ 42 oligomers selectively disrupt neuronal calcium release. *Neurobiology of aging*, 36(2), 877-885.
- Leach, J., y Levy, R. (1994). Reflections on the NINCDS/ADRDA criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 9(3), 173-179.
- Lebedeva, A., Westman, E., Lebedev, A. V., Li, X., Winblad, B., Simmons, A., ...Aarsland, D. (2014). Structural brain changes associated with depressive symptoms in the elderly

- with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 145(18), 112-115. doi:10.1136/jnnp-2013-307110.
- LeBlanc, V. R., McConnell, M. M., y Monteiro, S. D. (2014). Predictable chaos: a review of the effects of emotions on attention, memory and decision making. *Advances in Health Sciences Education*, 20(1), 265-282.
- Lee, G. J., Lu, P. H., Mather, M. J., Shapira, J., Jimenez, E., Leow, A. D., ...Mendez, M. F. (2014). Neuroanatomical correlates of emotional blunting in behavioral variant frontotemporal dementia and early-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 41(3), 793-799.
- Lee, J. H., Ryan, J., Andreescu, C., Aizenstein, H., y Lim, H. K. (2015). Brainstem morphological changes in Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 26(7), 411-415.
- Lee, J. H., Shelton, J. T., Scullin, M. K., y McDaniel, M. A. (2015). An implementation intention strategy can improve prospective memory in older adults with very mild Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Psychology*, 32(8), 52-57.
- Lee, M., McGeer, E., y McGeer, P. L. (2015). Activated human microglia stimulate neuroblastoma cells to upregulate production of beta amyloid protein and tau: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*, 36(1), 42-52.
- Lee, S. L., Thomas, P., y Fenech, M. (2015). Genome instability biomarkers and blood micronutrient risk profiles associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 776(8), 54-83.

- 
- Lee, T. M., Ip, A. K., Wang, K., Xi, C. H., Hu, P. P., Mak, H. K., ...Chan, C. C. (2015). Faux pas deficits in people with medial frontal lesions as related to impaired understanding of a speaker's mental state. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1670-1676.
- Lehmann, M., Madison, C., Ghosh, P. M., Miller, Z. A., Greicius, M. D., Kramer, J. H., ...Rabinovici, G. D. (2015). Loss of functional connectivity is greater outside the default mode network in nonfamilial early-onset Alzheimer's disease variants. *Neurobiology of Aging*, *36*(10), 2678-2686.
- Lehmann, M., Rohrer, J. D., Clarkson, M. J., Ridgway, G. R., Scahill, R. I., Modat, M., ...Fox, N. C. (2010). Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *20*(2), 587-598.
- Lengenfelder, J., Arjunan, A., Chiaravalloti, N., Smith, A., y DeLuca, J. (2015). Assessing Frontal Behavioral Syndromes and Cognitive Functions in Traumatic Brain Injury. *Applied Neuropsychology: Adult*, *22*(1), 7-15.
- Leonard, M., Adamis, D., Saunders, J., Trzepacz, P., y Meagher, D. (2015). A longitudinal study of delirium phenomenology indicates widespread neural dysfunction. *Palliative and Supportive Care*, *13*(2), 187-196.
- Lepreux, S., Auriacombe, S., Vital, C., Dubois, B., y Vital, A. (2014). Dementia pugilistica: a severe tribute to a career. *Clinical neuropathology*, *34*(4), 193-198.
- Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, S. J., y Evans, A. C. (2015). Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cerebral cortex*, *15*(7), 995-1001.

- 
- Levens, S. M., Larsen, J. T., Bruss, J., Tranel, D., Bechara, A., y Mellers, B. A. (2014). What might have been? The role of the ventromedial prefrontal cortex and lateral orbitofrontal cortex in counterfactual emotions and choice. *Neuropsychologia*, *54*(2), 77-86.
- Levenson, R. W., Sturm, V. E., y Haase, C. M. (2014). Emotional and behavioral symptoms in neurodegenerative disease: A model for studying the neural bases of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, *10*(1), 581-606. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153653.
- Lever, A. G., y Geurts, H. M. (2015). Age-related differences in cognition across the adult lifespan in autism spectrum disorder. *Autism Research*, *2*(5), 88-91.
- Levin, A. R., Fox, N. A., Zeanah, C. H., y Nelson, C. A. (2015). Social communication difficulties and autism in previously institutionalized children. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, *54*(2), 108-115.
- Levitt, J. J., McCarley, R. W., Dickey, C. C., Voglmaier, M. M., Niznikiewicz, M. A., Seidman, L. J., ...Shenton, M. E. (2014). MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naive patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1190-1197.
- Leyton, C. E., Savage, S., Irish, M., Schubert, S., Piguet, O., Ballard, K. J., y Hodges, J. R. (2014). Verbal Repetition in Primary Progressive Aphasia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(2), 28-34.
- Li, Q. Q., Chu, T. T., Chen, Y. X., y Li, Y. M. (2014). Tau Protein Associated Inhibitors in Alzheimer Disease. *Chinese Journal of Chemistry*, *32*(10), 964-968.
- Li, R., Pernecky, R., Yakushev, I., Förster, S., Kurz, A., Drzezga, A., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Gaussian Mixture Models and Model Selection for

- 
- [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Classification in Alzheimer's Disease. *Public Library of Science*, 10(4), 87-93. doi: 10.1371/journal.pone.0122731.
- Li, X., Kehoe, E. G., McGinnity, T. M., Coyle, D., y Bokde, A. L. (2015). Modulation of effective connectivity in the default mode network at rest and during a memory task. *Brain connectivity*, 5(1), 60-67.
- Li, Y., Sescousse, G., Amiez, C., y Dreher, J. C. (2015). Local Morphology Predicts Functional Organization of Experienced Value Signals in the Human Orbitofrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(4), 1648-1658.
- Libon, D. J., Drabick, D. A., Giovannetti, T., Price, C. C., Bondi, M. W., Eppig, J., ...Swenson, R. (2014). Neuropsychological Syndromes Associated with Alzheimer's/Vascular Dementia: A Latent Class Analysis. *Journal of Alzheimer's disease*, 42(3), 999-1014.
- Lim, J. S., Kwon, H. M., Jang, J. W., Ju, Y. R., Kim, S., Park, Y. H., ...Kim, S. (2015). Characteristics of Korean patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease with 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid: Preliminary study of the Korean Creutzfeldt-Jakob disease active surveillance program. *Prion*, 9(2), 136-143.
- Lim, Y. Y., Maruff, P., Schindler, R., Ott, B. R., Salloway, S., Yoo, D. C., ...Snyder, P. J. (2015). Disruption of cholinergic neurotransmission exacerbates A $\beta$ -related cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(10), 2709-2715.
- Lima-Silva, T. B., Bahia, V. S., Carvalho, V. A., Guimarães, H. C., Caramelli, P., Balthazar, M. L. F., ...Yassuda, M. S. (2015). Direct and Indirect Assessments of Activities of



- 
- Daily Living in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 28(1), 19-26.
- Lin, N., Wang, X., Zhao, Y., Liu, Y., Li, X., y Bi, Y. (2015). Premotor Cortex Activation Elicited during Word Comprehension Relies on Access of Specific Action Concepts. *Journal of cognitive neuroscience*, 27(10), 2051-2062.
- Lindquist, K. A., Satpute, A. B., y Gendron, M. (2015). Does language do more than communicate emotion?. *Current directions in psychological science*, 24(2), 99-108.
- Ling, I. F., Golde, T. E., Galasko, D. R., y Koo, E. H. (2015). Modulation of A $\beta$ 42 in vivo by  $\gamma$ -secretase modulator in primates and humans. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 1-10.
- Link, J., Messerly, J., Driskell, L., Pinjala, M., y Golden, C. (2015). Simple Mediating Effects of Stroop Color Word Trial on the Association between Processing Speed and Immediate Memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(6), 577-577.
- Lista, S., Dubois, B. y Hampel, H. (2015). Paths to Alzheimer's disease prevention: From modifiable risk factors to biomarker enrichment strategies. *The journal of nutrition, health & aging*, 19(2), 154-163.
- Lithfous, S., Dufour, A., Blanc, F., y Després, O. (2014). Allocentric but not egocentric orientation is impaired during normal aging: An ERP study. *Neuropsychology*, 28(5), 761-766.
- Liu, B., Tang, Y., Shen, Y., Cen, L., y Han, M. (2014). Cerebrospinal Fluid  $\tau$  Protein in Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia in Chinese population A Meta-Analysis. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 29(2), 116-122.

- Liu, G. C., Yen, J. Y., Chen, C. Y., Yen, C. F., Chen, C. S., Lin, W. C., y Ko, C. H. (2014). Brain activation for response inhibition under gaming cue distraction in internet gaming disorder. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 30(1), 43-51.
- Liu-Seifert, H., Siemers, E., Holdridge, K. C., Andersen, S. W., Lipkovich, I., Carlson, C., ...Aisen, P. (2015). Delayed-start analysis: Mild Alzheimer's disease patients in solanezumab trials, 3.5 years. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(2), 111-121.
- Livingston, G., Johnston, K., Katona, C., Paton, J., Lyketsos, C. G., y Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. (2014). Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *American Journal of Psychiatry*, 162(11), 1996-2021.
- Lleo, A., Berezovska, O., Growdon, J. H., y Hyman, B. T. (2004). Clinical, pathological, and biochemical spectrum of Alzheimer disease associated with PS-1 mutations. *The American journal of geriatric psychiatry*, 12(2), 146-156.
- Lloret, A., Fuchsberger, T., Giraldo, E., y Viña, J. (2015). Molecular mechanisms linking amyloid  $\beta$  toxicity and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer' s disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 83(6), 186-191.
- Lloyd, D., Magistretti, P. y Pellerin, L. (2015). Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis and the Inverse Warburg effect. *Frontiers in Physiology*, 5(1): 522-526. doi:10.3389/fphys.2014.00522.
- Lobo, A., Saz, P. y Marcos, G. (2002). *Adaptación del Examen Cognoscitivo Mini-Metal*. Madrid: Tea Ediciones.

- 
- Lodder, G., Scholte, R. H., Goossens, L., Engels, R. C., y Verhagen, M. (2015). Loneliness and the social monitoring system: Emotion recognition and eye gaze in a real-life conversation. *British Journal of Psychology*, *110*(71), 114-119.
- Loewenstein, D. A., y Rubert, M. P. (1992). The NINCDS-ADRDA neuropsychological criteria for the assessment of dementia: Limitations of current diagnostic guidelines. *Behavior, Health, & Aging*, *2*(2), 113-121.
- Loewenstein, D. A., Ownby, R. M., Schram, L., Acevedo, A., Rubert, M., y Argelles, T. (2001). An Evaluation of the NINCDS-ADRDA Neuropsychological Criteria for the Assessment of Alzheimers Disease: A Confirmatory Factor Analysis of Single Versus Multi-Factor Models. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(3), 274-284.
- Lombardo, S., y Maskos, U. (2014). Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*, *96*(2), 255-262.
- López, B. J., Valvassori, S. S., Varela, R. B., Tonin, P. T., Vieira, J. S., Gonçalves, C. L., ...Quevedo, J. (2015). Histone deacetylase inhibitors reverse manic-like behaviors and protect the rat brain from energetic metabolic alterations induced by ouabain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *128*(2), 89-95.
- López, N., Veliz, A., Soto, M., y Allegri, R. (2015). Intervención no farmacológica en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, *50*(3), 150-151.
- López-Álvarez, J., Agüera-Ortiz, L. (2015) Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, *5*(1), 3-14.

- Lorenzi, M., Pennec, X., Frisoni, G. B., Ayache, N., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Disentangling normal aging from Alzheimer's disease in structural magnetic resonance images. *Neurobiology of aging*, 36(5), 42-52.
- Lorius, N., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Viswanathan, A., y Marshall, G. A. (2015). Vascular disease and risk factors are associated with cognitive decline in the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimer disease and associated disorders*, 29(1), 18-25. doi: 10.1097/wad.0000000000000043.
- Lou, W., Shi, L., Wang, D., Tam, C. W., Chu, W. C., Mok, V. C., ...Lam, L. C. (2015). Decreased activity with increased background network efficiency in amnesic MCI during a visuospatial working memory task. *Human Brain Mapping*, 36(9), 3387-3403.
- Louis, E., Schupf, N., Manly, J., Marder, K., Tang, M., y Mayeux, R. (2015) Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community. *Neurology*, 64(1), 1157-1161.
- Lowel, N., Trom, O., Feitwers, L., y Patlent, G. (2015). Recognition of facial expressions in dementia of the Alzheimer type. *Neuroscience*, 20(12), 87-91.
- Lund, H., Gustafsson, E., Svensson, A., Nilsson, M., Berg, M., Sunnemark, D., y von Euler, G. (2014). MARK4 and MARK3 associate with early tau phosphorylation in Alzheimer's disease granulovacuolar degeneration bodies. *Acta neuropathologica communications*, 2(1), 22-26.
- Lustig, C., y Jantz, T. (2015). Questions of age differences in interference control: When and how, not if?. *Brain research*, 1612(187), 59-69.

- 
- Lyketsos, C. G., Steele, C., Baker, L., Galik, E., Kopunek, S., Steinberg, M., y Warren, A. (2014). Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(4), 556-561.
- Ma, S., Zang, Y., Cheung, V., y Chan, C. C. (2015). Importance of punishment frequency in the Iowa gambling task: an fMRI study. *Brain imaging and behavior*, 110(41) 1-11.
- Macintosh, B. J., Swardfager, W., Robertson, A. D., Tchistiakova, E., Saleem, M., Oh, P. I., ...Lancôt, K. L. (2015). Regional Cerebral Arterial Transit Time Hemodynamics Correlate with Vascular Risk Factors and Cognitive Function in Men with Coronary Artery Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 36(2), 295-301.
- Macoveanu, J., Knorr, U., Skimminge, A., Søndergaard, M. G., Jørgensen, A., Fauerholdt-Jepsen, M., ...Kessing, L. V. (2014). Altered reward processing in the orbitofrontal cortex and hippocampus in healthy first-degree relatives of patients with depression. *Psychological medicine*, 44(6), 1183-1195.
- Macpherson, H., Roberstson, B., Sünram-Lea, S., Stough, C., Kennedy, D., y Scholey, A. (2014). Glucose administration and cognitive function: differential effects of age and effort during a dual task paradigm in younger and older adults. *Psychopharmacology*, 232(6), 1135-1142.
- MacPherson, S. E., y Della-Sala, S. (2015). *Handbook of Frontal Lobe Assessment*. Estados Unidos Americanos: Oxford University Press.
- Maeda, K., Ishida, H., Nakajima, K., Inase, M., y Murata, A. (2015). Functional Properties of Parietal Hand Manipulation–related Neurons and Mirror Neurons Responding to Vision of Own Hand Action. *Journal of cognitive neuroscience*, 27(3), 560-572.

- Magaki, S., Gardner, T., Khanlou, N., Yong, W. H., Salamon, N., y Vinters, H. V. (2015). Brain biopsy in neurologic decline of unknown etiology. *Human pathology*, 46(4), 499-506.
- Mah, L., Arnold, M. C., y Grafman, J. (2014). Impairment of social perception associated with lesions of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1247-1255.
- Mah, L., Binns, M. A., Steffens, D. C., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Anxiety Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment Are Associated with Medial Temporal Atrophy and Predict Conversion to Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 466-476.
- Maher-Edwards, G., Watson, C., Ascher, J., Barnett, C., Boswell, D., Davies, J., ...Gold, M. (2015). Two randomized controlled trials of SB742457 in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(1), 23-36.
- Mahoney, F. y Barthel, D. (1965). Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland state medical journal*, 14(3), 61-65.
- Maila de Castro, L. N., Albuquerque, M. R., Malloy-Diniz, L., Nicolato, R., Neves, F. S., de Souza-Duran, F. L., ...Corrêa, H. (2015). A voxel-based morphometry study of gray matter correlates of facial emotion recognition in bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(2), 158-164.
- Maister, L., Slater, M., Sanchez, M. V., y Tsakiris, M. (2015). Changing bodies changes minds: owning another body affects social cognition. *Trends in cognitive sciences*, 19(1), 6-12.

- 
- Mak, E., Chin, R., Ng, L. T., Yeo, D., y Hameed, S. (2015). Clinical associations of anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 5(1), 22-25.
- Malek-Ahmadi, M., Chen, K., Davis, K., Belden, C. M., Powell, J., Jacobson, S. A., y Sabbagh, M. N. (2015). Sensitivity to change and prediction of global change for the Alzheimer's Questionnaire. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 1. doi: 10.1186/s13195-014-0092-z
- Mallio, C. A., Schmidt, R., Reus, M. A., Vernieri, F., Quintiliani, L., Curcio, G., ...den Heuvel, M. P. (2015). Epicentral Disruption of Structural Connectivity in Alzheimer's Disease. *Neuroscience & therapeutics*, 21(10), 37-41.
- Malloy, P., Tremont, G., Grace, J., y Frakey, L. (2014). The Frontal Systems Behavior Scale discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 3(3), 200-203.
- Maloney, M. T. (2015). One Hundred Years of Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Nature Education*, 8(4), 6-16.
- Malpas, C. B., Saling, M. M., Velakoulis, D., Desmond, P., Hicks, R. J., y O'Brien, T. J. (2015). Longitudinal Partial Volume Correction in 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Studies of Alzheimer Disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 39(4), 12-17.
- Manchon, M., Buetler, K., Colombo, F., Spierer, L., Assal, F., y Annoni, J. (2015). Impairment of both languages in late bilinguals with dementia of the Alzheimer type. *Bilingualism: Language and Cognition*, 18(01), 90-100.

- Mansbach, W. E., Mace, R. A., y Clark, K. M. (2014). Story recall and word lists: Differential and combined utilities in predicting cognitive diagnosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(6), 569-576.
- Mansouri, F. A., Buckley, M. J., y Tanaka, K. (2014). The essential role of primate orbitofrontal cortex in conflict-induced executive control adjustment. *The Journal of Neuroscience*, 34(33), 16-31.
- Mantero, J. L. (2014). Interacción y predictibilidad: los intercambios conversacionales con hablantes con demencia tipo alzheimer. *Revista de investigación lingüística*, 17(1), 97-118.
- Maranesi, M., Livi, A., y Bonini, L. (2015). Processing of Own Hand Visual Feedback during Object Grasping in Ventral Premotor Mirror Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 35(34), 11824-11829.
- Marcantoni, A., Raymond, E. F., Carbone, E., y Marie, H. (2014). Firing properties of entorhinal cortex neurons and early alterations in an Alzheimer's disease transgenic model. *Pflügers Archive-European Journal of Physiology*, 466(7), 1437-1450.
- Marcello, E., Gardoni, F., y Di Luca, M. (2015). Alzheimer's disease and modern lifestyle: what is the role of stress?. *Journal of neurochemistry*, 134(5), 795-798.
- Marcil, F., Runer, M., Flitz, M. y Carigan, R. (2014). Emotional recognition of facial expressions in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 115(13), 221-225.
- Mardaga, S., y Hansenne, M. (2015). Personality and Skin Conductance Responses to Reward and Punishment. *Journal of Individual Differences*, 33(1), 17-23. doi: 10.1027/1614-0001/a000057.



- Marková, H., Laczó, J., Andel, R., Hort, J., y Vlček, K. (2015). Perspective taking abilities in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Behavioural brain research*, 281(2), 229-238.
- Marshall, G. A., Lorus, N., Locascio, J. J., Hyman, B. T., Rentz, D. M., Johnson, K. A., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Regional cortical thinning and cerebrospinal biomarkers predict worsening daily functioning across the Alzheimer disease spectrum. *Journal of Alzheimer's disease*, 41(3), 719-723.
- Marshall, G. A., Zoller, A. S., Lorus, N., Amariglio, R. E., Locascio, J. J., Johnson, K. A., ...Rentz, D. M. (2015). Functional Activities Questionnaire Items that Best Discriminate and Predict Progression from Clinically Normal to Mild Cognitive Impairment. *Current Alzheimer research*, 12(5), 493-502.
- Marshall, G., Dekhtyar, M., Bruno, J., Roy, K., Masters, C., Jethwani, K., ...Rentz, D. M. (2014). A new performance-based activities of daily living instrument for early alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(4), 135-141.
- Marsico, M., de Jager, C. A., Grant, A., Zhu, X., Markwick, A., y Chandler, J. (2014). Cognitive and Functional Profiles in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared to Healthy Elderly. *Advances in Alzheimer's Disease*, 3(4), 168-173.
- Martin, A. K., Robinson, G., Reutens, D., y Mowry, B. (2015). Common genetic risk variants are associated with positive symptoms and decision-making ability in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 229(2), 606-609.

- 
- Martin, S., Kelly, S., Khan, A., Cullum, S., Dening, T., Rait, G., ...Lafortune, L. (2015). Attitudes and preferences towards screening for dementia: a systematic review of the literature. *Geriatrics at Boston Medical Center*, 15(1), 66. doi:10.1186/s12877-015-0064-6.
- Martinelli, J., Montiel, J., Bartholomeu, D., Cecato, J., Fiamenghi, G. y Giraldo, M. (2015). Assessment of Cognitive Functions in Nonagenarians with Different Educational Levels Comparing Controls and Alzheimer's Patients. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 2(1), 1-11.
- Martínez, H., Valles, B., y Rodríguez, J. (2015). Las pausas en el discurso de individuos con demencia tipo Alzheimer. Estudio de casos. *Journal of research in Speech and Language Therapy*, 5(1), 40-59.
- Martínez, L., Falvello, V. B., Aviezer, H., y Todorov, A. (2015). Contributions of facial expressions and body language to the rapid perception of dynamic emotions. *Cognition and Emotion*, 74(42), 1-14.
- Martínez-Lizana, E., Carmona-Iragui, M., Alcolea, D., Gómez-Choco, M., Vilaplana, E., Sánchez-Saudinós, M. B., ...Forteza, J. (2015). Cerebral amyloid angiopathy-related atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: an ARIA before the tsunami. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(5), 710-717.
- Marttinen, M., Kurkinen, K. M., Soininen, H., Haapasalo, A., y Hiltunen, M. (2015). Synaptic dysfunction and septin protein family members in neurodegenerative diseases. *Molecular neurodegeneration*, 10(1), 16-22.
- Masters, M. C., Morris, J. C., y Roe, C. M. (2015). "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease A longitudinal analysis. *Neurology*, 84(6), 617-622.

- 
- Masters, M., Morris, J., y Roe, C. (2015). Noncognitive symptoms of early Alzheimer disease. *Neurology*, 9(53), 22-26.
- Matsumura, A., Suzuki, S., Iwahara, N., Hisahara, S., Kawamata, J., Suzuki, H., ...Shimohama, S. (2015). Temporal Changes of CD68 and  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Expression in Microglia in Alzheimer's Disease-Like Mouse Models. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(2), 409-423.
- Matsumura, K., Ono, M., Kitada, A., Watanabe, H., Yoshimura, M., Iikuni, S., ...Saji, H. (2014). Structure–Activity Relationship Study of Heterocyclic Phenylethenyl and Pyridinylethenyl Derivatives as Tau-Imaging Agents That Selectively Detect Neurofibrillary Tangles in Alzheimer’s Disease Brains. *Journal of medicinal chemistry*, 58(18), 7241-7257.
- Matura, S., Prvulovic, D., Butz, M., Hartmann, D., Sepanski, B., Linnemann, K., ...Ven, V. (2014). Recognition memory is associated with altered resting-state functional connectivity in people at genetic risk for Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*, 40(7), 3128-3135.
- Mayordomo, T., y Sales, A. (2015). Compensation strategies in older adults: Sociodemographic and cognitive reserve differences. *Anales de Psicología*, 31(1), 310-316.
- McBride, J., Zhao, X., Munro, N., Jicha, G., Smith, C., y Jiang, Y. (2015). Discrimination of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Using Transfer Entropy Measures of Scalp EEG. *Journal of healthcare engineering*, 6(1), 55-70.
- McClam, T. D., Marano, C. M., Rosenberg, P. B., y Lyketsos, C. G. (2015). Interventions for Neuropsychiatric Symptoms in Neurocognitive Impairment Due to Alzheimer’s Disease: A Review of the Literature. *Harvard review of psychiatry*, 23(5), 377-393.

- McConathy, J., y Sheline, Y. I. (2015). Imaging biomarkers associated with cognitive decline: a review. *Biological psychiatry*, 77(8), 685-692.
- McDade, E., Kim, A., James, J., Sheu, L. K., Kuan, D. C. H., Minhas, D., ...Klunk, W. (2014). Cerebral perfusion alterations and cerebral amyloid in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology*, 83(8), 710-717.
- McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Roddey, J. C., Hagler Jr, D. J., Holland, D., Karow, D. S., ...Dale, A. M. (2009). Alzheimer Disease: Quantitative Structural Neuroimaging for Detection and Prediction of Clinical and Structural Changes in Mild Cognitive Impairment. *Radiology*, 251(1), 195-205.
- McIntyre, J. A., Ramsey, C. J., Gitter, B. D., Saykin, A. J., Wagenknecht, D. R., y Hyslop, P. A. (2015). Antiphospholipid autoantibodies as blood biomarkers for detection of early stage Alzheimer's disease. *Autoimmunity*, 48(5), 344-351.
- McKhann, A., DeKosky, S., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H., Fox, N., ...Phelps, C. (2011a). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(1), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ...Phelps, C. H. (2011b). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263-269.

- 
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y 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), 939-941.
- McLaren, D. G., Sperling, R. A., Atri, A., (2014). Flexible modulation of network connectivity related to cognition in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *100*(8), 544-557. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.032.
- McNeely, A. A., Ramírez, J., Nestor, S. M., Zhao, J., Gao, F., Kiss, A., ...Black, S. E. (2015). Cholinergic subcortical hyperintensities in Alzheimer's disease patients from the sunnybrook dementia study: relationships with cognitive dysfunction and hippocampal atrophy. *Journal of Alzheimer's disease*, *43*(3), 785-796.
- Mega, L. F., Gigerenzer, G., y Volz, K. G. (2015). Do intuitive and deliberate judgments rely on two distinct neural systems? A case study in face processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(456), 37-41. doi: 10.3389/fnhum.2015.00456.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., y Gornbein, J. (2015). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, *46*(1), 130-135.
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M. M., Nachtigall, L., Ulm, L., y Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(253), 181-186. doi: 10.3389/fnagi.2014.00253.
- Melloni, M., López, V., y Ibañez, A. (2014). Empathy and contextual social cognition. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *14*(1), 407-425.

- 
- Méndez, M. F., Lauterbach, E. C., y Sampson, S. M. (2014). An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 20(2), 130-149
- Méndez, M. F., Méndez, M. A., Martín, R., Smyth, K. A., y Whitehouse, P. J. (2014). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, 40(3), 439-444.
- Merino, E. N., Sendin, M. C., y Osorio, J. V. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11(72), 4306-4315.
- Metereau, E., y Dreher, J. C. (2015). The medial orbitofrontal cortex encodes a general unsigned value signal during anticipation of both appetitive and aversive events. *Cortex*, 63(8), 42-54.
- Meyer, M. L., Taylor, S. E., y Lieberman, M. D. (2015). Social working memory and its distinctive link to social cognitive ability: An fMRI study. *Social cognitive and affective neuroscience*, 65(11), 52-57.
- Mi Kim, C., Hwang, J., Lee, J. M., Roh, J. H., Lee, J. H., Koh, J. Y., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2015). Amyloid Beta-Weighted Cortical Thickness: A New Imaging Biomarker in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 12(6), 563-571.
- Michaud, J. P., y Rivest, S. (2015). Anti-inflammatory signaling in microglia exacerbates Alzheimer's disease-related pathology. *Neuron*, 85(3), 450-452.
- Migo, E. M., Mitterschiffthaler, M., O'Daly, O., Dawson, G. R., Dourish, C. T., Craig, K. J., ...Morris, R. G. (2015). Alterations in working memory networks in amnesic mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 22(1), 106-127.

- 
- Milardi, D., Bramanti, P., Milazzo, C., Finocchio, G., Arrigo, A., Santoro, G., ...Gaeta, M. (2015). Cortical and subcortical connections of the human claustrum revealed in vivo by constrained spherical deconvolution tractography. *Cerebral Cortex*, 25(2), 406-414.
- Milman, S., Schulder-Katz, M., Deluty, J., Zimmerman, M. E., Crandall, J. P., Barzilai, N., ...Atzmon, G. (2014). Individuals with exceptional longevity manifest a delayed association between vitamin D insufficiency and cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 153-158.
- Missori, P., y Currà, A. (2015). Progressive Cognitive Impairment Evolving to Dementia Parallels Parieto-Occipital and Temporal Enlargement in Idiopathic Chronic Hydrocephalus: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, 6(15), 201-205. doi: 10.3389/fneur.2015.00015.
- Mistridis, P., Egli, S. C., Iverson, G. L., Berres, M., Willmes, K., Welsh-Bohmer, K. A., y Monsch, A. U. (2015). Considering the base rates of low performance in cognitively healthy older adults improves the accuracy to identify neurocognitive impairment with the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease-neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 265(5), 407-417.
- Mitchell, A. S. (2015). The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 54(6), 76-88.
- Mitchell, R. L., y Phillips, L. H. (2015). The overlapping relationship between emotion perception and theory of mind. *Neuropsychologia*, 70(5), 1-10.

- 
- Mitchell, S. L. (2015). Advanced dementia. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2533-2540.
- Mitsui, J., y Tsuji, S. (2014). Genomic aspects of sporadic neurodegenerative diseases. *Biochemical and biophysical research communications*, 452(2), 221-225.
- Modinos, G., Tseng, H. H., Falkenberg, I., Samson, C., McGuire, P., y Allen, P. (2015). Neural correlates of aberrant emotional salience predict psychotic symptoms and global functioning in high-risk and first-episode psychosis. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(9), 47-51.
- Moelter, S. T., Glenn, M. A., Xie, S. X., Chittams, J., Clark, C. M., Watson, M., y Arnold, S. E. (2015). The Dementia Severity Rating Scale Predicts Clinical Dementia Rating Sum of Boxes Scores. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 29(2), 158-160.
- Mograbi, D. C., y Morris, R. G. (2014). On the relation among mood, apathy, and anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(1), 2-7.
- Mograbi, D. C., Brown, R. G., Brand, A., y Morris, R. G. (2014). The development of computerised success-failure manipulation paradigms for the experimental study of metacognition in neurological patients. *Trends in Psychology*, 22(3), 579-588.
- Mograbi, D. C., Ferri, C. P., Stewart, R., Sosa, A. L., Brown, R. G., Laks, J., y Morris, R. G. (2015). Neuropsychological and Behavioral Disturbance Correlates of Unawareness of Memory Impairment in Dementia A Population-Based Study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 28(1), 3-11.
- Mohedano-Moriano, A., Muñoz-López, M., Sanz-Arigitá, E., Pró-Sistiaga, P., Martínez-Marcos, A., Legidos-García, M. E., ...Insausti, R. (2015). Prefrontal cortex afferents to



- the anterior temporal lobe in the *Macaca fascicularis* monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 4(1), 12-17.
- Mokros, A., Hare, R. D., Neumann, C. S., Santtila, P., Habermeyer, E., y Nitschke, J. (2015). Variants of psychopathy in adult male offenders: A latent profile analysis. *Journal of abnormal psychology*, 124(2), 372-376.
- Monsell, S. E., Caselli, R. J., Kukull, W. A., Beach, T. G., Montine, T. J., y Reiman, E. M. (2014). APOE4 non-carriers with the clinical diagnosis of alzheimer's dementia and minimal amyloid histopathology. *Alzheimer's and Dementia*, 10(4), 423-428.
- Moodley, K., Minati, L., Contarino, V., Prioni, S., Wood, R., Cooper, R., ...Chan, D. (2015). Diagnostic differentiation of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease using a hippocampus-dependent test of spatial memory. *Hippocampus*, 25(8), 939-951.
- Moon, J. H., Ahn, S., Seo, J., Han, J. W., Kim, K. M., Choi, S. H., ...Jang, H. C. (2014). The Effect of Long-Term Thyroid-Stimulating Hormone Suppressive Therapy on the Cognitive Function of Elderly Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), 3782-3789.
- Morales, L., Cosmo, C., Carvalho, S., Leite, J., Castillo, L., Rozisky, J. y Fregni, F. (2015). Cognitive effects and autonomic responses to transcranial pulsed current stimulation. *Experimental brain research*, 233(3), 701-709.
- Moreau, N., Rauzy, S., Bonnefoi, B., Renié, L., Martinez-Almoyna, L., Viallet, F., y Champagne-Lavau, M. (2015). Different Patterns of Theory of Mind Impairment in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(2), 581-597.

- Moreau, N., Rauzy, S., Viallet, F., y Champagne-Lavau, M. (2015). Theory of Mind in Alzheimer Disease: Evidence of Authentic Impairment During Social Interaction. *Neuropsychology*, 29(8), 12-17.
- Moreira, I., Teixeira, F., Silva, A. M., Vasconcelos, C., Farinha, F., y Santos, E. (2015). Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatology international*, 35(2), 289-294.
- Moretti, R., Sartori, A., Baso, B., y Gazzin, S. (2015). Gait Pathway in Subcortical Vascular Dementia and in Alzheimer's Disease. *Intech*, 5(11), 19-25.
- Morganti, F., y Riva, G. (2014). Virtual reality as allocentric/egocentric technology for the assessment of cognitive decline in the elderly. *Studies in health technology and informatics*, 196(8), 278-284.
- Mori, E., Ikeda, M., Nakagawa, M., Miyagishi, H., Yamaguchi, H., y Kosaka, K. (2015). Effects of Donepezil on Extrapyrimalidal Symptoms in Patients with Dementia with Lewy Bodies: A Secondary Pooled Analysis of Two Randomized-Controlled and Two Open-Label Long-Term Extension Studies. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 40(3-4), 186-198.
- Morillon, B., Hackett, T. A., Kajikawa, Y., y Schroeder, C. E. (2015). Predictive motor control of sensory dynamics in auditory active sensing. *Current opinion in neurobiology*, 31(4), 230-238.
- Morimoto, S. S., Kanellopoulos, D., Manning, K. J., y Alexopoulos, G. S. (2015). Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1345(1), 36-46.

- Moritz, S., Fricke, S., Wagner, M., y Hand, I. (2001). Further evidence for delayed alternation deficits in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 189(8), 562-564.
- Morris, J. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(4), 2412-2414.
- Morris, J. C., Blennow, K., Froelich, L., Nordberg, A., Soininen, H., Waldemar, G., ...Dubois, B. (2014). Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *Journal of internal medicine*, 275(3), 204-213.
- Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G., y Heyman, A. (1987). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology bulletin*, 24(4), 641-652.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., y Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 58(3), 397-405.
- Morriss, J., Christakou, A., y van Reekum, C. M. (2015). Intolerance of uncertainty predicts fear extinction in amygdala-ventromedial prefrontal cortical circuitry. *Biology of mood & anxiety disorders*, 5(1), 1-13.
- Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Oler, J. A., Kalin, N. H., Baskaya, M. K., y Koenigs, M. (2015). Ventromedial prefrontal cortex damage alters resting blood flow to the bed nucleus of stria terminalis. *Cortex*, 64(9), 281-288.
- Motzkin, J. C., Philippi, C. L., Wolf, R. C., Baskaya, M. K., y Koenigs, M. (2015). Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biological psychiatry*, 77(3), 276-284.

- 
- Mougiyas, A. A., Politis, A., Mougiyas, M. A., Kotrotsou, I., Skapinakis, P., Damigos, D., y Mavreas, V. G. (2014). The burden of caring for patients with dementia and its predictors. *Psychiatriki*, 26(1), 28-37.
- Moulton, C. D., y Koychev, I. (2015). The effect of penicillin therapy on cognitive outcomes in neurosyphilis: a systematic review of the literature. *General hospital psychiatry*, 37(1), 49-52.
- Muchnik, C., Olivar, N., Dalmasso, M. C., Azurmendi, P. J., Liberczuk, C., Morelli, L., y Brusco, L. I. (2015). Identification of PSEN2 mutation p. N141I in Argentine pedigrees with early-onset familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 22(2), 16-21.
- Mueller, K. D., Kosciuk, R. L., LaRue, A., Clark, L. R., Hermann, B., Johnson, S. C., y Sager, M. A. (2015). Verbal Fluency and Early Memory Decline: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(9), 34-37.
- Muhle-Karbe, P. S., Derrfuss, J., Lynn, M. T., Neubert, F. X., Fox, P. T., Brass, M., y Eickhoff, S. B. (2015). Co-Activation-Based Parcellation of the Lateral Prefrontal Cortex Delineates the Inferior Frontal Junction Area. *Cerebral Cortex*, 25(9), 32-37.
- Muhlert, N., Sethi, V., Cipolotti, L., Haroon, H., Parker, G. J., Yousry, T., ...Chard, D. (2015). The grey matter correlates of impaired decision-making in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(5), 530-536.
- Mukaetova-Ladinska, E. B., Abdel-All, Z., Mugica, E. S., Li, M., Craggs, L. J., Oakley, A. E., ...Kalaria, R. N. (2015). Tau Proteins in the Temporal and Frontal Cortices in Patients With Vascular Dementia. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 74(2), 148-157.

- 
- Murray, D. R., y Schaller, M. (2015). The Behavioral Immune System: Implications for Social Cognition, Social Interaction, and Social Influence. *Advances in Experimental Social Psychology, 18*(6), 244-248.
- Murray, P. S., Kumar, S., DeMichele-Sweet, M. A. A., y Sweet, R. A. (2014). Psychosis in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry, 75*(7), 542-552.
- Mussey, J. L., Travers, B. G., Klinger, L. G., y Klinger, M. R. (2015). Decision-Making Skills in ASD: Performance on the Iowa Gambling Task. *Autism Research, 8*(1), 105-114.
- Musso, M., Westervelt, H. J., Long, J. D., Morgan, E., Woods, S. P., Smith, M. M., ...Paulsen, J. S. (2015). Intra-individual Variability in Prodromal Huntington Disease and Its Relationship to Genetic Burden. *Journal of the International Neuropsychological Society, 21*(1), 8-21.
- Nagahama, Y., Okina, T., y Suzuki, N. (2014). Impaired imitation of gestures in mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 14*(1), 32-37.
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Matsuzaki, S., Yamauchi, H., Nabatame, H., y Matsuda, M. (2014). Factor structure of a modified version of the wisconsin card sorting test: an analysis of executive deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 16*(2), 103-112.
- Nagel, G., Herbolsheimer, F., Riepe, M., Nikolaus, T., Denking, M. D., Peter, R., ...von Arnim, C. A. (2015). Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Function in a Population-Based Study among Older Adults in South Germany. *Journal of Alzheimer's disease, 45*(4), 1119-1126.

- 
- Nagels, A., Kircher, T., Steines, M., y Straube, B. (2015). Feeling addressed! The role of body orientation and co-speech gesture in social communication. *Human brain mapping*, 36(5), 1925-1936.
- Nahum, M.S. (2014). Correlación entre funciones ejecutivas y volúmenes cerebrales de pacientes adultos mayores con y sin déficit cognitivo. *Médica Sur*, 21(4), 28-34.
- Nakayama, Y., Yokoyama, O., y Hoshi, E. (2015). Distinct neuronal organizations of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys for ipsilateral and contralateral hand movements. *Journal of neurophysiology*, 113(7), 2845-2858.
- Nambu, I., Hagura, N., Hirose, S., Wada, Y., Kawato, M., y Naito, E. (2015). Decoding sequential finger movements from preparatory activity in higher-order motor regions: an fMRI multi-voxel pattern analysis. *European Journal of Neuroscience*, 23(42), 27-32. doi: 10.1111/ejn.13063.
- Nautiyal, K. M., Tanaka, K. F., Barr, M. M., Tritschler, L., Le Dantec, Y., David, D. J., ...Ahmari, S. E. (2015). Distinct circuits underlie the effects of 5-HT1b receptors on aggression and impulsivity. *Neuron*, 86(3), 813-826.
- Navarro, E., Conde, M. y Villanueva, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11(72), 4306-4315.
- Navarro-González, E., Calero, M. D., y Becerra-Reina, D. (2015). Trayectorias de envejecimiento de una muestra de personas mayores: un estudio longitudinal. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 50(1), 9-15.
- Nelson, P. T., Braak, H., y Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 68(1), 17-22.

- Nentjes, L., Bernstein, D., Arntz, A., Van Breukelen, G., y Slaats, M. (2015). Examining the influence of psychopathy, hostility biases, and automatic processing on criminal offenders' Theory of Mind. *International journal of law and psychiatry*, 38(4), 92-99.
- Neumann, R. D., Faris, P., y Klassen, R. (2015). Examining Trends in the Administration of “As Needed” Medications to Inpatients With Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 30(3), 247-256.
- Ni, Z., Isayama, R., Castillo, G., Gunraj, C., Saha, U., y Chen, R. (2015). Reduced dorsal premotor cortex and primary motor cortex connectivity in older adults. *Neurobiology of aging*, 36(1), 301-303.
- Nicholas, C. R., Okonkwo, O. C., Bendlin, B. B., Oh, J. M., Asthana, S., Rowley, H. A., ...Johnson, S. C. (2014). Posteromedial hyperactivation during episodic recognition among people with memory decline: findings from the WRAP study. *Brain imaging and behavior*, 8(3) 1-13.
- Nickerson, S. D. (2014). Brain Abnormalities in Psychopaths: A Meta-Analysis. *North American Journal of Psychology*, 16(1), 63-77.
- Nisbet, R. M., Polanco, J. C., Ittner, L. M., y Götz, J. (2015). Tau aggregation and its interplay with amyloid- $\beta$ . *Acta neuropathologica*, 129(2), 207-220.
- Nordberg, A. (2015). Dementia in 2014: Towards early diagnosis in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 11(2), 69-78.
- Nosheny, R. L., Insel, P. S., Truran, D., Schuff, N., Jack, C. R., Aisen, P. S., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Variables associated with hippocampal

- atrophy rate in normal aging and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 36(1), 273-282.
- Nowrangi, M. A., y Rosenberg, P. B. (2015). The Fornix in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(1), 33-37. doi: 10.3389/fnagi.2015.00001.
- Nowrangi, M. A., Lyketsos, C. G., y Rosenberg, P. B. (2015). Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 12-16
- Nyhus, E., y Badre, D. (2015). Functional Organization of Frontal Cortex. *The Wiley Handbook on The Cognitive Neuroscience of Memory*, 131(45), 82-87.
- O'Brien, E. (2015). Mapping out past and future minds: The perceived trajectory of rationality versus emotionality over time. *Journal of Experimental Psychology: General*, 144(3), 624.
- Ober, B. A., y Shenaut, G. K. (2014). Repetition priming of words and nonwords in Alzheimer's disease and normal aging. *Neuropsychology*, 28(6), 973-976.
- O'Caomh, R., Svendrovski, A., Johnston, B. C., Gao, Y., McGlade, C., Eustace, J., ...Molloy, D. W. (2014). The Quick Mild Cognitive Impairment screen correlated with the Standardized Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive section in clinical trials. *Journal of clinical epidemiology*, 67(1), 87-92.
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T., y Uno, M. (2014). Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process?. *American Journal of Neuroradiology*, 22(9), 1680-1685.



- 
- Okamura, N., Furumoto, S., Fodero-Tavoletti, M. T., Mulligan, R. S., Harada, R., Yates, P., ...Villemagne, V. L. (2015). Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain*, *138*(10), 64-69.
- Oliveira, F. F., Machado, F. C., Sampaio, G., Marin, S. M., Chen, E. S., Smith, M. C., y Bertolucci, P. H. (2015). Contrasts Between Patients With Lewy Body Dementia Syndromes and APOE-ε3/ε3 Patients With Late-onset Alzheimer Disease Dementia. *The neurologist*, *20*(2), 35-41.
- Oliver, L. D., Mitchell, D. G., Dziobek, I., MacKinley, J., Coleman, K., Rankin, K. P., y Finger, E. C. (2015). Parsing cognitive and emotional empathy deficits for negative and positive stimuli in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *67*(41), 14-26.
- Olsen, V. V., Lugo, R. G., y Sütterlin, S. (2015). The somatic marker theory in the context of addiction: contributions to understanding development and maintenance. *Psychology research and behavior management*, *8*(1), 187-193.
- Ondobaka, S., Kilner, J., y Friston, K. (2015). The role of interoceptive inference in theory of mind. *Brain and cognition*, *10*(1), 28-33. doi:10.1016/j.bandc.2015.08.002.
- Ono, Y., Kikuchi, M., Hirosawa, T., Hino, S., Nagasawa, T., Hashimoto, T., ...Minabe, Y. (2015). Reduced prefrontal activation during performance of the Iowa Gambling Task in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*(1), 1-8.
- Onofri, E., Mercuri, M., Donato, G., y Ricci, S. (2015). Cognitive fluctuations in connection to dysgraphia: a comparison of Alzheimer's disease with dementia lewy bodies. *Clinical interventions in aging*, *10*(2), 625-633.

- 
- Oren, S., Willerton, C., y Small, J. (2014). Effects of Spaced Retrieval Training on Semantic Memory in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 57(1), 247-270.
- Organización Mundial de la Salud –OMS–. (1992). *CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid: Meditor.
- Orsini, C. A., Trotta, R. T., Bizon, J. L., y Setlow, B. (2015). Dissociable Roles for the Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Decision-Making under Risk of Punishment. *The Journal of Neuroscience*, 35(4), 1368-1379.
- Ortega-Cubero, S., Pagola, I., Luquin, M. R., Viteri, C., Pastor, P., Pérez-Larraya, J. G., ...Riverol, M. (2015). Descripción de una serie de pacientes con diagnóstico de enfermedad priónica. *Neurología*, 30(3), 144-152.
- Ortner, M., Kurz, A., Alexopoulos, P., Auer, F., Diehl-Schmid, J., Drzezga, A., ...Grimmer, T. (2015). Small vessel disease, but neither amyloid load nor metabolic deficit, is dependent on age at onset in Alzheimer's Disease. *Biological psychiatry*, 77(8), 704-710.
- O'Shea, D. M., Fieo, R. A., Hamilton, J. L., Zahodne, L. B., Manly, J. J., y Stern, Y. (2015). Examining the association between late-life depressive symptoms, cognitive function, and brain volumes in the context of cognitive reserve. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(6), 614-622.
- Osone, A., Arai, R., Hakamada, R., y Shimoda, K. (2015). Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan. *Geriatrics & gerontology international*, 15(4), 428-434.

- Ossenkoppele, R., Jansen, W. J., Rabinovici, G. D., Knol, D. L., van der Flier, W. M., van Berckel, B. N., ...Chételat, G. (2015). Prevalence of Amyloid PET Positivity in Dementia Syndromes: A Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 313(19), 1939-1949.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M., Vogel, J. W., ...Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138(9), 2732-2749.
- Ota, K., Murayama, N., Kasanuki, K., Kondo, D., Fujishiro, H., Arai, H., ...Iseki, E. (2015). Visuo-perceptual Assessments for Differentiating Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: Illusory Contours and Other Neuropsychological Examinations. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(3), 256-263.
- Otero, L., y Scheitler, F. (2015). Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer.: El concepto de deterioro cognitivo leve. *Revista Médica del Uruguay*, 19(1), 4-13.
- Otto, J. S., y Greenway, P. (2015). The integrative functioning of aspects of cognitive, affective and somatic processes in the experience of intuitive style. *Personality and Individual Differences*, 88(3), 129-133.
- Ouyang, X., Chen, K., Yao, L., Hu, B., Wu, X., Ye, Q., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Simultaneous changes in gray matter volume and white matter fractional anisotropy in Alzheimer's disease revealed by multimodal CCA and joint ICA. *Neuroscience*, 301(4), 553-562.

- 
- Pakhomov, S. V., y Hemmy, L. S. (2014). A computational linguistic measure of clustering behavior on semantic verbal fluency task predicts risk of future dementia in the Nun Study. *Cortex*, 55(2), 97-106.
- Palasí, A., Gutiérrez-Iglesias, B., Alegret, M., Pujadas, F., Olabarrieta, M., Liébana, D., ...Boada, M. (2015). Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold?. *Journal of neurology*, 2(1), 1-9.
- Palombo, D. J., Keane, M. M., y Verfaellie, M. (2015). The medial temporal lobes are critical for reward-based decision making under conditions that promote episodic future thinking. *Hippocampus*, 25(3), 345-353.
- Pan, C., Korff, A., Galasko, D., Ghingina, C., Peskind, E., Li, G., ...Zhang, J. (2015). Diagnostic Values of Cerebrospinal Fluid T-Tau and A $\beta$ 42 using Meso Scale Discovery Assays for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(3), 709-719.
- Pan, S. C., Pashler, H., Potter, Z. E., y Rickard, T. C. (2015). Testing enhances learning across a range of episodic memory abilities. *Journal of Memory and Language*, 83(8), 53-61.
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Hedden, T., Dekhytar, M., Johnson, K. A., ...Rentz, D. M. (2015). Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 73(4), 169-175.
- Paradiso, S., Johnson, D. L., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Ponto, L. L. B., y Hichwa, R. D. (2015). Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1618-1629.

- 
- Parikh, N. D., y Klimov, D. K. (2015). Molecular Mechanisms of Alzheimer's Biomarker FDDNP Binding to A $\beta$  Amyloid Fibril. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119(35), 11568-11580.
- Park, D. C., Devous, M. D., Farrell, M. E., Bischof, G. N., Rieck, J. R., Rodrigue, K. M., y Kennedy, K. M. (2014). Effects of in vivo amyloid burden on cognition in healthy adults aged 30 to 89: Initial longitudinal results across 3.5 years from the dallas lifespan brain study. *Alzheimer's and Dementia*, 10(4), 897-899.
- Park, N. S., Jang, Y., Lee, B. S., Chiriboga, D. A., y Molinari, V. (2015). Correlates of attitudes toward personal aging in older assisted living residents. *Journal of gerontological social work*, 58(3), 232-252.
- Parketny, J., Towler, J., y Eimer, M. (2015). The activation of visual face memory and explicit face recognition are delayed in developmental prosopagnosia. *Neuropsychologia*, 75(14), 538-547.
- Parkinson, C., y Wheatley, T. (2014). Relating anatomical and social connectivity: white matter microstructure predicts emotional empathy. *Cerebral Cortex*, 24(3), 614-625.
- Parnaudeau, S., Taylor, K., Bolkan, S. S., Ward, R. D., Balsam, P. D., y Kellendonk, C. (2015). Mediodorsal thalamus hypofunction impairs flexible goal-directed behavior. *Biological psychiatry*, 77(5), 445-453.
- Passamonti, L., Fairchild, G., Fornito, A., Goodyer, I. M., Nimmo-Smith, I., Hagan, C. C., y Calder, A. J. (2014). Abnormal anatomical connectivity between the amygdala and orbitofrontal cortex in conduct disorder. *The Journal of Neuroscience*, 54(12), 128-133.

- 
- Paul, E. J., Smith, J. D., Valentin, V. V., Turner, B. O., Barbey, A. K., y Ashby, F. G. (2015). Neural networks underlying the metacognitive uncertainty response. *Cortex*, *71*(2), 306-322.
- Paulsen, D. J., Hallquist, M. N., Geier, C. F., y Luna, B. (2015). Effects of incentives, age, and behavior on brain activation during inhibitory control: A longitudinal fMRI study. *Developmental cognitive neuroscience*, *11*(4), 105-115.
- Paulus, F. W., Backes, A., Sander, C. S., Weber, M., y von Gontard, A. (2015). Anxiety disorders and behavioral inhibition in preschool children: a population-based study. *Child Psychiatry & Human Development*, *46*(1), 150-157.
- Pavón, D., Galvis, M. y Cerquera, A. (2014). Differences in perceived social support between family and formal caregivers of Alzheimer's disease patients. *Psicología desde el Caribe*, *31*(1), 59-78.
- Payer, D. E., Park, M. T. M., Kish, S. J., Kolla, N. J., Lerch, J. P., Boileau, I., y Chakravarty, M. M. (2015). Personality disorder symptomatology is associated with anomalies in striatal and prefrontal morphology. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(472), 15-19. doi: 10.3389/fnhum.2015.00472.
- Pearson, R. C., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., y Powell, T. P. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *82*(13), 4531-4534.
- Peavy, G. M., Salmon, D. P., Edland, S. D., Tam, S., Hansen, L. A., Masliah, E., ...Hamilton, J. M. (2014). Neuropsychiatric features of frontal lobe dysfunction in autopsy-confirmed patients with lewy bodies and “pure” Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(6), 509-519.

- 
- Peer, M., Salomon, R., Goldberg, I., Blanke, O., y Arzy, S. (2015). Brain system for mental orientation in space, time, and person. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(35), 11072-11077.
- Peng, G. P., Feng, Z., He, F. P., Chen, Z. Q., Liu, X. Y., Liu, P., y Luo, B. Y. (2015). Correlation of Hippocampal Volume and Cognitive Performances in Patients with Either Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*, *21*(1), 15-22.
- Peng, Y., Wang, S., Long, X., y Lu, B. L. (2015). Discriminative graph regularized extreme learning machine and its application to face recognition. *Neurocomputing*, *149*(3), 340-353.
- Penolazzi, B., Stramaccia, D. F., Braga, M., Mondini, S., y Galfano, G. (2014). Human memory retrieval and inhibitory control in the brain: beyond correlational evidence. *The Journal of Neuroscience*, *34*(19), 6606-6610.
- Pensalfini, A., Albay, R., Rasool, S., Wu, J. W., Hatami, A., Arai, H., ...Glabe, C. G. (2014). Intracellular amyloid and the neuronal origin of Alzheimer neuritic plaques. *Neurobiology of disease*, *71*(5), 53-61. doi:10.1016/j.nbd.2014.07.011.
- Pernigo, S., Gambina, G., Valbusa, V., Condoleo, M. T., Broggio, E., Beltramello, A., ...Moro, V. (2015). Behavioral and neural correlates of visual emotion discrimination and empathy in mild cognitive impairment. *Behavioural brain research*, *294*(22), 111-122.
- Perrotin, A., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., La Joie, R., Egret, S., ...Chételat, G. (2015). Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Annals of neurology*, *78*(3), 477-486.

- Perry, D. C., y Kramer, J. H. (2015). Reward processing in neurodegenerative disease. *Neurocase*, 21(1), 120-133.
- Perry, D. C., Sturm, V. E., Seeley, W. W., Miller, B. L., Kramer, J. H., y Rosen, H. J. (2014). Anatomical correlates of reward-seeking behaviours in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, 137(6), 1621-1626.
- Perry, R. J., y Hodges, J. R. (2014). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 122(3), 383-404.
- Pertl, M. T., Benke, T., Zamarian, L., y Delazer, M. (2015). Decision Making and Ratio Processing in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 11(5), 1-15.
- Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., ...Salmon, E. (2015). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(5-6), 373-379.
- Peters, M. E., Schwartz, S., Han, D., Rabins, P. V., Steinberg, M., Tschanz, J. T., y Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *American Journal of Psychiatry*, 172(5), 460-465.
- Peters, M. E., Schwartz, S., Han, D., Rabins, P. V., Steinberg, M., Tschanz, J. T., y Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *American Journal of Psychiatry*, 172(5), 460-465.



- 
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., y Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228.
- Petersen, I. T., Bates, J. E., y Staples, A. D. (2015). The role of language ability and self-regulation in the development of inattentive–hyperactive behavior problems. *Development and psychopathology*, 27(1), 221-237.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ...Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308.
- Petrof, I., Viaene, A. N., y Sherman, S. M. (2015). Properties of the primary somatosensory cortex projection to the primary motor cortex in the mouse. *Journal of neurophysiology*, 113(7), 2400-2407.
- Petrovic, P., Ekman, C. J., Klahr, J., Tigerström, L., Rydén, G., Johansson, A. G., ...Landén, M. (2015). Significant grey matter changes in a region of the orbitofrontal cortex in healthy participants predicts emotional dysregulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, 72(9), 117-123.
- Phelps, E. A., Lempert, K. M., y Sokol, P. (2014). Emotion and decision making: multiple modulatory neural circuits. *Annual review of neuroscience*, 37(3), 263-287.
- Philippi, N., Botzung, A., Noblet, V., Rousseau, F., Després, O., Cretin, B., ...Manning, L. (2015). Impaired emotional autobiographical memory associated with right amygdalar-

- hippocampal atrophy in Alzheimer's disease patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(21), 55-59. doi: 10.3389/fnagi.2015.00021.
- Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Micheletti, N., Macone, S., Scarponi, L., Arcelli, P., ...Luzzi, S. (2015). Impairment of homonymous processing in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, 36(8), 1331-1336.
- Pillai, J. A., Bonner-Jackson, A., Walker, E., Mourany, L., y Cummings, J. L. (2014). Higher Working Memory Predicts Slower Functional Decline in Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 38(3-4), 224-233.
- Pillai, J., Butler, S., Bonner-Jackson, A., y Leverenz, J. (2015). Clinical, neuropsychological and neuropathology characteristics of mixed dementia among subjects with autopsy confirmed concomitant Alzheimer's pathology (P2.175). *Neurology*, 84(14), 164-175.
- Pitlers, M., Reing, L., Lascapate, N., y Junter, C. (2014). Inhibitory control in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 14(2), 182-187.
- Pivtoraiko, V. N., Abrahamson, E. E., Leurgans, S. E., DeKosky, S. T., Mufson, E. J., y Ikonomic, M. D. (2015). Cortical pyroglutamate amyloid- $\beta$  levels and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(1), 12-19.
- Plakke, B., y Romanski, L. M. (2014). Auditory connections and functions of prefrontal cortex. *Frontiers in Neuroscience*, 8(199) 72-76. doi: 10.3389/fnins.2014.00199.
- Pooler, A. M., Polydoro, M., Maury, E. A., Nicholls, S. B., Reddy, S. M., Wegmann, S., ...Hyman, B. T. (2015). Amyloid accelerates tau propagation and toxicity in a model of early Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica communications*, 3(1), 14-19.

- 
- Popp, J., Wolfsgruber, S., Heuser, I., Peters, O., Hüll, M., Schröder, J., ...Jessen, F. (2015). Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. *Neurobiology of aging*, *36*(2), 601-607.
- Poppa, T., y Bechara, A. (2015). A Neural Perspective of Immoral Behavior and Psychopathy. *American Journal of Bioethics Neuroscience*, *6*(3), 15-24.
- Porter, V. R., Buxton, W. G., Fairbanks, L. A., Strickland, T., O'Connor, S. M., Rosenberg-Thompson, S., y Cummings, J. L. (2014). Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *15*(2), 180-186.
- Postraca, P., Guald, M., Tell, G., Jarge, K., y Grafman, J. (2015). Neural correlates of imaginal aggressive. *American Journal of Psychiatry*, *78*(8), 175-179.
- Potenza, M. N., Leung, H. C., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., ...Gore, J. C. (2014). An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1990-1994.
- Premkumar, P., Fannon, D., Sapara, A., Peters, E. R., Anilkumar, A. P., Simmons, A., ...Kumari, V. (2015). Orbitofrontal cortex, emotional decision-making and response to cognitive behavioural therapy for psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *231*(3), 298-307.
- Price, A. R., Bonner, M. F., Peelle, J. E., y Grossman, M. (2015). Converging evidence for the neuroanatomic basis of combinatorial semantics in the angular gyrus. *The Journal of Neuroscience*, *35*(7), 3276-3284.

- 
- Prudente, C. N., Stilla, R., Buetefisch, C. M., Singh, S., Hess, E. J., Hu, X., ...Jinnah, H. A. (2015). Neural Substrates for Head Movements in Humans: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 35(24), 9163-9172.
- Qi, R., Luo, Y., Wei, G., Nussinov, R., y Ma, B. (2015). A $\beta$  "Stretching-and-Packing" Cross-Seeding Mechanism Can Trigger Tau Protein Aggregation. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 6(5), 3276-3282.
- Qian, S., Zhang, Z., Li, B., y Sun, G. (2014). Functional-structural degeneration in dorsal and ventral attention systems for Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment. *Brain imaging and behavior*, 7(2), 1-11.
- Qiao, F., Gao, X. P., Yuan, L., Cai, H. Y., y Qi, J. S. (2014). Apolipoprotein E4 Impairs in vivo Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity by Reducing the Phosphorylation of CaMKII $\alpha$  and CREB. *Journal of Alzheimer's disease*, 41(4), 1165-1176.
- Quaranta, D., Gabriella Vita, M., Spinelli, P., Scaricamazza, E., Castelli, D., Lacidogna, G., ...Marra, C. (2014). Does Semantic Memory Impairment in Amnesic MCI with Hippocampal Atrophy Conform to a Distinctive Pattern of Progression?. *Current Alzheimer Research*, 11(4), 399-407.
- Quaranta, D., Vita, M. G., Bizzarro, A., Masullo, C., Piccininni, C., Gainotti, G. ...Marra, C. (2015). Cognitive and Behavioral Determinants of Psychotic Symptoms in Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(3-4), 194-206.
- Quinette, P., Constans, J. M., Hainselin, M., Desgranges, B., Eustache, F., y Viader, F. (2015). Hippocampal modifications in transient global amnesia. *Revue neurologique*, 171(3), 282-288.

- 
- Rabin, L. A., Chi, S. Y., Wang, C., Fogel, J., Kann, S. J., y Aronov, A. (2014). Prospective memory on a novel clinical task in older adults with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Neuropsychological rehabilitation*, 24(6), 868-893.
- Rabitler, R., Alpon, M., y Suryan, J. (2015). Mental inflexibility in Alzheimer's disease. *Neurology*, 21(3), 610-615.
- Radomski, A. D., Power, C., Purdon, S. E., Emery, D. J., Blevins, G., Warren, K. G., y Fujiwara, E. (2015). Decision-making under explicit risk is impaired in multiple sclerosis: relationships with ventricular width and disease disability. *Neurology*, 15(1), 61-66.
- Raffin, E., Pellegrino, G., Di Lazzaro, V., Thielscher, A., y Siebner, H. R. (2015). Bringing transcranial mapping into shape: Sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area. *NeuroImage*, 120(3), 164-175.
- Ragozzino, M. E. (2014). The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 355-375.
- Rainero, I., Deregibus, M. C., Boschi, S., Rubino, E., Fenoglio, P., Pinessi, L., y Camussi, G. (2015). Tau protein concentrations are significantly increased in CSF extracellular vesicles of patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease (P5.029). *Neurology*, 84(14), 520-529.
- Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., y Fabrigoule, C. (2014). Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: a study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(6), 513-530.

- 
- Raj, A., LoCastro, E., Kuceyeski, A., Tosun, D., Relkin, N., Weiner, M., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2015). Network diffusion model of progression predicts longitudinal patterns of atrophy and metabolism in Alzheimer's disease. *Cell reports*, 10(3), 359-369.
- Rajan, K. B., Wilson, R. S., Weuve, J., Barnes, L. L., y Evans, D. A. (2015). Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology*, 85(10), 898-904.
- Rami, L., Molinuevo, J.L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B. y Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(4), 294-304.
- Ramírez, J., McNeely, A. A., Scott, C. J., Stuss, D. T., y Black, S. E. (2014). Subcortical hyperintensity volumetrics in Alzheimer's disease and normal elderly in the Sunnybrook Dementia Study: correlations with atrophy, executive function, mental processing speed, and verbal memory. *Alzheimer's research & therapy*, 6(4), 49-55.
- Ramírez, M. J., Lai, M. K., Tordera, R. M., y Francis, P. T. (2014). Serotonergic therapies for cognitive symptoms in Alzheimer's disease: rationale and current status. *Drugs*, 74(7), 729-736.
- Rao, A., Khan, A., Singh, K., Anderson, D. L., y Malone, M. L. (2015). Neurosyphilis: An Uncommon Cause of Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(8), 1710-1712.
- Rascovsky, K., Moran, E., Baehr, L., Irwin, D., McMillan, C., y Grossman, M. (2015). Utility and Neuroanatomical Correlates of the FTLN-NACC Neuropsychology Module in the

- 
- Differential Diagnosis of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease (P1.220). *Neurology*, 84(14), 220-227.
- Rázuri, J. G., Larsson, A., Rahmani, R., Sundgren, D., Bonet, I., y Moran, A. (2015). Recognition of emotions by the emotional feedback through behavioral human poses. *International Journal of Computer Science Issues*, 12(1), 7-13.
- Ready, R. E., Ott, B. R., Grace, J., y Cahn-Weiner, D. A. (2014). Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, 11(2), 222-228.
- Rebetez, M. M., Rochat, L., Billieux, J., Gay, P., y Van der Linden, M. (2015). Do emotional stimuli interfere with two distinct components of inhibition?. *Cognition and Emotion*, 29(3), 559-567.
- Redcay, E., y Carlson, T. A. (2015). Rapid neural discrimination of communicative gestures. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(4), 545-551.
- Redick, T. S., Broadway, J. M., Meier, M. E., Kuriakose, P. S., Unsworth, N., Kane, M. J., y Engle, R. W. (2015). Measuring working memory capacity with automated complex span tasks. *European Journal of Psychological Assessment*, 28(3), 164-171.
- Reed, C., Belger, M., Vellas, B., Andrews, J. S., Argimon, J. M., Bruno, G., ...Haro, J. M. (2015). Identifying factors of activities of daily living important for cost and caregiver outcomes in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 2(4), 1-13.
- Reid, A. T., y Evans, A. C. (2013). Structural networks in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*, 23(1), 63-77.
- Reisberg, B. (1998) Functional Assessment Staging. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(3), 653-659.

- Reisberg, B., Ferris, S., De León, M. y Crok, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(62):1136-1139.
- Reitz, C. y Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640-651.
- Reitz, C., y Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640-651.
- Rémy, F., Vayssière, N., Saint-Aubert, L., Barbeau, E. y Pariente, J. (2015). White matter disruption at the prodromal stage of Alzheimer's disease: Relationships with hippocampal atrophy and episodic memory performance. *NeuroImage: Clinical*, 7(1), 482-492.
- Restrepo, C., Restrepo, G., Bayona, H., Urrego, R., Oleas, S., Restrepo, U., ...Restrepo, M. (2008). *Psiquiatría Clínica*. Bogotá, Colombia: Médica Panamericana.
- Reverberi, C., Cherubini, P., Baldinelli, S., y Luzzi, S. (2014). Semantic fluency: Cognitive basis and diagnostic performance in focal dementias and Alzheimer's disease. *Cortex*, 54(4), 150-164.
- Reyna, V. F., Wilhelms, E. A., McCormick, M. J., y Weldon, R. B. (2015). Development of Risky Decision Making: Fuzzy-Trace Theory and Neurobiological Perspectives. *Child development perspectives*, 9(2), 122-127.
- Rhin, H., Fujita, R., Qiang, L., Chen, R., Lee, J. H., y Abeliovich, A. (2015). Retraction: Integrative genomics identifies APOE [epsi] 4 effectors in Alzheimer's disease. *Nature*, 523(626), 45-50. doi:10.1038/nature12415.



- 
- Rice, K., y Redcay, E. (2015). Spontaneous mentalizing captures variability in the cortical thickness of social brain regions. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(3), 327-334.
- Richmond, B. J. (2015). An Interaction Between Orbitofrontal and Rhinal Cortices Contributing to Reward Seeking Behavior. *Advances in Cognitive Neurodynamics*, *14*(4), 89-92.
- Richoz, A. R., Jack, R. E., Garrod, O. G., Schyns, P. G., y Caldara, R. (2015). Reconstructing dynamic mental models of facial expressions in prosopagnosia reveals distinct representations for identity and expression. *Cortex*, *65*(1), 50-64.
- Rike, P. O., Johansen, H. J., Ulleberg, P., Lundqvist, A., y Schanke, A. K. (2015). Exploring associations between self-reported executive functions, impulsive personality traits, driving self-efficacy, and functional abilities in driver behaviour after brain injury. *Transportation research part F: traffic psychology and behaviour*, *29*(2), 34-47.
- Riley, D. O., Robbins, C. A., Cantu, R. C., y Stern, R. A. (2015). Chronic traumatic encephalopathy: contributions from the Boston University Center for the Study of Traumatic Encephalopathy. *Brain injury*, *29*(2), 154-163.
- Rinehardt, E., Eichstaedt, K., Schinka, J. A., Loewenstein, D. A., Mattingly, M., Fils, J., ...Schoenberg, M. R. (2014). Verbal fluency patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *38*(1-2), 1-9.
- Ritchie, M., y Yeap, B. B. (2015). Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults. *Maturitas*, *81*(2), 266-275.
- Ritter, K., Schumacher, J., Weygandt, M., Buchert, R., Allefeld, C., Haynes, J. D., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Multimodal prediction of

- conversion to Alzheimer based on incomplete biomarkers. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(2), 206-215.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., y Fogassi, L. (2015). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research*, 3(2), 131-141.
- Roberts, R. O., Cha, R. H., Mielke, M. M., Geda, Y. E., Boeve, B. F., Machulda, M. M., ...Petersen, R. C. (2015). Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. *Neurology*, 84(18), 1854-1861.
- Robinson, G. A., Biggs, V., y Walker, D. G. (2015). Cognitive Screening in Brain Tumors: Short but Sensitive Enough? *Frontiers in Oncology*, 5(60), 38-42. doi: 10.3389/fonc.2015.00060
- Robinson, S. M., Canavan, M., y O'Keefe, S. T. (2014). Preferences of older people for early diagnosis and disclosure of Alzheimer's disease (AD) before and after considering potential risks and benefits. *Archives of gerontology and geriatrics*, 59(3), 607-612.
- Rochat, L., Billieux, J., Van der Linden, A. C. J., Annoni, J. M., Zekry, D., Gold, G., y Van der Linden, M. (2014). A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: Cognitive correlates. *Cortex*, 49(1), 90-100.
- Rockenstein, E., Desplats, P., Ubhi, K., Mante, M., Florio, J., Adame, A., ...Masliah, E. (2015). Neuro-peptide treatment with Cerebrolysin improves the survival of neural stem cell grafts in an APP transgenic model of Alzheimer disease. *Stem Cell Research*, 15(1), 54-67.
- Rodger, H., Vizioli, L., Ouyang, X., y Caldara, R. (2015). Mapping the development of facial expression recognition. *Developmental Science*, 18(5), 35-41.

- Rodríguez H.C., Tan, E. S., y Verlegh, P. W. (2015). The social sharing of emotion (SSE) in online social networks. *Computers in Human Behavior*, 52(3), 364-372.
- Rodríguez, J., Do-Monte, F., Tanimura, Y., Quirk, G. y Haber, S. (2015). Enhancement of Fear Extinction with Deep Brain Stimulation: Evidence for Medial Orbitofrontal Involvement. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1726-1733.
- Rodríguez, M., Montoro, N., García, T., Arnedo, L., y Funes, M. (2015). Preliminary cognitive scale of basic and instrumental activities of daily living for dementia and mild cognitive impairment. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 8(3), 1-15.
- Rodríguez, R. J., Tomé, A. R., y Cunha, R. A. (2015). ATP as a multi-target danger signal in the brain. *Frontiers in Neuroscience*, 9(148), 22-27. doi: 10.3389/fnins.2015.00148.
- Rodríguez-Bailón, M., Montoro-Membila, N., García-Morán, T., Arnedo-Montoro, M. L., y Funes Molina, M. J. (2015). Preliminary cognitive scale of basic and instrumental activities of daily living for dementia and mild cognitive impairment. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(4), 339-353.
- Roelofs, T. S., Luijckx, K. G., y Embregts, P. J. (2015). Intimacy and sexuality of nursing home residents with dementia: a systematic review. *International Psychogeriatrics*, 27(3), 367-384.
- Roessler, J., y Perner, J. (2015). Pro-social cognition: helping, practical reasons, and 'theory of mind'. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, 4(7), 1-13.
- Rogalsky, C., Vidal, C., Li, X., y Damasio, H. (2014). Risky decision-making in older adults without cognitive deficits: An fMRI study of VMPFC using the Iowa Gambling Task. *Social neuroscience*, 7(2), 178-190.

- Rohrer, J. D., Nicholas, J. M., Cash, D. M., van Swieten, J., Dopper, E., Jiskoot, L., ...Sorbi, S. (2015). Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*, *14*(3), 253-262.
- Rolls, E. T., Joliot, M., y Tzourio-Mazoyer, N. (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *NeuroImage*, *122*(5), 1-5.
- Rolls, E.T. (2011). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral cortex*, *10*(3), 284-294.
- Romero, F., Domínguez, R., Barahona, R. y Rodríguez, O. (2015). Demencias. *Medicine*, *11*(72), 4297-4305.
- Rosell, D. R., y Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, *20*(03), 254-279.
- Rosen, H. J., Alcantar, O., Zakrzewski, J., Shimamura, A. P., Neuhaus, J., y Miller, B. L. (2014). Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *28*(3), 436-443.
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., y Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits?. *Molecular aspects of medicine*, *6*(7), 32-37.
- Ross, S. J., Graham, N., Stuart-Green, L., Prins, M., Xuereb, J., Patterson, K., y Hodges, J. R. (1996). Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *61*(4), 388-395.

- 
- Rotomskis, A., Margevičiūtė, R., Germanavičius, A., Kaubrys, G., Budrys, V., y Bagdonas, A. (2015). Differential diagnosis of depression and Alzheimer's disease with the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *BMC neurology*, 15(1), 57-63.
- Roy, C., Blais, C., Fiset, D., Rainville, P., y Gosselin, F. (2015). Efficient information for recognizing pain in facial expressions. *European Journal of Pain*, 19(6), 852-860.
- Roy, K., Pepin, L. C., Philiossaint, M., Lorius, N., Becker, J. A., Locascio, J. J., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Regional fluorodeoxyglucose metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of Alzheimer's disease*, 42(1), 291-296.
- Rubinstein, W., Martínez-Cuitiño, M. y Grasso, L. (2014). Demencia semántica y demencia tipo Alzheimer ¿Igual rendimiento en tareas semánticas?. *Revista CES Psicología*, 7(1), 1-15.
- Rueda, P., Fernández, P., y Baron, S. (2015). Dissociation between cognitive and affective empathy in youth with Asperger Syndrome. *European Journal of Developmental Psychology*, 12(1), 85-98.
- Rushworth, M., Behrens, T., Rudebeck, P. y Walton, M., (2014). Contrasting roles for cingulated and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 168-176.
- Ryan, T. M., Kirby, N., Mertens, H. D., Roberts, B., Barnham, K. J., Cappai, R., ...Curtain, C. C. (2015). Small angle X-ray scattering analysis of Cu 2+-induced oligomers of the Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptide. *Metallomics*, 7(3), 536-543.

- 
- Rygula, R., Szczech, E., Kregiel, J., Golebiowska, J., Kubik, J., y Popik, P. (2015). Cognitive judgment bias in the psychostimulant-induced model of mania in rats. *Psychopharmacology*, 232(3), 651-660.
- Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., ...Florbetaben Phase 3 Study Group. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study. *Alzheimer's and Dementia*, 11(8), 964-974.
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., y Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*, 10(1), 634-642. doi:10.1038/nrneurol.2014.181.
- Sachs-Ericsson, N., y Blazer, D. G. (2015). The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging & mental health*, 19(1), 2-12.
- Sacuiu, S., Insel, P. S., Mueller, S., Tosun, D., Mattsson, N., Jack, C. R., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Chronic Depressive Symptomatology in Mild Cognitive Impairment is Associated with Frontal Atrophy Rate which Hastens Conversion to Alzheimer Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5(7), 24-29.
- Saito, S., Yamamoto, Y., y Ihara, M. (2015). Mild cognitive impairment: at the crossroad of neurodegeneration and vascular dysfunction. *Current Alzheimer Research*, 12(6), 507-512.
- Sala-Llonch, R., Lladó, A., Fortea, J., Bosch, B., Antonell, A., Balasa, M., ...Sánchez-Valle, R. (2015). Evolving brain structural changes in PSEN1 mutation carriers. *Neurobiology of aging*, 36(3), 1261-1270.

- Salat, D. H., Tuch, D. S., Van der Kouwe, A. J. W., Greve, D. N., Pappu, V., Lee, S. Y., ...Rosas, H. D. (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 31(2), 244-256.
- Salloway, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., ...Brashear, H. R. (2014). Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 322-333.
- Salmon, D. P., Heindel, W. C., Hamilton, J. M., Filoteo, J. V., Cidambi, V., Hansen, L. A., ...Galasko, D. (2015). Recognition memory span in autopsy-confirmed Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Neuropsychologia*, 75(17), 548-555.
- Salmon, D. P., Thomas, R. G., Pay, M. M., Booth, A., Hofstetter, C. R., Thal, L. J., y Katzman, R. (2002). Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, 59(7), 1022-1028.
- Salomon-Zimri, S., Liraz, O., y Michaelson, D. M. (2015). Behavioral testing affects the phenotypic expression of APOE  $\epsilon$ 3 and APOE  $\epsilon$ 4 in targeted replacement mice and reduces the differences between them. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(2), 127-135.
- Sampson, E. L., White, N., Lord, K., Leurent, B., Vickerstaff, V., Scott, S., y Jones, L. (2015). Pain, agitation, and behavioural problems in people with dementia admitted to general hospital wards: a longitudinal cohort study. *Pain*, 156(4), 675-679.
- Sánchez Benítez, M. E., y Guevara de León, T. (2015). Síndrome demencial en adultos mayores. *Medicentro Electrónica*, 19(3), 174-177.

- Sánchez, J. P., de la Casa Fages, B., Chicote, A. C., y Pérez, F. G. (2015). Demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y otras demencias. *Medicine*, *11*(72), 4323-4333.
- Sandi, C., y Haller, J. (2015). Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(5), 290-304.
- Sandoz, M., Démonet, J. F., y Fossard, M. (2015). Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia: a systematic review. *Aging & mental health*, *18*(7), 815-827.
- Sanz, A. C., Calvo, M. A., Gento, I. R., Delgado, E. I., Ríos, R. G., Herrero, R. R., ...Tola-Arribas, M. A. (2015). Anosognosia en la enfermedad de Alzheimer: prevalencia, factores asociados e influencia en la evolución de la enfermedad. *Neurología*, *4*(2), 32-36.
- Sarabia, C. M., García, R.B., Navas, M. J., y Ellgring, H. (2015). Emotional processing in patients with mild cognitive impairment: The influence of the valence and intensity of emotional stimuli: The valence and intensity of emotional stimuli influence emotional processing in patients with mild cognitive impairment. *Journal of the neurological sciences*, *357*(1), 222-228.
- Sarabia, C., Navas, M.J., Ellgring, H., y García, B. (2015). Skilful communication: emotional facial expressions recognition in very old adults. *International journal of nursing studies*, *117*(52), 284-289.
- Satish, P., Muralikrishnan, K., y Balasubramanian, K. (2015). Heart rate variability changes during stroop color and word test among genders. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, *59*(1), 9-15.



- 
- Sava, A. A., Paquet, C., Krolak-Salmon, P., Dumurgier, J., Hugon, J., y Chainay, H. (2015). Emotional memory enhancement in respect of positive visual stimuli in Alzheimer's disease emerges after rich and deep encoding. *Cortex*, 65(4), 89-101.
- Savva G, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, y Brayne C. (2014). Age, neuropathology and dementia. *New England Journal of Medicine*, 360(22), 2302-2309.
- Schaafsma, S. M., Pfaff, D. W., Spunt, R. P., y Adolphs, R. (2015). Deconstructing and reconstructing theory of mind. *Trends in cognitive sciences*, 19(2), 65-72.
- Scheff, S. W., y Price, D. A. (2003). Synaptic pathology in Alzheimer's disease: a review of ultrastructural studies. *Neurobiology of aging*, 24(8), 1029-1046.
- Scheff, S. W., Price, D. A., Ansari, M. A., Roberts, K. N., Schmitt, F. A., Ikonovic, M. D., y Mufson, E. J. (2015). Synaptic change in the posterior cingulate gyrus in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 43(3), 1073-1090.
- Scherder, E. J., Plooij, B., Achterberg, W. P., Pieper, M., Wiegersma, M., Lobbezoo, F., y Oosterman, J. M. (2015). Chronic Pain in "Probable" Vascular Dementia: Preliminary Findings. *Pain Medicine*, 16(3), 442-450.
- Schiebener, J., y Brand, M. (2015). Self-reported strategies in decisions under risk: role of feedback, reasoning abilities, executive functions, short-term-memory, and working memory. *Cognitive processing*, 4(3), 1-16.
- Schiebener, J., Schulte, F. P., Hofmann, J., y Brand, M. (2014). A Versatile Task for Assessing Decision-Making Abilities: The Truck Dispatcher Framework. *Applied Neuropsychology: Adult*, 21(4), 241-259.

- Schikowski, T., Vossoughi, M., Vierkötter, A., Schulte, T., Teichert, T., Sugiri, D., ...Luckhaus, C. (2015). Association of air pollution with cognitive functions and its modification by APOE gene variants in elderly women. *Environmental research*, *142*(1), 10-16.
- Schirinzi, T., Sancesario, G. M., Ialongo, C., Imbriani, P., Madeo, G., Toniolo, S., ...Pisani, A. (2015). A Clinical and Biochemical Analysis in the Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in neurology*, *6*(86), doi: 10.3389/fneur.2015.00086.
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Juckel, G., Schultz, T., Tegenthoff, M., ...Brüne, M. (2015). Shared and nonshared neural networks of cognitive and affective theory-of-mind: A neuroimaging study using cartoon picture stories. *Human brain mapping*, *36*(1), 29-39.
- Schlegel, K., y Scherer, K. R. (2015). Introducing a short version of the Geneva Emotion Recognition Test (GERT-S): Psychometric properties and construct validation. *Behavior research methods*, *114*(52), 1-10.
- Schmeichel, B. J., y Tang, D. (2015). Individual Differences in Executive Functioning and Their Relationship to Emotional Processes and Responses. *Current Directions in Psychological Science*, *24*(2), 93-98.
- Schmitz, M., Hermann, P., Oikonomou, P., Stoeck, K., Ebert, E., Poliakova, T., ...Zerr, I. (2015). Cytokine profiles and the role of cellular prion protein in patients with vascular dementia and vascular encephalopathy. *Neurobiology of aging*, *36*(9), 2597-2606.
- Schott, J. M., y Petersen, R. C. (2015). New criteria for Alzheimer's disease: which, when and why?. *Brain*, *138*(5), 1134-1137.

- 
- Schroeter, M. L., Tiepolt, S., Marschhauser, A., Thöne-Otto, A., Hoffmann, K. T., Barthel, H., ...Sabri, O. (2015). Dissociation of amyloid biomarkers in PET and CSF in Alzheimer's disease: a case report. *BMC neurology*, *15*(1), 152-155.
- Schulz, J. B., y Deuschl, G. (2015). Influence of lifestyle on neurodegenerative diseases. *Der Nervenarzt*, *86*(8), 954-959. doi: 10.1007/s00115-014-4252-y.
- Schurz, M., Kronbichler, M., Weissengruber, S., Surtees, A., Samson, D., y Perner, J. (2015). Clarifying the role of theory of mind areas during visual perspective taking: Issues of spontaneity and domain-specificity. *NeuroImage*, *117*(21), 386-396.
- Scrascia, F., Curcio, G., Ursini, F., Trotta, L., Quintiliani, L., Migliore, S., ...Vernieri, F. (2014). Relationship among diffusion tensor imaging, EEG activity, and cognitive status in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, *38*(4), 939-950.
- Seidl, J. N. T., y Massman, P. J. (2015). Cognitive and Functional Correlates of NPI-Q Scores and Symptom Clusters in Mildly Demented Alzheimer Patients. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *6*(2), 72-76.
- Seifan, A., Marder, K. S., Mez, J., Noble, J. M., Cortes, E. P., Vonsattel, J. P., y Honig, L. S. (2015). Hippocampal Laminar Distribution of Tau Relates to Alzheimer's Disease and Age of Onset. *Journal of Alzheimer's disease*, *43*(1), 315-319.
- Sendín, M. C., Merino, E. N., Olazarán, J. (2015). Diagnóstico diferencial etiopatogénico de las demencias: enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, *11*(72), 4340-4344.
- Sepulcre, J., Johnson, K. A., y Sperling, R. (2014). Tau and AB deposits relate to distinctive functional connectivity disruptions in the elderly brain. *Alzheimer's and Dementia*, *10*(4), 159-164.

- 
- Serino, S., y Riva, G. (2014). What is the role of spatial processing in the decline of episodic memory in Alzheimer's disease? The "mental frame syncing" hypothesis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(33), 141-147. doi: 10.3389/fnagi.2014.00033.
- Serino, S., Cipresso, P., Morganti, F., y Riva, G. (2014). The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing research reviews*, 16(4), 32-44.
- Serino, S., Morganti, F., Di Stefano, F., y Riva, G. (2015). Detecting early egocentric and allocentric impairments deficits in Alzheimer's Disease: an experimental study with virtual reality. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(88), 214-219. doi: 10.3389/fnagi.2015.00088.
- Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Spanò, B., Marra, C., Castelli, D., ...Bozzali, M. (2014). Constructional apraxia as a distinctive cognitive and structural brain feature of pre-senile Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 38(8), 391-402.
- Serra, L., Musicco, M., Cercignani, M., Torso, M., Spanò, B., Mastropasqua, C., ...Bozzali, M. (2015). Cognitive reserve and the risk for Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Neurobiology of aging*, 36(2), 592-600.
- Serrano, C. M., Taragano, F., Allegri, R. F., Krupitzki, H., Martelli, M., Feldman, M., ...Tamaroff, L. (2014). Factores predictores de conversión en deterioro cognitivo leve. *Revista Neurológica Argentina*, 32(2), 75-93.
- Shamay-Tsoory, S. G., y Aharon-Peretz, J. (2014). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054-3067.

- 
- Shamay-Tsoory, S., Harari, H., Szepsenwol, O., y Levkovitz, Y. (2014). Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(1), 59-67.
- Sharan, T., y Good, D. (2014). Personality and empathic differences in individuals with and without mild head injury (MHI). *Brain injury*, 28(6), 824-829.
- Sharp, C., y Vanwoerden, S. (2014). Social cognition: Empirical contribution: The developmental building blocks of psychopathic traits: Revisiting the role of theory of mind. *Journal of personality disorders*, 28(1), 78-95.
- Shea, Y. F., Ha, J., y Chu, L. W. (2015). Comparisons of clinical symptoms in biomarker-confirmed Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia patients in a local memory clinic. *Psychogeriatrics*, 2(1), 6-10.
- Shell, L. (2015). The picture of happiness in Alzheimer's disease: Living a life congruent with personal values. *Geriatric Nursing*, 36(2), 26-32.
- Shenal, B. V., Jackson, M. D., Crucian, G. P., y Heilman, K. M. (2014). Finger agnosia in Alzheimer disease. *Cognitive and behavioral neurology*, 19(4), 202-203.
- Shi, L., Zhao, L., Wong, A., Wang, D., y Mok, V. (2015). Mapping the Relationship of Contributing Factors for Preclinical Alzheimer's Disease. *Scientific reports*, 5(11), 45-51. doi: 10.1038/srep11259.
- Shi, Z., Wang, Y., Liu, S., Liu, M., Zhou, Y., Wang, J., ...Ji, Y. (2015). Clinical and Neuroimaging Characterization of Chinese Dementia Patients with PSEN1 and PSEN2 Mutations. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(1-2), 32-40.
- Shih, H. I., Lin, C. C., Tu, Y. F., Chang, C. M., Hsu, H. C., Chi, C. H., y Kao, C. H. (2015). An Increased Risk of Reversible Dementia May Occur After Zolpidem Derivative Use in

- the Elderly Population: A Population-Based Case-Control Study. *Medicine*, 94(17), 809-815.
- Shimizu, S., Hirao, K., Kanetaka, H., Namioka, N., Hatanaka, H., Hirose, D., ...Hanyu, H. (2015). Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 5(14), 1-9.
- Shrestha, R., Wuerz, T., y Appleby, B. S. (2015). Rapidly Progressive Young-Onset Dementias: Neuropsychiatric Aspects. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(2), 221-232.
- Sierra, R. O., Nítola, L. P., Duran, J. M., Prieto, D. R., León, L. A., y Cardenas, F. P. (2015). Medial orbitofrontal cortex lesion prevents facilitatory effects of d-cycloserine during fear extinction. *Behavioural brain research*, 12(3), 58-64.
- Silagi, M. L., Bertolucci, P. H., y Ortiz, K. Z. (2015). Naming ability in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: what changes occur with the evolution of the disease?. *Clinics*, 70(6), 423-428.
- Silbersweig, D., Clarkin, J. F., Goldstein, M., Kernberg, O. F., Tuescher, O., Levy, K. N., ...Stern, E. (2014). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Journal of Lifelong Learning in Psychiatry*, 8(2), 250-260.
- Simard, M., van Reekum, R., y Cohen, T. (2015). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(4), 425-450.

- Simieli, L., Barbieri, F. A., Orcioli-Silva, D., Lirani-Silva, E., Stella, F., y Gobbi, L. T. (2015). Obstacle Crossing with Dual Tasking is a Danger for Individuals with Alzheimer's Disease and for Healthy Older People. *Journal of Alzheimer's disease*, 43(2), 435-441.
- Simpson, J. E., Ince, P. G., Matthews, F. E., Shaw, P. J., Heath, P. R., Brayne, C., ...Wharton, S. B. (2015). A neuronal DNA damage response is detected at the earliest stages of Alzheimer's neuropathology and correlates with cognitive impairment in the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study ageing brain cohort. *Neuropathology and applied neurobiology*, 41(4), 483-496.
- Sindi, S., Mangialasche, F. y Kivipelto, M. (2015). Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. *F1000Prime Reports*, 7(2), 50-55.
- Sinuff, T., Dodek, P., You, J. J., Barwich, D., Tayler, C., Downar, J., ...Heyland, D. K. (2015). Improving End-of-Life Communication and Decision Making: The Development of Conceptual Framework and Quality Indicators. *Journal of pain and symptom management*, 49(6), 1070-1080.
- Sinz, H., Zamarian, L., Benke, T., Wenning, G. K., y Delazer, M. (2014). Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(7), 2043-2055.
- Sitek, E. J., Barczak, A., y Harciarek, M. (2015). Neuropsychological Assessment and Differential Diagnosis in Young-Onset Dementias. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(2), 265-279.
- Skillbäck, T., Farahmand, B. Y., Rosén, C., Mattsson, N., Nägga, K., Kilander, L., ...Zetterberg, H. (2015). Cerebrospinal fluid tau and amyloid- $\beta$ 1-42 in patients with dementia. *Brain*, 138(8), 113-119. doi: 10.1093/brain/awv181.

- Skillbäck, T., Farahmand, B. Y., Rosén, C., Mattsson, N., Nägga, K., Kilander, L., ...Zetterberg, H. (2015). Cerebrospinal fluid tau and amyloid- $\beta$ 1-42 in patients with dementia. *Brain*, 138(9), 2716-2731.
- Skorga, P., y Young, C. F. (2015). Mini-Mental State Examination for the Detection of Alzheimer Disease and Other Dementias in People With Mild Cognitive Impairment. *Clinical Nurse Specialist*, 29(5), 265-267.
- Sladky, R., Höflich, A., Küblböck, M., Kraus, C., Baldinger, P., Moser, E., ...Windischberger, C. (2015). Disrupted effective connectivity between the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder during emotion discrimination revealed by dynamic causal modeling for fMRI. *Cerebral Cortex*, 25(4), 895-903.
- Smid, J., y Adoni, T. (2015). Behind the faces: Alzheimer's disease and emotional blindness. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(5), 381-382.
- Smits, L. L., Flapper, M., Sistermans, N., Pijnenburg, Y. A., Scheltens, P., y van der Flier, W. M. (2014). Apraxia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: validity and reliability of the van heugten test for apraxia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 38(1-2), 55-64.
- Smolker, H. R., Depue, B. E., Reineberg, A. E., Orr, J. M., y Banich, M. T. (2014). Individual differences in regional prefrontal gray matter morphometry and fractional anisotropy are associated with different constructs of executive function. *Brain Structure and Function*, 220(3), 1291-1306.
- Snell, R. S. (2008). *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.



- Sobol, N. A., Hoffmann, K., Vogel, A., Lolk, A., Gottrup, H., Høgh, P., ...Beyer, N. (2015). Associations between physical function, dual-task performance and cognition in patients with mild Alzheimer's disease. *Aging & mental health*, 5(3), 1-8.
- Sobral, M., Pestana, M. y Paúl, C. (2015). Cognitive reserve and the severity of Alzheimer's disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 73(6), 480-486.
- Soriano, M. T., Traba, M. B., Vilar, A. A., y Kahn, D. A. (2015). A Case With Reversible Neurotoxicity After 2 Years of Dementia Secondary to Maintenance Lithium Treatment. *Journal of Psychiatric Practice*, 21(2), 154-159.
- Sotiropoulos, I., Silva, J., Kimura, T., Rodrigues, A. J., Costa, P., Almeida, O. F., ...Takashima, A. (2015). Female hippocampus vulnerability to environmental stress, a precipitating factor in tau aggregation pathology. *Journal of Alzheimer's disease*, 43(3), 763-774.
- Sousa, A., Gomar, J. J., Goldberg, T. E., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Neural and behavioral substrates of disorientation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(1), 37-45.
- Sousa, M., Pereira, A., Costa, R., y Rami, L. (2015). Initial phase of adaptation of Memory Alteration Test (T@M) in a Portuguese sample. *Archives of gerontology and geriatrics*, 61(1), 103-108.
- Spalletta, G., Long, J. D., Robinson, R. G., Trequattrini, A., Pizzoli, S., Caltagirone, C., y Orfei, M. D. (2015). Longitudinal Neuropsychiatric Predictors of Death in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 112(27), 80-84.
- Spears, W., Furgerson, M., Sweetnam, J. M., Evans, P., Gearing, M., Fechtner, M., y Furukawa, R. (2014). Hirano bodies differentially modulate cell death induced by tau

- and the amyloid precursor protein intracellular domain. *BMC neuroscience*, 15(1), 74-78.
- Speer, P., Wersching, H., Bruchmann, S., Bracht, D., Stehling, C., Thielsch, M., ...Lohmann, H. (2014). Age-and gender-adjusted normative data for the German version of Rey's Auditory Verbal Learning Test from healthy subjects aged between 50 and 70 years. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(1), 32-42.
- Spencer, E., Ferguson, A., Craig, H., Colyvas, K., Hankey, G. J., y Flicker, L. (2015). Propositional idea density in older men's written language: Findings from the HIMS study using computerised analysis. *Clinical linguistics & phonetics*, 29(2), 85-101.
- Spencer, S. S., Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., ...Spencer, D. D. (2015). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *The Journal of neuroscience*, 11(11), 3656-3666.
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, A., ...Iwatsubo, T. (2014) Towards 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 and Dementia*, 1(7), 280-292.
- Sperling, R., Mormino, E., y Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron*, 84(3), 608-622.
- Spikman, J. M., Timmerman, M. E., Milders, M. V., Veenstra, W. S., y van der Naalt, J. (2014). Social cognition impairments in relation to general cognitive deficits, injury severity, and prefrontal lesions in traumatic brain injury patients. *Journal of neurotrauma*, 29(1), 101-111.

- Spilisbury, A., Miwa, S., Attems, J., y Saretzki, G. (2015). The role of telomerase protein TERT in Alzheimer's Disease and in Tau-related pathology in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 35(4), 1659-1674.
- Spoletini, I., Marra, C., Di Iulio, F., Gianni, W., Sancesario, G., Giubilei, F., ...Spalletta, G. (2008). Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(5), 389-398.
- Squire, L. R., y Wixted, J. T. (2015). Remembering. *Daedalus*, 144(1), 53-66.
- Stalnaker, T. A., Cooch, N. K., y Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature neuroscience*, 18(5), 620-627.
- Stamenova, V., Roy, E. A., y Black, S. E. (2014). A model-based approach to limb apraxia in Alzheimer's disease. *Journal of neuropsychology*, 8(2), 246-268.
- Stanković, M., Nešić, M., Obrenović, J., Stojanović, D., y Milošević, V. (2015). Recognition of facial expressions of emotions in criminal and non-criminal psychopaths: Valence-specific hypothesis. *Personality and Individual Differences*, 82(7), 242-247.
- Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61(3), 64-73.
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., y Robinson, R. G. (2014). The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 162(11), 2086-2093.
- Stein, J., Luppá, M., Kaduszkiewicz, H., Eisele, M., Weyerer, S., Werle, J., ...Maier, W. (2015). Is the Short Form of the Mini-Mental State Examination (MMSE) a Better Screening Instrument for Dementia in Older Primary Care Patients Than the Original MMSE?

- Results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients. *Psychological Assessment*, 27(3), 895-904.
- Steinberg, M., Sheppard, J. M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., Breitner, J. C., y Lyketsos, C. G. (2014). The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: the Cache County Study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 15(3), 340-345.
- Steketee, R. M., Bron, E. E., Meijboom, R., Houston, G. C., Klein, S., Mutsaerts, H. J., ...Smits, M. (2015). Early-stage differentiation between presenile Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI. *European Radiology*, 1-10.
- Stella, F., Forlenza, O. V., Laks, J., Andrade, L. P., Castilho Cação, J., Govone, J. S., ...Lyketsos, C. G. (2015). Caregiver report versus clinician impression: disagreements in rating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease patients. *International journal of geriatric psychiatry*, 8(2), 31-35. doi: 10.1002/gps.4278.
- Stepankova, H., Lukavsky, J., Buschkuehl, M., Kopecek, M., Ripova, D., y Jaeggi, S. M. (2014). The malleability of working memory and visuospatial skills: a randomized controlled study in older adults. *Developmental Psychology*, 50(4), 1049.
- Stetson, C., y Andersen, R. A. (2015). Early Planning Activity in Frontal and Parietal Cortex in a Simplified Task. *Journal of neurophysiology*, 8(2), 32-36.
- Stevens, T., Brevers, D., Chambers, C. D., Lavric, A., McLaren, I. P., Mertens, M., ...Verbruggen, F. (2015). How does response inhibition influence decision making when gambling?. *Journal of Experimental Psychology*, 21(1), 15-20.

- Stinton, C., McKeith, I., Taylor, J. P., Lafortune, L., Mioshi, E., Mak, E., ...O'Brien, J. T. (2015). Pharmacological management of lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *172*(8), 731-742.
- Stoeck, K., Schmitz, M., Ebert, E., Schmidt, C., y Zerr, I. (2014). Immune responses in rapidly progressive dementia: a comparative study of neuroinflammatory markers in Creutzfeldt-Jakob disease, Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*, *11*(1), 1-8.
- Stopford, C. L., Thompson, J. C., Neary, D., Richardson, A. M., y Snowden, J. S. (2015). Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, *48*(4), 429-446.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, *18*(6), 643-646.
- Studer, B., Manes, F., Humphreys, G., Robbins, T. W., y Clark, L. (2015). Risk-sensitive decision-making in patients with posterior parietal and ventromedial prefrontal cortex injury. *Cerebral Cortex*, *25*(1), 1-9.
- Sturm, V. E., Yokoyama, J. S., Eckart, J. A., Zakrzewski, J., Rosen, H. J., Miller, B. L., ...Levenson, R. W. (2015). Damage to left frontal regulatory circuits produces greater positive emotional reactivity in frontotemporal dementia. *Cortex*, *64*(5), 55-67.
- Sturm, V., Hua, A., Lwi, S., Rankin, K., Rosen, H., Miller, B., ...Seeley, W. (2015). Baseline Autonomic Dysfunction Relates to Cognitive Empathy Impairment in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia (P1. 230). *Neurology*, *84*(14), 21-28.

- 
- Sturm, V., Hua, A., Lwi, S., Rankin, K., Rosen, H., Miller, B., ...Seeley, W. (2015). Baseline Autonomic Dysfunction Relates to Cognitive Empathy Impairment in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Neurology*, *84*(14), 222-230.
- Su, T., Schouten, J., Geurtsen, G. J., Wit, F. W., Stolte, I. G., Prins, M., ...AGEhIV Cohort Study Group. (2015). Multivariate normative comparison, a novel method for more reliably detecting cognitive impairment in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *29*(5), 547-557.
- Su, Y., Blazey, T. M., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., Marcus, D. S., Ances, B. M., ...Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2015). Partial volume correction in quantitative amyloid imaging. *NeuroImage*, *107*(7), 55-64.
- Subaieaa, G. M., Ahmedb, A. H., Adwana, L. I., y Zawiaa, N. H. (2015). Reduction of Amyloid- $\beta$  Deposition and Attenuation of Memory Deficits by Tolfenamic Acid. *Journal of Alzheimer's Disease*, *43*(1), 425-433.
- Suddendorf, T., y Butler, D. L. (2014). The nature of visual self-recognition. *Trends in cognitive sciences*, *17*(3), 121-127.
- Sugawara, K., Tanabe, S., Suzuki, T., Saitoh, K., y Higashi, T. (2015). Modification of motor cortex excitability during muscle relaxation in motor learning. *Behavioural brain research*, *296*(8), 78-84.
- Sultzer, D. L., Leskin, L. P., Melrose, R. J., Harwood, D. G., Narvaez, T. A., Ando, T. K., y Mandelkern, M. A. (2014). Neurobiology of delusions, memory, and insight in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(11), 1346-1355.

- 
- Sun, Y., Liu, J. H., Huang, P., Guo, Z. L., y Xu, L. H. (2015). Alterations of tau and VASP during microcystin-LR-induced cytoskeletal reorganization in a human liver cell line. *Environmental toxicology*, *30*(1), 92-100.
- Sundermann, E., Biegon, A., Rubin, L., Lipton, R., Landau, S., y Maki, P. (2015). Sex Differences in the Relationship between Hippocampal Volume and Verbal Memory Performance (P6. 177). *Neurology*, *84*(14), 176-179.
- Suzuki, T., Sugawara, K., Takagi, M., y Higashi, T. (2015). Excitability changes in primary motor cortex just prior to voluntary muscle relaxation. *Journal of neurophysiology*, *113*(1), 110-115.
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., y Cummings, J. L. (2014). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *61*(4), 556-560.
- Taberner, M. E., Rubinstein, W. Y., Cossini, F. C., y Politis, D. G. (2015). Reconocimiento facial de emociones básicas en demencia frontotemporal variante conductual y en enfermedad de Alzheimer. *Neurología Argentina*, *2*(5), 117-122.
- Tak, S. H., y Hong, S. H. (2014). Face-name memory in Alzheimer's disease. *Geriatric Nursing*, *35*(4), 290-294.
- Takahashi, H. K., Kitada, R., Sasaki, A. T., Kawamichi, H., Okazaki, S., Kochiyama, T., y Sadato, N. (2015). Brain networks of affective mentalizing revealed by the tear effect: The integrative role of the medial prefrontal cortex and precuneus. *Neuroscience research*, *2*(5), 92-96. doi:10.1016/j.neures.2015.07.005.
- Tambasco, N., Nigro, P., Romoli, M., Simoni, S., Parnetti, L., y Calabresi, P. (2015). Magnetization transfer MRI in dementia disorders, Huntington's disease and parkinsonism. *Journal of the neurological sciences*, *353*(1), 1-8.

- Tan, L. P. L., Herrmann, N., Mainland, B. J., y Shulman, K. (2015). Can clock drawing differentiate Alzheimer's disease from other dementias?. *International Psychogeriatrics*, 27(10), 1649-1660.
- Tanabe, J., Krmpotich, T., Mikulich, S., Sakai, J., Thompson, L., Reynolds, J., y Banich, M. T. (2015). Decision-making, impulsivity, and drug severity in co-occurring substance dependence and pathological gambling. *Drug & Alcohol Dependence*, 146(13), 115-119.
- Tang, E. Y., Brayne, C., Albanese, E., y Stephan, B. C. (2015). Mild cognitive impairment definitions: more evolution than revolution. *Neurodegenerative disease management*, 5(1), 11-17.
- Tanji, J. (2014). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neuroscience research*, 19(3), 251-268.
- Tateno, A., Sakayori, T., Kawashima, Y., Higuchi, M., Suhara, T., Mizumura, S., ...Okubo, Y. (2015). Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F] florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(5), 505-513.
- Tateno, A., Sakayori, T., Kawashima, Y., Higuchi, M., Suhara, T., Mizumura, S., ...Okubo, Y. (2015). Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F] florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(5), 505-513.



- 
- Tay, L., Lim, W. S., Chan, M., Ali, N., Mahanum, S., Chew, P., ...Chong, M. S. (2015). New DSM-V Neurocognitive Disorders Criteria and Their Impact on Diagnostic Classifications of Mild Cognitive Impairment and Dementia in a Memory Clinic Setting. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(8), 768-779.
- Teich, A. F., Nicholls, R. E., Puzzo, D., Fiorito, J., Purgatorio, R., y Arancio, O. (2015). Synaptic Therapy in Alzheimer's Disease: A CREB-centric Approach. *Neurotherapeutics*, 12(1), 29-41.
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., ...George, M. S. (2015). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 11(4), 426-435.
- Teng, E., Chow, N., Hwang, K. S., Thompson, P. M., Gylys, K. H., Cole, G. M., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Low Plasma ApoE levels are associated with smaller hippocampal size in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(3-4), 154-166.
- Terasawa, K., Misaki, S., Murata, Y., Watanabe, T., y Terasawa, S. (2014). Relevance between Alzheimer's Disease Patients and Normal Subjects Using Go/No-Go Tasks and Alzheimer Assessment Scores. *Journal of Child and Adolescent Behaviour*, 2(162), 1-5.
- Terry, D. P., Sabatinelli, D., Puente, A. N., Lazar, N. A., y Miller, L. S. (2015). A Meta-Analysis of fMRI Activation Differences during Episodic Memory in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neuroimaging*, 25(6), 849-860.
- Thal, D. R., y Fändrich, M. (2015). Protein aggregation in Alzheimer's disease: A $\beta$  and  $\tau$  and their potential roles in the pathogenesis of AD. *Acta neuropathologica*, 129(2), 163-165.

- 
- Thiébaud, F. I., White, S. J., Walsh, A., Klargaard, S. K., Wu, H. C., Rees, G., y Burgess, P. W. (2015). Does Faux Pas Detection in Adult Autism Reflect Differences in Social Cognition or Decision-Making Abilities?. *Journal of autism and developmental disorders*, 114(18), 1-10.
- Thivierge, S., Jean, L., y Simard, M. (2014). A randomized cross-over controlled study on cognitive rehabilitation of instrumental activities of daily living in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1188-1199.
- Thomas, A. C., Brown, R. K., Begum, R., Srinivasan, A., Bohnen, N. I., y Frey, K. A. (2015). Autoimmune Limbic Encephalitis Detected on FDG Brain Scan Performed for the Evaluation of Dementia. *Clinical nuclear medicine*, 40(4), 358-359.
- Thomas, T., Miners, S., y Love, S. (2015). Post-mortem assessment of hypoperfusion of cerebral cortex in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Brain*, 138(4), 1059-1069.
- Tifratene, K., Robert, P., Metelkina, A., Pradier, C., y Dartigues, J. F. (2015). Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology*, 85(4), 331-338.
- Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Långström, B., y Fredrikson, M. (2014). Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1220-1226.
- Timbie, C., y Barbas, H. (2015). Pathways for Emotions: Specializations in the Amygdalar, Mediodorsal Thalamic, and Posterior Orbitofrontal Network. *The Journal of Neuroscience*, 35(34), 976-987.

- Tipping, S. A., y Whiteside, M. (2015). Language Reversion among People with Dementia from Culturally and Linguistically Diverse Backgrounds: The Family Experience. *Australian Social Work*, 68(2), 184-197.
- Tiraboschi, P., Attems, J., Thomas, A., Brown, A., Jaros, E., Lett, D. J., ...McKeith, I. G. (2015). Clinicians' ability to diagnose dementia with Lewy bodies is not affected by  $\beta$ -amyloid load. *Neurology*, 84(5), 496-499.
- Tiraboschi, P., Attems, J., Thomas, A., Brown, A., Jaros, E., Lett, D. J., ...McKeith, I. G. (2015). Clinicians' ability to diagnose dementia with Lewy bodies is not affected by  $\beta$ -amyloid load. *Neurology*, 84(5), 496-499.
- Toledo, A. (2015). Deterioro cognitivo leve: Perfil heterogéneo de la conversión a demencia. *Revista de psicología*, 15(1), 107-115.
- Tom, S. E., Hubbard, R. A., Crane, P. K., Haneuse, S. J., Bowen, J., McCormick, W. C., ...Larson, E. B. (2015). Characterization of Dementia and Alzheimer's Disease in an Older Population: Updated Incidence and Life Expectancy With and Without Dementia. *American journal of public health*, 105(2), 408-413.
- Tomadesso, C., Perrotin, A., Mutlu, J., Mézenge, F., Landeau, B., Egret, S., ...Chételat, G. (2015). Brain structural, functional, and cognitive correlates of recent versus remote autobiographical memories in amnesic Mild Cognitive Impairment. *NeuroImage: Clinical*, 8(3), 473-482.
- Toribio-Díaz, M. E., y Carod-Artal, F. J. (2015). Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Revista de Neurología*, 14(2), 24-30.

- Torres, B., Santos, R. L., Sousa, M. F. B. D., Simões Neto, J. P., Nogueira, M. M., Belfort, T. T., ...Dourado, M. C. (2015). Facial expression recognition in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(5), 383-389.
- Torres, H. M., Sepúlveda, Y. L., Aguilar, J. L. V., y Pérez, R. H. (2015). Factores psicosociales que inciden en la depresión del adulto mayor. *Revista de Ciencias Médicas de La Habana*, 21(1), 65-74.
- Tosun, P. D., Simons, S., Winsky-Sommerer, R., y Abasolo, D. (2015). Non-linear Analysis of the Electroencephalogram in Alzheimer's Disease by Means of Symbolic Sequence Decomposition Method. *International Journal of Applied Mathematics, Electronics and Computers*, 3(1), 14-17.
- Tovar, R.E., López M.C., Becerra L.I., Gómez, S.C., y Roldán, V.E. (2014). Correlación entre funciones ejecutivas y volúmenes cerebrales de pacientes adultos mayores con y sin déficit cognitivo. *Revista de Investigación Médica Sur*, 19(3), 149-55.
- Tracy, J. L., Randles, D., y Steckler, C. M. (2015). The nonverbal communication of emotions. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 3(5), 25-30.
- Tramutola, A., Triplett, J. C., Di Domenico, F., Niedowicz, D. M., Murphy, M. P., Coccia, R., ...Butterfield, D. A. (2015). Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with preclinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD. *Journal of neurochemistry*, 133(5), 739-749.
- Trapp, S., y Bar, M. (2015). Prediction, context, and competition in visual recognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1339(1), 190-198.

- 
- Treeby, M. S., Prado, C., Rice, S. M., y Crowe, S. F. (2015). Shame, guilt, and facial emotion processing: initial evidence for a positive relationship between guilt-proneness and facial emotion recognition ability. *Cognition and emotion*, 3(1), 1-8.
- Trotzke, P., Starcke, K., Pedersen, A., Müller, A., y Brand, M. (2015). Impaired decision making under ambiguity but not under risk in individuals with pathological buying-behavioral and psychophysiological evidence. *Psychiatry research*, 229(1), 551-558.
- Tse, C. S., Chang, J. F., Fung, A. W., Lam, L. C., Hau, K. T., Leung, G. T., y Balota, D. A. (2015). The utility of a non-verbal prospective memory measure as a sensitive marker for early-stage Alzheimer's disease in Hong Kong. *International Psychogeriatrics*, 27(2), 231-242.
- Tsui, W., Rusinek, H., Butler, T., Mosconi, L., Pirraglia, E., Mozley, D., ...de Leon, M. (2015). Cortical Lamina Binding of PET Amyloid and Tau Tracers in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(2), 270-273.
- Tu, S., Wong, S., Hodges, J. R., Irish, M., Piguet, O., y Hornberger, M. (2015). Lost in spatial translation—A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 67(5), 83-94.
- Turnbull, O. H., Bowman, C. H., Shanker, S., y Davies, J. L. (2014). Emotion-based learning: insights from the Iowa Gambling Task. *Frontiers in Psychology*, 5(162), 154-159. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00162.
- Turner, A. D., Capuano, A. W., Wilson, R. S., y Barnes, L. L. (2015). Depressive symptoms and cognitive decline in older African Americans: two scales and their factors. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(6), 568-578.

- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Shi, Q., y Dawson, J. D. (2014). Driver landmark and traffic sign identification in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(6), 764-768.
- Valenti, R., Salvadori, E., Poggesi, A., Ciolli, L., Pescini, F., Nannucci, S., ...Pantoni, L. (2015). Mild cognitive impairment etiologic subtyping using pragmatic and conventional criteria: preliminary experience in the Florence VAS-COG clinic. *Aging clinical and experimental research*, 27(3), 345-350.
- Valotassiou, V., Papatriantafyllou, J., Sifakis, N., Tzavara, C., Tsougos, I., Psimadas, D., ...Georgoulas, P. (2015). Clinical Evaluation of Brain Perfusion SPECT with Brodmann Areas Mapping in Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(3), 773-785.
- Valverde, E., Aguilar, D., Garabain, H., Araya, C., Azofeifa, M., Campos, L., ...Salazar, A. (2015). Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. *Acta Médica Costarricense*, 57(3), 130-136.
- Van den Stock, J., De Winter, F. L., de Gelder, B., Rangarajan, J. R., Cypers, G., Maes, F., ...Vandenbulcke, M. (2015). Impaired recognition of body expressions in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 75(5), 496-504.
- Van der Cruyssen, L., Heleven, E., Ma, N., Vandekerckhove, M., y Van Overwalle, F. (2015). Distinct neural correlates of social categories and personality traits. *NeuroImage*, 104(15), 336-346.

- 
- Van der Linden, M., Pasquier, F., y Lebert, F. (2015). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 13(2), 96-101.
- Van der Mussele, S., Le Bastard, N., Saerens, J., Somers, N., Mariën, P., Goeman, J., ...Engelborghs, S. (2015). Agitation-associated behavioral symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Aging & mental health*, 19(3), 247-257.
- Van Geldorp, B., Heringa, S. M., Van den Berg, E., Olde Rikkert, M. G., Biessels, G. J., y Kessels, R. P. (2015). Working memory binding and episodic memory formation in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(5), 11-15.
- Van Hoesen, G. W., y Hyman, B. T. (1990). Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease. *Progress in brain research*, 83(5), 445-457.
- Van Hoesen, G. W., Hyman, B. T., y Damasio, A. R. (1991). Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 1(1), 1-8.
- Van Honk, J., Hermans, E. J., Putman, P., Montagne, B., y Schutter, D. J. (2014). Defective somatic markers in sub-clinical psychopathy. *Neuroreport*, 13(8), 1025-1027.
- Van Wingerden, M., Van der Meij, R., Kalenscher, T., Maris, E., y Pennartz, C. M. (2014). Phase-amplitude coupling in rat orbitofrontal cortex discriminates between correct and incorrect decisions during associative learning. *The Journal of Neuroscience*, 34(2), 493-505.
- Van-Leeuwen, L. A., y Hoozemans, J. J. (2015). Physiological and pathophysiological functions of cell cycle proteins in post-mitotic neurons: implications for Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 129(4), 511-525.

- 
- Vassilaki, M., Cha, R. H., Geda, Y. E., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Petersen, R. C., y Roberts, R. O. (2015). Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex and lifestyle factors. The Mayo Clinic Study of Aging. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(4), 1237-1245. doi: 10.3233/jad-143078.
- Verhülndonk, S., Quack, R., Höft, B., Lange-Asschenfeldt, C., y Supprian, T. (2014). Anosognosia and depression in patients with Alzheimer's dementia. *Archives of gerontology and geriatrics*, 57(3), 282-287.
- Vermeersch, S., Gorus, E., Cornelis, E., y De Vriendt, P. (2015). An explorative study of the relationship between functional and cognitive decline in older persons with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *British Journal of Occupational Therapy*, 78(3), 166-174.
- Verweij, M., Senior, T. J., Domínguez, D., y Turner, R. (2015). Emotion, rationality and decision-making: How to link affective and social neuroscience with social theory. *Frontiers in Neuroscience*, 9(1), 332-336. doi: 10.3389/fnins.2015.00332.
- Vilalta, J., Llinas, J., López, P.S., Amiel, J. y Vidal, C. (1990). The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. Validation of the Spanish adaptation. *Neurología*, 5(4), 117-120.
- Villemagne, V. L., Fodero-Tavoletti, M. T., Masters, C. L., y Rowe, C. C. (2015). Tau imaging: early progress and future directions. *The Lancet Neurology*, 14(1), 114-124.
- Vinters, H. V. (2015). Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10(7), 291-319.



- 
- Viola, K. L., Sbarboro, J., Sureka, R., De, M., Bicca, M. A., Wang, J., ...Klein, W. L. (2015). Towards non-invasive diagnostic imaging of early-stage Alzheimer's disease. *Nature nanotechnology*, *10*(1), 91-98. doi: 10.1038/nnano.2014.254.
- Vita, M. G., Marra, C., Spinelli, P., Caprara, A., Scaricamazza, E., Castelli, D., ...Quaranta, D. (2014). Typicality of words produced on a semantic fluency task in amnesic mild cognitive impairment: linguistic analysis and risk of conversion to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(2), 1171-1178.
- Vlček, K., y Laczó, J. (2014). Neural Correlates of Spatial Navigation Changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*(89), 246-249. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00089.
- Vogel, A., Waldorff, F. B., y Waldemar, G. (2015). Longitudinal changes in awareness over 36 months in patients with mild Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *27*(1), 95-102.
- Völlm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., ...Elliott, R. (2014). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, *29*(1), 90-98.
- Volz, L. J., Eickhoff, S. B., Pool, E. M., Fink, G. R., y Grefkes, C. (2015). Differential modulation of motor network connectivity during movements of the upper and lower limbs. *NeuroImage*, *119*(1), 44-53.
- Vos, S. J., Verhey, F. R., Scheltens, P., y Visser, P. J. (2014). Prevalence and prognosis of prodromal alzheimer's disease: a comparison of the international working group criteria and national institute of aging-alzheimer's association criteria. *Alzheimer's and Dementia*, *10*(4), 193-199.

- Vos, S. J., Verhey, F., Frölich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., ...Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*, 138(5), 1327-1338.
- Voyer, P., McCusker, J., Cole, M. G., Monette, J., Champoux, N., Ciampi, A., ...Richard, H. (2015). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: How Long Does Every Behavior Last, and Are Particular Behaviors Associated With PRN Antipsychotic Agent Use?. *Journal of gerontological nursing*, 41(1), 22-27.
- Wagers, M. W., Phillips, C., y Wagers, M. (2014). Going the distance: memory and decision making in active dependency construction. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 67(4), 1274-1304.
- Wagner, U., Handke, L., y Walter, H. (2015). The relationship between trait empathy and memory formation for social vs. non-social information. *Psychology*, 3(1), 2-7.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Brewer, J., McEvoy, L. K., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., ...Dale, A. M. (2010). Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, 31(2), 347-354.
- Walker, L., McAleese, K. E., Thomas, A. J., Johnson, M., Martin-Ruiz, C., Parker, C., ...Attems, J. (2015). Neuropathologically mixed Alzheimer's and Lewy body disease: burden of pathological protein aggregates differs between clinical phenotypes. *Acta neuropathologica*, 129(5), 729-748.
- Walker, Z., Moreno, E., Thomas, A., Inglis, F., Tabet, N., Rainer, M., ...Padovani, A. (2015). Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in

- 
- patients with possible dementia with Lewy bodies: randomised study. *The British Journal of Psychiatry*, 206(2), 145-152.
- Walter, H. (2014). Social cognitive neuroscience of empathy: concepts, circuits, and genes. *Emotion Review*, 4(1), 9-17.
- Walton, M. E., Chau, B. K., y Kennerley, S. W. (2015). Prioritising the relevant information for learning and decision making within orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 1(3), 78-85.
- Wang, D., Guo, Z. H., Liu, X. H., Li, Y. H., y Wang, H. (2015). Examination of Hippocampal Differences Between Alzheimer Disease, Amnestic Mild Cognitive Impairment and Normal Aging: Diffusion Kurtosis. *Current Alzheimer Research*, 12(1), 80-87.
- Wang, L., Benzinger, T. L., Hassenstab, J., Blazey, T., Owen, C., Liu, J., ...Ances, B. M. (2015). Spatially distinct atrophy is linked to  $\beta$ -amyloid and tau in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 84(12), 1254-1260.
- Wang, L., Kang, H., Li, Y., Shui, Y., Yamamoto, R., Sugai, T., y Kato, N. (2015). Cognitive recovery by chronic activation of the large-conductance calcium-activated potassium channel in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 92(2), 8-15. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.12.033.
- Wang, L., Li, X., Hsiao, S. S., Lenz, F. A., Bodner, M., Zhou, Y. D., y Fuster, J. M. (2015). Differential roles of delay-period neural activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex in visual-haptic crossmodal working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(2), 214-219.
- Wang, R., Wang, J., Yu, H., Wei, X., Yang, C., y Deng, B. (2015). Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer's EEG. *Cognitive neurodynamics*, 9(3), 291-304.

- 
- Wang, Z. Y., Han, Z. M., Liu, Q. F., Tang, W., Ye, K., y Yao, Y. Y. (2015). Use of CSF  $\alpha$ -synuclein in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *International Psychogeriatrics*, 27(9), 1429-1438.
- Ward, A. M., Mormino, E. C., Huijbers, W., Schultz, A. P., Hedden, T., y Sperling, R. A. (2015). Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. *Neurobiology of aging*, 36(1), 265-272.
- Ward, M., Cecato, J. F., Aprahamian, I., y Martinelli, J. E. (2015). Assessment for apraxia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(1), 1-7.
- Warren, D. E., Jones, S. H., Duff, M. C., y Tranel, D. (2014). False recall is reduced by damage to the ventromedial prefrontal cortex: implications for understanding the neural correlates of schematic memory. *The Journal of Neuroscience*, 34(22), 7677-7682.
- Weakley, A., y Schmitter-Edgecombe, M. (2014). Analysis of Verbal Fluency Ability in Alzheimer's Disease: The Role of Clustering, Switching and Semantic Proximities. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(6), 28-33.
- Wegrzyn, M., Riehle, M., Labudda, K., Woermann, F., Baumgartner, F., Pollmann, S., ...Kissler, J. (2015). Investigating the brain basis of facial expression perception using multi-voxel pattern analysis. *Cortex*, 69(5), 131-140.
- Wei, L., Li, Y., Yang, X., Xue, Q., y Wang, Y. (2015). Altered characteristic of brain networks in mild cognitive impairment during a selective attention task: An EEG study. *International Journal of Psychophysiology*, 5(3), 17-22.

- 
- Weiler, M., Agosta, F., Canu, E., Copetti, M., Magnani, G., Marcone, A., ...Filippi, M. (2015). Following the Spreading of Brain Structural Changes in Alzheimer's Disease: A Longitudinal, Multimodal MRI Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(4), 995-1007.
- Weiler, M., Agosta, F., Canu, E., Magnani, G., Copetti, M., Santangelo, R., ...Filippi, M. (2015). Brain structural changes in the course of Alzheimer's disease (P6. 214). *Neurology*, 84(14), 206-214.
- Weiner, D. K., Fang, M., Gentili, A., Kochersberger, G., Marcum, Z. A., Rossi, M. I., ...Shega, J. (2015). Deconstructing Chronic Low Back Pain in the Older Adult Step by Step Evidence and Expert-Based Recommendations for Evaluation and Treatment: Part I: Hip Osteoarthritis. *Pain Medicine*, 16(5), 886-897.
- Weiss, E. M., Kohler, C. G., Vonbank, J., Stadelmann, E., Kemmler, G., Hinterhuber, H., y Marksteiner, J. (2008). Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *The American journal of geriatric psychiatry*, 16(12), 974-980.
- Wendling, A. S., Steinhoff, B. J., Bodin, F., Staack, A. M., Zentner, J., Scholly, J., ...Hirsch, E. (2015). Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesiotemporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis: post-operative facial emotion recognition abilities. *Epilepsy research*, 111(42), 26-32.
- Whalley, K. (2015). Learning and memory: Emotional memory tagging. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(3), 122-122.
- Whitwell, J. L., Jones, D. T., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Przybelski, S. A., ...Josephs, K. A. (2015). Working memory and language network dysfunctions in

- 
- logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia. *Neurobiology of aging*, 36(3), 1245-1252.
- Widen, S. C., Pochedly, J. T., y Russell, J. A. (2015). The development of emotion concepts: A story superiority effect in older children and adolescents. *Journal of experimental child psychology*, 131(4), 186-192.
- Wiehler, A., y Peters, J. (2015). Reward-based decision making in pathological gambling: the roles of risk and delay. *Neuroscience research*, 90(8), 3-14.
- Williams, S. M., Schulz, P., y Sierks, M. R. (2015). Oligomeric Alpha-Synuclein and Beta-Amyloid Variants as Potential Biomarkers for Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *European Journal of Neuroscience*, 21(46), 36-41.
- Willis, M. L., Murphy, J. M., Ridley, N. J., y Vercammen, A. (2015). Anodal tDCS Targeting the Right Orbitofrontal Cortex Enhances Facial Expression Recognition. *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(9), 57-62.
- Willis, M. L., Palermo, R., McGrillen, K., y Miller, L. (2014). The nature of facial expression recognition deficits following orbitofrontal cortex damage. *Neuropsychology*, 28(4), 613-116.
- Wilson, R. C., Takahashi, Y. K., Schoenbaum, G., y Niv, Y. (2014). Orbitofrontal cortex as a cognitive map of task space. *Neuron*, 81(2), 267-279.
- Wischik, C. M., Harrington, C. R., y Storey, J. M. (2014). Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 529-539.
- Wolfgruber, S., Jessen, F., Wiese, B., Stein, J., Bickel, H., Mösch, E., ...AgeCoDe study group. (2014). The CERAD neuropsychological assessment battery total score detects

- 
- and predicts Alzheimer disease dementia with high diagnostic accuracy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1017-1028.
- Wood, H. (2015). Alzheimer disease: Iron [mdash] the missing link between ApoE and Alzheimer disease?. *Nature Reviews Neurology*, 11(7), 369-369.
- Wood, J.N. y Grafman, J. (2013). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(2), 139-147.
- Woodberry, E., Browne, G., Hodges, S., Watson, P., Kapur, N., y Woodberry, K. (2015). The use of a wearable camera improves autobiographical memory in patients with Alzheimer's disease. *Memory*, 23(3), 340-349.
- Woodward, M. C., Rowe, C. C., Jones, G., Villemagne, V. L., y Varos, T. A. (2015). Differentiating the Frontal Presentation of Alzheimer's Disease with FDG-PET. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(1), 233-242.
- Wu, E., Barnes, D. E., Ackerman, S. L., Lee, J., Chesney, M., y Mehling, W. E. (2015). Preventing Loss of Independence through Exercise (PLIÉ): qualitative analysis of a clinical trial in older adults with dementia. *Aging & mental health*, 19(4), 353-362.
- Wu, Y., Wu, Q., Zhang, H., Chen, C., Chen, G., Yang, H., ...Fu, H. (2015). Lack of genetic associations between PPAR- $\gamma$  gene rs1801282 polymorphism and Alzheimer's disease in general population: A meta-analysis. *Gene*, 563(2), 120-124.
- Xia, C., Stolle, D., Gidengil, E., y Fellows, L. K. (2015). Lateral Orbitofrontal Cortex Links Social Impressions to Political Choices. *The Journal of Neuroscience*, 35(22), 8507-8514.

- Xia, D., Watanabe, H., Wu, B., Lee, S. H., Li, Y., Tsvetkov, E., ...Kelleher, R. J. (2015). Presenilin-1 Knockin Mice Reveal Loss-of-Function Mechanism for Familial Alzheimer's Disease. *Neuron*, 85(5), 967-981.
- Xiao, N. G., Quinn, P. C., Liu, S., Ge, L., Pascalis, O., y Lee, K. (2015). Eye tracking reveals a crucial role for facial motion in recognition of faces by infants. *Developmental psychology*, 51(6), 744-747.
- Xu, G., Douglas, D., Greer, M., y Quon, A. (2015). The negative predictive value of Amyloid Imaging in differentiating patient's with depression and prodromal Alzheimer's diseases. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(3), 1625-1631.
- Xu, Q., Yang, Y., Zhang, E., Qiao, F., Lin, W., y Liang, N. (2015). Emotional conflict in facial expression processing during scene viewing: An ERP study. *Brain research*, 1608(54), 138-146.
- Yaari, R., y Hake, A. (2015). Alzheimer's disease clinical trials: past failures and future opportunities. *Clinical Investigation*, 5(3), 297-309.
- Yakasai, A. M., Gudaji, M. I., Muhammad, H., Ibrahim, A., Owolabi, L. F., Ibrahim, D. A., ...Habib, A. G. (2015). Prevalence and Correlates of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) in Northwestern Nigeria. *Neurology Research International*, 20(10), 22-31.
- Yamamoto, D. J., Woo, C. W., Wager, T. D., Regner, M. F., y Tanabe, J. (2015). Influence of dorsolateral prefrontal cortex and ventral striatum on risk avoidance in addiction: A mediation analysis. *Drug and alcohol dependence*, 149(41), 10-17.
- Yamashita, H. (2015). Left and Right Hand Tactile Naming Ability of Everyday Articles by a Young Adult Sample. *International Journal of Psychological Studies*, 7(3), 108-111.



- 
- Yang, D. Y., Rosenblau, G., Keifer, C., y Pelphrey, K. A. (2015). An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51(7), 263-275.
- Yau, W. Y., Tudorascu, D. L., McDade, E. M., Ikonovic, S., James, J. A., Minhas, D., ...Klunk, W. E. (2015). Longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 14(8), 804-813.
- Ye, B. S., Choi, S. H., Han, S. H., Kim, S., Yang, D. W., Park, K. H., ...Kim, E. J. (2015). Clinical and Neuropsychological Comparisons of Early-Onset Versus Late-Onset Frontotemporal Dementia: A CREDOS FTD Study. *Journal of Alzheimer's disease*, 45(2), 599-608.
- Yener, G. G., Emek-Savaş, D. D., Lizio, R., Çavuşoğlu, B., Carducci, F., Ada, E., ...Başar, E. (2015). Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology*, 42(8), 82-87.
- You, S. C., Walsh, C. M., Chiodo, L. A., Ketelle, R., Miller, B. L., y Kramer, J. H. (2015). Neuropsychiatric Symptoms Predict Functional Status in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 142(31), 17-22.
- Yu, L., Boyle, P. A., Leurgans, S., Schneider, J. A., Kryscio, R. J., Wilson, R. S., y Bennett, D. A. (2015). Effect of common neuropathologies on progression of late life cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 36(7), 2225-2231. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.006.

- 
- Yuan, P., y Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42(9), 180-192.
- Zahodne, L. B., Ornstein, K., Cosentino, S., Devanand, D. P., y Stern, Y. (2015). Longitudinal relationships between Alzheimer disease progression and psychosis, depressed mood, and agitation/aggression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 130-140.
- Zahs, K. R., y Ashe, K. H. (2015). More than a FAD: The In Vivo Effects of Disease-Linked Presenilin-1 Mutations. *Neuron*, 85(5), 893-895.
- Zajac, D. M., Sikkema, S. R., y Chandrasena, R. (2015). Nabilone for the Treatment of Dementia-Associated Sexual Disinhibition. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 17(1), 214-221. doi: 10.4088/pcc.14101695.
- Zald, D. H., y Rauch, S. (2006). *The orbitofrontal cortex*. Reino Unido: Oxford University Press.
- Zalla, T., Miele, D., Leboyer, M., y Metcalfe, J. (2015). Metacognition of agency and theory of mind in adults with high functioning autism. *Consciousness and cognition*, 31(8), 126-138.
- Zamarian, L., Benke, T., Brand, M., Djamshidian, A., y Delazer, M. (2015). Impaired information sampling in mild dementia of Alzheimer's type but not in healthy aging. *Neuropsychology*, 29(3), 353-367.
- Zanzoni, A. (2015). A Computational Network Biology Approach to Uncover Novel Genes Related to Alzheimer's Disease. *Systems Biology of Alzheimer's Disease*, 1303(1664) 435-446.

- Zartl, M., Kapfer, T., y Muellbacher, W. (2014). Functional topography of cortical thumb movement representations in human primary motor cortex. *Brain topography*, 27(2), 228-239.
- Zempel, H., y Mandelkow, E. (2014). Lost after translation: missorting of Tau protein and consequences for Alzheimer disease. *Trends in neurosciences*, 37(12), 721-732.
- Zetterberg, H. (2015). Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: current limitations and recent developments. *Current opinion in psychiatry*, 28(5), 402-409.
- Zhang, B., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Maroney-Smith, M., Spsychalla, A. J., ...Kantarci, K. (2015). MRS in Mild Cognitive Impairment: Early Differentiation of Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimaging*, 25(2), 269-274.
- Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., Yuan, H., Shen, D., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 55(3), 856-867.
- Zhang, X. W., Hou, W. S., Li, M., y Tang, Z. Y. (2015). Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clinical and Experimental Research*, 6(1), 147-151.
- Zhang, Y., Wang, S., y Dong, Z. (2014). Classification of Alzheimer disease based on structural magnetic resonance imaging by kernel support vector machine decision tree. *Progress In Electromagnetics Research*, 144(5), 171-184.
- Zhang, Z., Zheng, H., Liang, K., Wang, H., Kong, S., Hu, J., ...Sun, G. (2015). Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive

- impairment and Alzheimer's disease: An fMRI study. *Neuroscience letters*, 585(18), 160-165.
- Zhao, H., Tang, W., Xu, X., Zhao, Z., y Huang, L. (2014). Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Apathy in Alzheimer's Disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 26(2), 134-141.
- Zhao, Q., Guo, Q., Liang, X., Chen, M., Zhou, Y., Ding, D., y Hong, Z. (2015). Auditory Verbal Learning Test is Superior to Rey-Osterrieth Complex Figure Memory for Predicting Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 12(6), 520-526.
- Zheng, L., Vinters, H. V., Mack, W. J., Weiner, M. W., y Chui, H. C. (2015). Differential effects of ischemic vascular disease and Alzheimer disease on brain atrophy and cognition. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(8), 42-49. doi:10.1038/jcbfm.2015.152.
- Zhou, Q., Goryawala, M., Cabrerizo, M., Barker, W., Duara, R., y Adjouadi, M. (2014). Significance of normalization on anatomical MRI measures in predicting Alzheimer's disease. *The Scientific World Journal*, 20(14), 412-418.
- Zhou, Y., Yu, F., y Duong, T. Q. (2015). White matter lesion load is associated with resting state functional MRI activity and amyloid pet but not FDG in mild cognitive impairment and early alzheimer's disease patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 41(1), 102-109.
- Zhu, C. W., Scarmeas, N., Ornstein, K., Albert, M., Brandt, J., Blacker, D., ...Stern, Y. (2015). Health-care use and cost in dementia caregivers: Longitudinal results from the Predictors Caregiver Study. *Alzheimer's and Dementia*, 11(4), 444-454.

Zibrek, K., Hoyet, L., Ruhland, K., y McDonnell, R. (2015). Exploring the Effect of Motion Type and Emotions on the Perception of Gender in Virtual Humans. *ACM Transactions on Applied Perception*, 12(3), 11-18.

Zucchella, C., Bartolo, M., Bernini, S., Picascia, M., y Sinforiani, E. (2015). Quality of Life in Alzheimer Disease: A Comparison of Patients' and Caregivers' Points of View. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 29(1), 50-54.