

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROPSICOLOGÍA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

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



TESIS DOCTORAL

**Disfunción ejecutiva en pacientes con Demencia tipo Alzheimer.
Relación con los trastornos neuroconductuales y las capacidades
funcionales.**

Manuel Cañas Lucendo

Salamanca



D^a M^a Victoria Perea Bartolomé. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Área de Psicobiología. Departamento de Psicología básica. Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca – España.

D^a Valentina Ladera Fernández. Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Área de Psicobiología. Departamento de Psicología básica. Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca – España.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, realizado bajo nuestra dirección por **D. Manuel Cañas Lucendo**, Licenciado en Psicología y alumno del programa de Doctorado “*Neuropsicología*”, titulado: *Disfunción ejecutiva en pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Relación con los trastornos neuroconductuales y las capacidades funcionales*”, reúne los criterios necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, 6 de Mayo de 2016

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, expresar mi reconocimiento a la Facultad de Psicología y al departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodologías de las Ciencias del Comportamiento de la Universidad de Salamanca.

En segundo lugar, es un honor poder expresar mi enorme reconocimiento a la Dra. M^a Victoria Perea Bartolomé por ofrecer su dilatada experiencia, sabiduría, disponibilidad y facilitar la gestión, ejecución y dirección del doctorado, así como a la Dra. Valentina Ladera Fernández, le agradezco sinceramente su comprensión, paciencia, atención, amplia experiencia y capacidad operativa para guiar el desarrollo de la tesis doctoral.

En tercer lugar, debo agradecer también, a las instituciones donde se ha realizado el estudio de investigación, al Área de Formación, Evaluación e Investigación del Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (IMSERSO) de Salamanca y de manera concreta a Dña. Elena González Ingelmo y a D. Enrique Pérez Sáez por su predisposición y confianza para realizar el proyecto. A la Junta Directiva del Centro de día de “San Rafael” de la Asociación de Familiares con Enfermedad de Alzheimer (AFA) de Tomelloso, en especial a Dña. Inés M^a Losa Lara y su equipo de profesionales. Al Centro de Mayores de Argamasilla de Alba, concretamente a D. Justo Valverde Quevedo por ofrecer su apoyo y coordinación para continuar el desarrollo del proyecto de investigación.

No menos importante, me gustaría destacar y expresar mi agradecimiento a todos los voluntarios/as que han participado activamente en esta investigación, sin ellos no hubiera sido posible, a todos ellos va dedicado.

También me gustaría darle las gracias a D. Carlos Alberto Hurtado por haber creído en mí y haberme ayudado a no desistir en esta aventura del conocimiento.

Agradezco y dedico el doctorado a toda mi familia por su apoyo y motivación: a mi madre por su amor incondicional, psicología y energía ilimitada, a mi hermano, por ser el reflejo en el que poder mirarme, a mi padre por su capacidad para trasmitirme el trabajo, la disciplina y el sacrificio, a mi tía María del Carmen por su ayuda y a la memoria de D. Juan Pedro Lucendo Jiménez por ser un luchador contra la enfermedad de Alzheimer.

ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN	4
--------------------	---

PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA

Capítulo 1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	10
1.1. Conceptualización	11
1.2. Epidemiología	13
1.3. Etiopatogenia.....	15
1.4. Neuropatología	19
1.5. Diagnóstico clínico.....	24
1.6. Características clínicas en la Demencia tipo Alzheimer	32
Capítulo 2. FUNCIONES EJECUTIVAS.....	41
2.1. Conceptualización	42
2.2. Modelos teóricos y componentes de las funciones ejecutivas	43
2.3. Bases neuroanatómicas y neurofuncionales	50
2.4. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas	57
Capítulo 3. DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.....	62
3.1. Alteración de las funciones ejecutivas en la Demencia tipo Alzheimer	63
3.2. Disfunción ejecutiva y trastornos neuroconductuales	78
3.3. Disfunción ejecutiva y capacidades funcionales	80

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO

Capítulo 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	85
4.1. Objetivos de la investigación	86
4.1.1. Objetivos generales.....	88
4.1.2. Objetivos específicos	89
4.2. Hipótesis.....	92

Capítulo 5. METODOLOGÍA	94
5.1. Diseño.....	95
5.2. Descripción de variables	95
5.3. Participantes	100
5.4. Instrumentos de medida.....	107
5.5. Procedimiento.....	123
5.6. Análisis estadísticos	127
Capítulo 6. RESULTADOS	129
6.1. Funciones ejecutivas.....	131
6.2. Trastornos neuroconductuales	175
6.3. Capacidades funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales	195
6.4. Calidad de vida global autopercebida	219
6.5. Relación entre los rendimientos ejecutivos y los trastornos neuroconductuales	221
6.6. Relación entre los rendimientos ejecutivos y las capacidades funcionales.....	223
6.7. Relación entre los rendimientos ejecutivos y la calidad de vida global autopercebida	228
Capítulo 7. DISCUSIÓN	230
Capítulo 8. CONCLUSIONES	252
REFERENCIAS.....	259

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

AAVD	Actividades Avanzadas de la Vida Diaria
ABVD	Actividades Básicas de la Vida Diaria
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
AIVD	Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APOE	Apolipoproteína
AVD	Actividades de la Vida Diaria
BA	Beta Amiloide
BADS	<i>Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery</i>
CAMCOG	<i>Cambridge Cognitive Examination</i>
CV	Calidad De Vida
CERAD	<i>The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CF	Capacidades Funcionales
CI	Consentimiento Informado
CIE	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i>
CPF	Corteza Prefrontal
CPFD	Corteza Prefrontal Dorsolateral
CPFVL	Corteza Prefrontal Ventrolateral
CPFO	Corteza Prefrontal Orbitofrontal
DC	Deterioro Cognitivo
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DE	Desviación Estándar
DSM	Manual Estadístico de Trastornos Mentales
DTA	Demencia Tipo Alzheimer
DFE	Disfunción Ejecutiva
Dif	Diferencia
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECM	Error cuadrático medio
EURODERM	<i>European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia</i>
F	F de Snedecor
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FE	Funciones Ejecutivas
GDS	<i>Global Deterioration Escale</i>
GL	Grado de Libertad
IC	Intervalo de Confianza
KW	Kruskal-Wallis
M	Media
M-G	Moderadamente Grave
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
Máx.	Máximo
Min.	Mínimo
Mod.	Moderada
MW	Mann-Whitney

N	Muestra
NINCDSADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
SPCD	Síntomas Psicológicos y Conductuales en la Demencia
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
ON	Ovillo Neurofibrilar
P	p-value `sig`
PPA	Proteína precursora de la beta-Amiloide
PN	Placa Neurítica
PSEN	Presenilina
SSDC	Sujetos Sin Deterioro Cognitivo
Sig	Significación
QOL-AD	<i>Quality of Life in Alzheimer Disease</i>
T	T de Student
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TNC	Trastornos Neuroconductuales
VD	Variable Dependiente
VI	Variable Independiente
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z	Puntuación típica

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo potencial en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Khanahmadi, Farhud y Malmir, 2015).....	17
Tabla 2: Principales genes implicados en la Enfermedad de Alzheimer de herencia autosómica dominante o esporádica (tomada de Bekris, Yu, Bird y Tsuang, 2010; Mayeux y Stern, 2012; Gene Cards, 2014).....	19
Tabla 3: Criterios de diagnóstico clínico en la Enfermedad de Alzheimer (NIA-AA) (McKhann et al., 2011).....	26
Tabla 4: Comparación entre los criterios NINCDS- ADRDA y NIA-AA en la Demencia tipo Alzheimer probable (tomada de López, McDade, Riverol y Becker, 2011).....	27
Tabla 5: Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer.....	29
Tabla 6: Principales cambios funcionales en la Enfermedad de Alzheimer.....	30
Tabla 7: Características clínicas de la Demencia tipo Alzheimer (tomada de Hodges, 2006; Mandel y Green, 2011).....	35
Tabla 8: Clasificación de los trastornos neuroconductuales en función de su naturaleza, conductual o psicológica (tomada de López y López, 2010).....	36
Tabla 9: Modelos teóricos y principales componentes ejecutivos.....	47
Tabla 10: Componentes de la funciones ejecutivas.....	50
Tabla 11: Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas y sus componentes.....	58
Tabla 12: Síntomas conductuales y cognitivos de Disfunción ejecutiva (tomada de Godefroy et al., 2010).....	64
Tabla 13: Principales hallazgos clínicos y neuropatológicos focales de Disfunción ejecutiva en la Demencia tipo Alzheimer.....	73,74
Tabla 14: Análisis descriptivo y comparativo. Características sociodemográficas de la muestra total y por según grupo.....	104
Tabla 15: Análisis comparativo. Características sociodemográficas del grupo DTA en función del grado severidad.....	105
Tabla 16: Análisis descriptivo y comparativo. Características cognitivas de la muestra total y por grupo.....	106
Tabla 17: Análisis comparativo. Características clínicas -cognitivas del grupo DTA en función del grado de severidad.....	106
Tabla 18: Test de diferencia entre 2 medias. Rendimientos ejecutivos globales en función del Grupo.....	132
Tabla 19: Test de diferencia de medias: Anova. Rendimientos ejecutivos globales en función de la Severidad.....	132
Tabla 20: Análisis de Covarianza. Rendimientos ejecutivos globales en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	133

Tabla 21: Test de diferencia entre 2 medias. Programación motora en función del Grupo.....	133
Tabla 22: Test de diferencia de medias: Anova. Programación motora en función de la Severidad.....	134
Tabla 23: Análisis de Covarianza. Programación motora en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	135
Tabla 24: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidad de Planificación en función del Grupo.....	142
Tabla 25: Test de diferencia de medias: Anova. Planificación en función de la Severidad.....	143
Tabla 26: Análisis de Covarianza. Planificación en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	144
Tabla 27: Test de diferencia entre 2 medias. Flexibilidad cognitiva en función del Grupo.....	151
Tabla 28: Test de diferencia de medias: Anova. Flexibilidad cognitiva en función de la Severidad.....	151
Tabla 29: Análisis de Covarianza. Flexibilidad cognitiva en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	152
Tabla 30: Test de diferencia entre 2 medias. Memoria de trabajo en función del Grupo.....	155
Tabla 31: Test de diferencia de medias: Anova. Memoria de trabajo en función de la Severidad.....	155
Tabla 32: Análisis de Covarianza. Memoria de trabajo en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	155
Tabla 33: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia en función del Grupo.....	159
Tabla 34: Test de diferencia de medias: Anova. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia en función de la Severidad.....	159
Tabla 35: Análisis de Covarianza. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	159
Tabla 36: Test de diferencia entre 2 medias. Fluencia verbal en función del Grupo.	162
Tabla 37: Test de diferencia de medias: Anova. Fluencia verbal en función de la Severidad.....	163
Tabla 38: Análisis de Covarianza. Fluencia verbal en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	163
Tabla 39: Test de diferencia entre 2 medias. Razonamiento y abstracción en función del Grupo.....	166
Tabla 40: Test de diferencia de medias: Anova. Razonamiento y abstracción en función de la Severidad.	166
Tabla 41: Análisis de Covarianza. Razonamiento y abstracción en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	166

Tabla 42: Test de diferencia entre 2 medias. Velocidad de procesamiento en función del Grupo.....	172
Tabla 43: Test de diferencia de medias: Anova. Velocidad de procesamiento en función de la Severidad.....	172
Tabla 44: Análisis de Covarianza. Velocidad de procesamiento en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad	173
Tabla 45: Test de diferencia entre 2 medias. Rendimiento disejecutivo global en función del Grupo.....	174
Tabla 46: Test de diferencia de medias: Anova. Rendimiento disejecutivo global en función de la Severidad.....	174
Tabla 47: Análisis de Covarianza. Rendimiento disejecutivo global en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	174
Tabla 48: Test de diferencia entre 2 medias. Depresión y Ansiedad en función del Grupo.....	179
Tabla 49: Test de diferencia de medias: Anova. Depresión y Ansiedad en función de la Severidad.....	180
Tabla 50: Análisis de Covarianza. Depresión y Ansiedad en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	180
Tabla 51: Test de diferencia entre 2 medias. Apatía y Sueño en función del Grupo.....	185
Tabla 52: Test de diferencia de medias: Anova. Apatía y Sueño en función de la Severidad.....	186
Tabla 53: Análisis de Covarianza. Apatía y Sueño en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	186
Tabla 54: Test de diferencia entre 2 medias. Otros trastornos neuroconductuales-1- en función del Grupo.....	190
Tabla 55: Test de diferencia de medias: Anova. Otros trastornos neuroconductuales-1- en función de la Severidad.....	190
Tabla 56: Análisis de Covarianza. Otros trastornos neuroconductuales-1- en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	190
Tabla 57: Test de diferencia entre 2 medias. Otros trastornos neuroconductuales-2- en función del Grupo.....	194
Tabla 58: Test de diferencia de medias: Anova. Otros trastornos neuroconductuales-2- en función de la Severidad.....	194
Tabla 59: Análisis de Covarianza. Otros trastornos neuroconductuales-2- en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	195
Tabla 60: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidades funcionales: AVD Básicas en función del Grupo.....	205
Tabla 61: Test de diferencia de medias: Anova. Capacidades funcionales: AVD Básicas en función de la Severidad.....	206
Tabla 62: Análisis de Covarianza. Capacidades funcionales: AVD Básicas en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.....	207

Tabla 63: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidades funcionales: AVD Instrumentales en función del Grupo.	217
Tabla 64: Test de diferencia de medias: Anova. Capacidades funcionales: AVD Instrumentales en función de la Severidad.	218
Tabla 65: Análisis de Covarianza. Capacidades funcionales: AVD Instrumentales en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	219
Tabla 66: Test de diferencia entre 2 medias. Calidad de vida global autopercebida en función del Grupo.	220
Tabla 67: Test de diferencia de medias: Anova. Calidad de vida global autopercebida en función de la Severidad.	220
Tabla 68: Análisis de Covarianza. Calidad de vida global autopercebida en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.	220
Tabla 69: Análisis Correlacional bivariado. Asociación entre Rendimientos ejecutivos y Trastornos neuroconductuales, según el grado de severidad del deterioro.	223
Tabla 70: Análisis Correlacional bivariado. Asociación entre Rendimientos ejecutivos y Actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales, según el grado de severidad del deterioro.	227
Tabla 71: Análisis Correlacional bivariado. Asociación entre Rendimientos ejecutivos y Calidad de vida, según el grado de severidad del deterioro.	229

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Inervación de la vía colinérgica (tomada de Pinto, Lanctôt y Herrmann, 2011).....	20
Figura 2: Secuencia espacio-temporal de la degeneración neurofibrilar (tomada de Braak y Braak, 1991; Braak y Del Tredici, 2011; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah y Hyman, 2011).....	23
Figura 3: Cambios longitudinales de biomarcadores durante la progresión en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Babić et al., 2014).....	31
Figura 4: Diagrama de circuitos fronto-subcorticales (tomada de Chow y Cummings, 2007).....	53
Figura 5: Diagrama de conexiones del lóbulo frontal (tomada de Catani et al., 2012).....	55
Figura 6: Diagrama de medias. Rendimientos ejecutivos globales.....	132
Figura 7: Diagrama de medias. Programación motora.....	134
Figura 8: Diagrama de medias. Zoo BADS Puntuación Total versión A.....	136
Figura 9: Diagrama de medias. Zoo BADS Errores versión A.....	137
Figura 10: Diagrama de medias. Zoo BADS Puntuación Total versión B.....	138
Figura 11: Diagrama de medias. Zoo BADS Secuencia versión B.....	139
Figura 12: Diagrama de medias. Zoo BADS Errores versión B.....	140
Figura 13: Diagrama de medias. Test de la Llave BADS Puntuación total.....	140
Figura 14: Diagrama de medias. Test de la Llave BADS patrón de búsqueda.....	141
Figura 15: Diagrama de medias. Test de la Llave BADS tiempo.....	142
Figura 16: Diagrama de medias. Número de aciertos en WCST-64.....	145
Figura 17: Diagrama de medias. Número de errores en WCST-64.....	146
Figura 18: Diagrama de medias. Número respuestas perseverativas en WCST-64.....	147
Figura 19: Diagrama de medias. Número errores perseverativos en WCST-64.....	148
Figura 20: Diagrama de medias. Número categorías completas en WCST-64.....	149

Figura 21: Diagrama de medias. Número errores TMT-A.....	150
Figura 22: Diagrama de medias. Número errores TMT-B.....	150
Figura 23: Diagrama de medias. Dígitos en orden directo WAIS-III.....	153
Figura 24: Diagrama de medias. Dígitos en orden inverso WAIS-III.....	153
Figura 25: Diagrama de medias. Dígitos totales WAIS-III.....	154
Figura 26: Diagrama de medias. FAB Instrucciones conflictivas.....	156
Figura 27: Diagrama de medias. FAB Control inhibitorio.....	157
Figura 28: Diagrama de medias. STROOP palabra-color.....	158
Figura 29: Diagrama de medias. FAB Fluencia léxica.....	160
Figura 30: Diagrama de medias. CAMCOG Fluencia semántica.....	161
Figura 31: Diagrama de medias. Fluencia de acciones.....	162
Figura 32: Diagrama de medias. FAB Semejanzas (abstracción).....	164
Figura 33: Diagrama de medias. WAIS III Semejanzas.....	165
Figura 34: Diagrama de medias. Respuestas conceptuales WCST-64.....	165
Figura 35: Diagrama de medias. Tiempo TMT A.....	167
Figura 36: Diagrama de medias. Tiempo TMT B.....	168
Figura 37: Diagrama de medias. Tiempo ZOO A.....	169
Figura 38: Diagrama de medias. Tiempo ZOO B.....	169
Figura 39: Diagrama de medias. Tiempo test de la Llave.....	170
Figura 40: Diagrama de medias. STROOP Número de estímulos palabra.....	171
Figura 41: Diagrama de medias. STROOP Número de estímulos color.....	172
Figura 42: Diagrama de medias. Rendimiento disejecutivo global.....	174
Figura 43: Diagrama de medias. NPI Depresión/Disforia.....	175
Figura 44: Diagrama de medias. Yesavage Depresión.....	176

Figura 45: Diagrama de medias. NPI Ansiedad.....	177
Figura 46: Diagrama de medias. HARS Ansiedad.....	177
Figura 47: Diagrama de medias. HARS Ansiedad psíquica.....	178
Figura 48: Diagrama de medias. HARS Ansiedad somática.....	179
Figura 49: Diagrama de medias. NPI Apatía/Indiferencia.....	181
Figura 50: Diagrama de medias. APADEM-NH Apatía.....	182
Figura 51: Diagrama de medias. APADEM-NH Déficit de pensamiento y conductas autogeneradas..	183
Figura 52: Diagrama de medias. APADEM-NH Aplanamiento emocional afectivo.....	183
Figura 53: Diagrama de medias. APADEM-NH Inercia cognitiva.....	184
Figura 54: Diagrama de medias. NPI Trastorno del sueño.....	185
Figura 55: Diagrama de medias. NPI Delirios.....	187
Figura 56: Diagrama de medias. NPI Agitación/Agresión.....	188
Figura 57: Diagrama de medias. NPI Exaltación/Euforia.....	189
Figura 58: Diagrama de medias. NPI Irritabilidad/Labilidad.....	189
Figura 59: Diagrama de medias. NPI Desinhibición.....	191
Figura 60: Diagrama de medias. NPI Conducta motora anómala.....	192
Figura 61: Diagrama de medias. NPI Alimentación/Apetito.....	193
Figura 62: Diagrama de medias. NPI Situación neuroconductual global.....	194
Figura 63: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Capacidad funcional básica global.....	196
Figura 64: Diagrama de medias. Índice de Barthel: comida.....	196
Figura 65: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Lavado.....	197
Figura 66: Diagrama de medias. FUCAS: Lavado.....	198
Figura 67: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Vestido.....	199
Figura 68: Diagrama de medias. FUCAS: vestido.....	199

Figura 69: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Arreglo.....	201
Figura 70: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Micción.....	201
Figura 71: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Ir al retrete.....	202
Figura 72: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Transferencia.....	203
Figura 73: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Deambulaci3n.....	203
Figura 74: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Subir y bajar escaleras.....	204
Figura 75: Diagrama de medias. PCG: Capacidad funcional instrumental global.....	208
Figura 76: Diagrama de medias. PCG: Capacidad usar tel3fono.....	209
Figura 77: Diagrama de medias. FUCAS: Comunicaci3n.....	210
Figura 78: Diagrama de medias. PCG: Capacidad hacer compras.....	210
Figura 79: Diagrama de medias. FUCAS: Compras.....	211
Figura 80: Diagrama de medias. PCG: Preparar comida.....	212
Figura 81: Diagrama de medias. PCG: Cuidado de la casa.....	213
Figura 82: Diagrama de medias. PCG: Lavado de la ropa.....	213
Figura 83: Diagrama de medias. PCG: Uso medios de transporte.....	214
Figura 84: Diagrama de medias. PCG: Responsable medicaci3n.....	215
Figura 85: Diagrama de medias. FUCAS: Medicaci3n.....	216
Figura 86: Diagrama de medias. PCG: gesti3n econ3mica.....	216
Figura 87: Diagrama de medias. Calidad de vida global autopercebida.....	220
Figura 88: Diagrama de dispersi3n. Rendimiento ejecutivo global con Situaci3n neuroconductual en DTA leve.....	221
Figura 89: Diagrama de dispersi3n. Rendimiento ejecutivo global con Situaci3n neuroconductual en DTA moderada.....	221
Figura 90: Diagrama de dispersi3n. Rendimiento ejecutivo global con Situaci3n neuroconductual en DTA moderada-grave.	221

Figura 91: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA leve.....	221
Figura 92: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA moderada.....	222
Figura 93: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA moderada-grave	222
Figura 94: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA leve.....	223
Figura 95: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA moderada.....	223
Figura 96: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA moderada-grave.	224
Figura 97: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA leve.....	224
Figura 98: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA Moderada.	224
Figura 99: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA moderada-grave.	224
Figura 100: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA leve.	224
Figura 101: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA moderada.	224
Figura 102: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA moderada-grave.	225
Figura 103: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA leve.	225
Figura 104: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA moderada.	225
Figura 105: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA moderada-grave.	225
Figura 106: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA leve.....	225
Figura 107: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA moderada.....	225

Figura 108: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA moderada-grave.	226
Figura 109: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA leve.....	226
Figura 110: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA moderada.....	226
Figura 111: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA Moderada-grave.	226
Figura 112: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA Leve.	228
Figura 113: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA moderada.....	228
Figura 114: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA moderada-grave.....	228
Figura 115: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA leve.....	228
Figura 116: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA moderada.....	229
Figura 117: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA moderada-grave.....	229

RESUMEN

RESUMEN

Se ha demostrado que los pacientes con Demencia tipo Alzheimer (DTA) presentan síntomas de Disfunción Ejecutiva (Baudic et al., 2006; Collete, Van der Linden y Salmon, 1999; Lafleche y Albert, 1995; Sgaramella et al., 2001; Hassenstab et al., 2015). Estos síntomas están asociados con la existencia de Trastornos Neuroconductuales y alteración en las Capacidades Funcionales (Back-Madruga et al., 2002; Boyle et al., 2003; Gleichgerrcht et al., 2011; Herrero et al., 2013; Jefferson et al., 2006; Pereira et al., 2008; Royall et al., 2007; Senanarong et al., 2005; Swanberg et al., 2004).

Por ese motivo, el objetivo principal de esta investigación consiste en el estudio de las Funciones Ejecutivas en pacientes con DTA de diferente grado de severidad y su relación con los Trastornos Neuroconductuales, las Capacidades Funcionales y la Calidad de Vida en comparación con Sujetos sin Deterioro Cognitivo.

En el estudio participaron un total de 110 participantes, 50 pacientes con DTA de diferente grado de severidad (DTA leve: 17, DTA moderada: 17, DTA moderadamente grave: 16) y 60 sujetos sin deterioro cognitivo con características sociodemográficas similares. Tras cumplir los criterios de inclusión pertinentes, se les aplicó un conjunto de pruebas de evaluación de las funciones ejecutivas, trastornos neuroconductuales, capacidades funcionales y calidad de vida.

Los resultados demuestran que los pacientes con DTA moderadamente grave presentan peores rendimientos ejecutivos, mayor presencia de trastornos neuroconductuales, mayores alteraciones en las capacidades funcionales y una menor calidad de vida global autopercibida, en comparación con los pacientes con DTA moderada, leve y los sujetos sin deterioro cognitivo.

Los hallazgos obtenidos confirman la ausencia de una relación entre la disfunción ejecutiva, los trastornos neuroconductuales, las capacidades funcionales y la calidad de vida, a excepción de algunas relaciones encontradas condicionadas por el grado de severidad de la DTA.

Una de las principales conclusiones derivadas del estudio es que a mayor grado de severidad en la DTA, mayor disfunción ejecutiva, mayor presencia de trastornos neuroconductuales, mayor alteración en las capacidades funcionales así como en la calidad de vida.

Palabras clave: Calidad de vida; capacidades funcionales; demencia tipo alzheimer; disfunción ejecutiva; funciones ejecutivas; trastornos neuroconductuales.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la Enfermedad de Alzheimer (EA) supone la primera causa de demencia (Alzheimer`s Association, 2015; García-Alberca et al., 2008) su etiología sigue siendo de naturaleza desconocida y multifactorial por lo que algunas de las principales líneas de investigación actuales se han basado en el estudio de los factores epidemiológicos, genéticos, neuropatológicos, así como en diferentes métodos de análisis orientados al diagnóstico precoz de la enfermedad. A pesar de la ausencia de un biomarcador completamente fiable para diagnosticar in vivo la EA, existen múltiples manifestaciones clínicas como la presencia de sintomatología cognitiva, neuroconductual y funcional que siguen constituyendo la tríada fundamental para describir tanto el diagnóstico como el curso evolutivo de la enfermedad.

De las manifestaciones cognitivas, se ha constatado que el déficit de memoria episódica anterógrada constituye el principal marcador neuropsicológico de mayor replicabilidad para explicar la aparición de la EA (Dubois, Picard y Sarazin, 2009), aunque recientemente se ha constatado la presencia de otro tipo de presentaciones atípicas, como la alteración en las Funciones Ejecutivas (FE). Las FE son las capacidades cognitivas necesarias para iniciar, planificar y verificar conductas orientadas a la consecución de objetivos (Lezak, 1982). La disfunción de las FE constituye uno de los principales déficits que se presentan en la EA y suponen una manifestación neuropsicológica esencial para realizar el diagnóstico de la EA (McKhann et al., 2011).

Hasta relativamente hace poco tiempo la Disfunción Ejecutiva (DFE) no se consideraba una característica importante de la EA (Morris y Becker, 2004) sin embargo, en las últimas décadas la literatura evidencia que los pacientes con Demencia tipo

Alzheimer (DTA) presentan síntomas de DFE (Baudic et al., 2006; Bhutani, Montaldi, Brooks y McCulloch, 1992; Binetti et al., 1996; Collete, Van der Linden y Salmon, 1999; Lafleche y Albert, 1995; Sgaramella et al., 2001).

Dicha afectación se ha relacionado con la aparición preclínica de la DTA así como con el grado de severidad de la misma (Albert, Moss, Tanzi y Jones, 2001; Baddeley y Wilson, 1988; Lafleche y Albert, 1995; Tabert et al., 2006).

Algunos de los componentes ejecutivos más afectados en la EA son las alteraciones en los procesos de planificación ejecutiva (Mack y Patterson, 1994; Rainville et al., 2002); capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia (Amieva et al., 2004; Bondi et al., 2002), fluencia verbal (Henry, Crawford y Phillips, 2004), memoria operativa (Gagnon y Belleville, 2011) y flexibilidad cognitiva (Godefroy et al., 2014).

Cabe destacar la existencia de datos que indican una prevalencia de DFE entre el 60 % y el 80% de los pacientes con EA (Godefroy et al., 2014), asociada con un mayor grado de discapacidad de las Actividades de la Vida Diaria (AVD) y con una mayor ocurrencia de síntomas neuroconductuales (Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal y Cummings, 2004).

Numerosas investigaciones han objetivado la existencia de una relación entre la DFE y los Trastornos Neuroconductuales (TNC) y las Capacidades Funcionales (CF), aunque se requiere mayor evidencia empírica que permita delimitar con exactitud la existencia de este tipo de relaciones (Tschanz et al., 2011). La presencia de TNC no debe ser menospreciada puesto que están presentes en un 80% de los casos (Robles Castiñeiras et al., 2012) y se relacionan con el Deterioro Cognitivo (DC) y progresión de la EA (Palmer et al., 2011), la Calidad de Vida (CV) del paciente (Tatsumi et al., 2009) y la

institucionalización prematura del enfermo (Mohamed, Rosenheck, Lyketsos y Schneider, 2010).

La presencia de alteraciones en las CF constituye un requisito fundamental para realizar el diagnóstico clínico de la EA (APA, 2013; McKhann et al., 2011). Se ha observado que la discapacidad funcional está presente en un 90% de los pacientes con EA y dicha discapacidad se intensifica conforme aumenta la progresión de la demencia, generando sobrecarga en el cuidador y mayor gasto asistencial (Feldman et al., 2001). Algunas CF afectadas en los pacientes con EA son las relacionadas con el cuidado personal y la movilidad (Baquero et al., 2009), por lo que una pérdida de la autonomía funcional conlleva un empobrecimiento de calidad de vida (Sala, 2011).

El objetivo general de este trabajo es estudiar las FE, la situación neuroconductual, las CF y la CV en los pacientes con DTA de diferente grado de severidad, así como analizar si existe o no relación entre las FE, los TNC y las CF.

Este trabajo consta de dos partes:

PARTE I: Revisión teórica.

Esta parte está estructurada en tres capítulos teóricos orientados a la revisión y síntesis de la información sobre el tema en cuestión: Enfermedad de Alzheimer, funciones ejecutivas y disfunción ejecutiva en la Demencia tipo Alzheimer. Relación con los trastornos neuroconductuales y las capacidades funcionales.

Capítulo 1: Enfermedad de Alzheimer. Conceptualización, epidemiología, etiopatogenia, neuropatología, diagnóstico clínico y características clínicas en la Demencia tipo Alzheimer.

Capítulo 2: Funciones ejecutivas. Conceptualización, principales modelos teóricos y componentes de la función ejecutiva, bases neuroanatómicas y neurofuncionales y evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas.

Capítulo 3: Disfunción ejecutiva en la Demencia tipo Alzheimer. Se presenta una revisión sobre las características más distintivas de alteración ejecutiva en pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Posteriormente se analiza la relación entre la disfunción ejecutiva y los trastornos neuroconductuales y finalmente la relación entre la disfunción ejecutiva y las capacidades funcionales en pacientes con Demencia tipo Alzheimer.

PARTE II: Estudio empírico. Consta de 5 capítulos:

Capítulo 4: Objetivos e hipótesis.

Capítulo 5: Metodología. Se presenta el tipo de diseño utilizado para realizar la investigación, descripción de las principales variables operativas del estudio (dependientes e independiente), selección y características de los participantes, descripción de los instrumentos de evaluación, procedimiento y análisis estadísticos realizados.

Capítulo 6. Resultados. Exposición de los resultados que permitan observar con claridad el alcance de los objetivos planteados así como la confirmación o refutación de las hipótesis previamente definidas.

Capítulo 7: Discusión. Se discuten los principales hallazgos obtenidos en función de sus implicaciones teóricas y clínicas.

Capítulo 8: Conclusiones. Se presentan las principales conclusiones obtenidas.

Finalmente, las referencias bibliográficas.

PARTE I
REVISIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

CAPÍTULO 2. FUNCIONES EJECUTIVAS.

**CAPÍTULO 3. DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN LA DEMENCIA TIPO
ALZHEIMER.**

CAPÍTULO 1

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

- 1.1. Conceptualización.
 - 1.2. Epidemiología.
 - 1.3. Etiopatogenia.
 - 1.4. Neuropatología
 - 1.5. Diagnóstico clínico.
 - 1.6. Características clínicas en la Demencia tipo Alzheimer.
-

1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.1. Conceptualización

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada patológicamente por la presencia de Ovillos Neurofibrilares (ON), Placas Neuríticas (PN) o seniles y neuritas distróficas que clínicamente se manifiesta por un progresivo deterioro cognitivo y funcional, con alteraciones psicológicas, cambios en el estado de ánimo 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).

Fue Alois Alzheimer quien en 1906 describió las características clínicas y anatomopatológicas de la paciente Auguste D., que a los 51 años presentó un trastorno clínico de delirio celotípico, deterioro progresivo de la memoria, y finalmente, desarrolló un cuadro de demencia caracterizado por la presencia de desorientación, afasia, apraxia, agnosia e incapacidad para realizar las AVD. Falleció a los 56 años en un estado de demencia avanzada.

Los resultados de la autopsia evidenciaron la existencia de atrofia cerebral generalizada y arterioesclerosis, junto con las primeras manifestaciones neuropatológicas clásicas de la enfermedad, ON y depósitos con PN de proteína Beta-Amiloide (β A). Dichas manifestaciones constituyen la huella neuropatológica distintiva de la EA y suelen evidenciarse en estructuras del lóbulo temporal medial y del sistema límbico (Braak y Del Tredici, 2011).

A pesar del descubrimiento, esta enfermedad no tuvo el respaldo científico suficiente hasta que no fue descrita en la octava edición del *Kompendium der Psychiatrie* y denominada hace ya más de 100 años, como EA (Kraepelin, 1910).

Inicialmente la EA estuvo considerada como una demencia presenil, debida fundamentalmente a la edad de aparición, sin embargo con el paso de los años, la EA ha permitido diferenciar la senilidad asociada al envejecimiento normal de las propias demencias seniles (Mandell y Green, 2011).

Tradicionalmente la EA era definida como una entidad clínico patológica dual, es decir, estaba basada en un diagnóstico fundamentalmente clínico y su confirmación anatomopatológica post mortem. Actualmente la EA es una entidad clínico-biológica, puesto que para su diagnóstico es imprescindible la presencia de un trastorno neurocognitivo mayor o leve, cuya gravedad interfiera de manera significativa en la capacidad funcional para realizar las AVD, acompañado de la evidencia de biomarcadores (APA, 2013).

De acuerdo con esta definición, Alexopoulos y Kurz (2015) consideran que los nuevos conceptos diagnósticos de la EA deberían ser la presencia de un perfil positivo de biomarcadores junto con cambios microscópicos a nivel cerebral evidenciados in vivo. Otros estudios actuales llevados a cabo por Allen, Robinson, Snowden, Davidson y Mann (2014) y Ansciaux et al., (2015) afirman que el diagnóstico de la EA es eminentemente clínico, realizado por exclusión de otras demencias y su diagnóstico definitivo requiere del análisis histopatológico post-mortem o el estudio genético en el caso de la forma de presentación familiar.

Desde estos planteamientos, la nueva conceptualización de la EA requiere la combinación entre las características clínicas que definen la enfermedad junto con la presencia de biomarcadores, estudio genético y análisis histopatológico post-mortem.

1.2. Epidemiología

El número de personas que padecen demencia en el año 2015 son 46,8 millones de casos, en el año 2030 serán 74,7 millones y en el año 2050 el número de personas ascenderán a los 131 millones (Prince et al., 2015). La EA es la primera causa de demencia (Alzheimer's Association, 2015), seguida por las demencias vasculares, demencia mixta, demencia por cuerpos de Lewy y demencia Fronto-temporal, según revela el informe mundial del “*Alzheimer's Disease International -ADI-*” al constatar que la EA presenta una elevada proporción de casos (50-75%) en comparación con el resto de demencias (Prince, Albanese, Guerchet y Prina, 2014).

A partir de las proyecciones del crecimiento poblacional que realizó la *Organización Mundial de la Salud* (OMS, 1994), se estimó que en el año 2000 el número de casos de EA en el mundo había sido de 25.5 millones, cifra que se corresponde con los 37 millones de personas estimadas que padecerán la enfermedad desde el 2010 hasta el año 2025 (Wimo y Prince, 2010).

Prevalencia: A nivel mundial la EA presenta una tasa de prevalencia de 1,4% en personas entre los 65-69 años de edad, de 2,8% entre los 70-74 años, de 6,6% entre los 75-79 años, de 11,1% entre los 80-84 años, y de 23,6% entre los 85 y los 89 años (WHO, 2006). A partir de los 85 años existe una probabilidad cercana al 50% de padecer la EA (Castellani, Rolston y Smith, 2010).

En Europa, el grupo EURODERM (*European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia*), que incluyó 11 estudios realizados en la década de los 90, mostró que el 53,7% de los casos con demencia correspondían a EA, observándose una correlación entre el incremento de la prevalencia y la edad, con un

aumento mayor para el sexo femenino (Lobo et al., 2000; de Pedro-Cuesta et al., 2009). En España, la cifra de personas que padecen EA se sitúa en torno a los 500.000-800.000. De los resultados anteriores y de la mayoría de trabajos de investigación se desprende la observación de que la prevalencia de la demencia varía en función de la edad, por lo que constituye el factor de riesgo epidemiológico de mayor magnitud que predice la aparición de la demencia (de Pedro-Cuesta et al., 2009; Fratiglioni et al., 2000).

Incidencia: Los estudios sobre la incidencia demuestran que la EA aumenta de manera exponencial con la edad (Reitz y Mayeux, 2014) y que el número de casos se sitúan alrededor del 0.5 % entre los 65 y los 69 años, y aproximadamente del 6-8% entre los individuos con edades comprendidas entre 85 y los 89 años (Mayeux y Stern, 2012), por lo que el número de casos de incidencia se triplica aproximadamente cada 10 años a partir de los 65 años de edad (Alberca y López-Pousa, 2011).

La tasa de incidencia total a nivel mundial oscila entre 10.3/1.000 y 39.1/1000 casos anuales en personas mayores de 65 años (Hendrie et al., 1995) y en personas con EA del mismo rango de edad, pero situadas en el continente Europeo de 19,4 / 1000 por caso anual (Fratiglioni et al., 2000). Según el “*World Alzheimer Report*” se estima una incidencia de más de 9,9 millones de nuevos casos cada año en todo el mundo, lo que implica un caso nuevo cada 3,2 segundos (Prince et al., 2015). Resultados recientes sugieren que las tendencias del futuro apuntan a un decremento en la tasa de la incidencia de la EA, debido al control de los factores de riesgo vascular o el aumento en el nivel educacional (Alzheimer`s Association, 2015; Qiu, von Strauss, Bäckman, Winblad y Fratiglioni, 2013; Satizabal et al., 2014).

1.3. Etiopatogenia

Aunque el descubrimiento de la EA data de hace algo más de un siglo, su etiología sigue siendo de naturaleza desconocida, considerándose en la actualidad que son múltiples los factores causales. Existe evidencia emergente que considera que los mecanismos epigenéticos contribuyen a la EA. Se ha documentado en modelos transgénicos de la EA como la influencia de factores medioambientales pueden modificar la expresión de genes y producir cambios cerebrales característicos de la EA (Chouliaras et al., 2010; Kilgore et al., 2010; Wu, Basha y Zawia, 2008).

Factores de riesgo: Entre los factores de riesgo asociados a la incidencia y prevalencia de la EA, con independencia del factor edad (de Pedro-Cuesta et al., 2009) y el sexo (Fratiglioni et al., 2000; Lobo et al., 2000), existen otros como los factores genéticos relacionados con la codificación del gen de la Apolipoproteína E (APOE) (Corder et al., 1993; Reitz y Mayeux, 2014), la presencia de traumatismo craneoencefálico (Guo et al., 2000), actividad inflamatoria sistémica (Holmes et al., 2009) o el síndrome metabólico (Razay, Vreugdenhil y Wilcock, 2007).

Factores de riesgo cardiovascular: Entre los factores de riesgo cardiovascular que predisponen la aparición de la EA, destacan la presencia de historia de diabetes, hipertensión arterial, colesterol, dislipemia, obesidad y tabaquismo (Barnes y Yaffe, 2011; Luchsinger et al., 2005; Reitz y Mayeux, 2014).

Factores de riesgo modificables: Algunos de los factores de riesgo potencialmente modificables en la demencia son la reserva cognitiva, los factores de riesgo

cardiovascular, el estilo de vida, los factores ambientales y psicosociales (Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo y Prince, 2012).

Algunos factores ambientales como la exposición a pesticidas, campos electromagnéticos, disolventes orgánicos y anestésicos volátiles se relacionan con la EA (Jiang, Yu, Tian, Tan, 2013) y entre los factores de riesgo psicosociales se ha demostrado que un alto nivel educacional y una mayor actividad ocupacional generan una reserva cognitiva que protege al cerebro contra la posible aparición de la EA (Caamano-Isorna, Corral, Montes-Martinez y Takkouche, 2006; Meng y D'Arcy, 2012).

Con respecto al estilo de vida y los factores psicosociales, se constata que el estrés, el padecimiento de un trastorno depresivo o el consumo de alcohol incrementan el riesgo de desarrollar EA (Anstey, Mack y Cherbuin, 2009; Ownby, Crocco, Acevedo, John y Loewenstein, 2006).

Factores protectores: Existen variables como la actividad física que han demostrado ejercer un efecto protector sobre la EA (Sofi et al., 2011). Otros factores protectores que se han relacionado con una menor predisposición a desarrollar EA son el ejercicio mental o el aprendizaje de nuevas habilidades (Wilson, Scherr, Schneider, Tang y Bennett, 2007), el consumo de alcohol con moderación, en lo que se refiere al vino (Solfrizzi et al., 2009) y la inclusión de una dieta sana enriquecida con antioxidantes y caracterizada por una restricción calórica (Qin et al., 2006).

En la Tabla 1, se muestran el nivel de evidencia de los principales factores de riesgo potenciales relacionados con la aparición de la EA.

Tabla1: Factores de riesgo potencial en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Khanahmadi, Farhud y Malmir, 2015).

Dirección de la asociación	Factores	Nivel de evidencia
Incrementa el riesgo	- ApoE 4	Moderada
	- Conjugación de estrógenos equinos con metil progesterona	
Disminuye el riesgo	- Medicamentos no esteroides anti-inflamatorios	Baja
	- Trastorno depresivo	
	- Diabetes mellitus	
	- Hiperlipidemia	
	- Lesión cerebral traumática	
	- La exposición a plaguicidas	
	- Consumo de tabaco	
Disminuye el riesgo	- Dieta mediterránea.	Baja
	- El ácido fólico	
	- Inhibidores de la reductasa	
	- Alto nivel de educación	
	- Moderación en el consumo de alcohol.	
	- Estimulación cognitiva	
No asociación	- Alto nivel de actividad física	Moderada
	- Vitamina E	
Inadecuada evidencia	- Inhibidores de la colinesterasa	Baja
	- Medicación antihipertensiva	
	- Omega-3 los ácidos grasos	
	- Las vitaminas B12, C.	
	- La homocisteína	
	- Hipertensión	
	- Obesidad	
	- El síndrome metabólico	
- Nivel Ocupacional		
Inadecuada evidencia	- La ingesta de frutas y verduras	No aplicable
	- La alta ingesta calórica	
	- La memantina.	
	- Los trastornos de ansiedad	
	- Factores genéticos distintos de APOE.	

Clasificación de la EA (edad): En función de la edad de aparición de la sintomatología de la enfermedad se realiza una clasificación de EA de inicio precoz y EA de inicio tardío. La EA de inicio precoz se determina si el comienzo es anterior de los 65 años y se caracteriza por una mayor progresión asociada a cambios hereditarios. Cuando el comienzo de la enfermedad es posterior de los 65 años, la EA es de inicio tardío, estando esta modalidad de presentación presente en un 95% de los casos (Reitz y Mayeux, 2014).

Además de estas dos formas de presentación de la enfermedad también existen subtipos de presentación en función de la herencia familiar.

Clasificación de la EA (herencia familiar): Se puede distinguir la EA que presenta antecedentes de historia familiar previa o la EA de aparición esporádica cuando no hay un componente hereditario asociado. Se considera que la EA con herencia familiar normalmente debuta de forma precoz, mientras que la EA de naturaleza esporádica suele presentarse de manera tardía (Bekris, Yu, Bird y Tsuang, 2010).

Factores genéticos: Algunas de las principales mutaciones genéticas que incrementan el riesgo de aparición de la EA precoz por herencia autosómica dominante son las mutaciones del gen Presenilina I en el cromosoma 14, el gen de la Presenilina 2 en el cromosoma 1 y el gen que codifica la proteína precursora de la beta- amiloide (PPA) en el cromosoma 21, cuyo depósito cerebral aberrante supone una de las manifestaciones neuropatológicas más distintivas de la enfermedad (Alberca y López-Pousa, 2011). En el caso de la EA de aparición esporádica se acepta de manera universal que el mayor riesgo de susceptibilidad genética asociado es la presencia del alelo del ApoE4 (Lopera, 2012). Dicho gen presenta tres alelos, ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) cuya combinación pueden dar lugar a diferentes polimorfismos, de los cuales el alelo $\epsilon 3$ es el más común, el alelo $\epsilon 2$ es el de menor frecuencia en contraste con el alelo $\epsilon 4$, que está presente en aproximadamente un 50% de pacientes con EA (Bu, 2009), por lo que su presencia incrementa notablemente la probabilidad de desarrollar EA. La EA esporádica suele ser más poligénica, y según diversos estudios de asociación genómica se ha demostrado la existencia de nuevos genes implicados que aumentan la susceptibilidad de padecer la EA (Escott-Price et al., 2014; Tosto y Reitz, 2013).

La división entre los genes implicados con cada tipo de herencia puede observarse en la Tabla 2.

Tabla 2: Principales genes implicados en la Enfermedad de Alzheimer de herencia autosómica dominante o esporádica (tomada de Bekris, Yu, Bird y Tsuang, 2010; Mayeux y Stern, 2012; Gene Cards, 2014).

Símbolo	Descripción	Identificación	Herencia
APP	Proteína precursora Beta Amiloide (A4)	GC21M027252	Autosómica dominante
SORL1	Receptor de sortilin, L	GC11P121452	Esporádica
BIN1	Puente integrador 1	GC02M127048	Esporádica
COL25A1	Colágeno, tipo XXV, alfa 1	GC04M109731	Esporádica
BPTF	Factor de transcripción PHD bromodominio	GC17P065821	Esporádica
PSEN1	Presenilina 1	GC14P073603	Autosómica dominante
PSEN2	Presenilina 2	GC01P227058	Autosómica dominante
CR1	Componente del complemento (3b/4b) del receptor 1	GC01P207496	Esporádica
CLSTN1	Calsinténina 1	GC01M009789	Esporádica
APOE	Apolipoproteína E	GC19P045408	Esporádica
GSK3B	Glucógeno sintasa quinasa 3 beta	GC03M119540	Esporádica
CHAT	Colina acetiltransferasa- O	GC10P050817	Esporádica
PSENEN	Gamma secretasa promotora de la subunidad de presenilina	GC19P036236	Autosómica dominante
LRP1	Lipoproteínas de baja densidad de receptores relacionados con la proteína 1	GC12P057497	Esporádica
NCSTN	Nicastrina	GC01P160313	Esporádica
CDK5R1	Quinasa dependiente de ciclina 5, subunidad reguladora 1 (p35)	GC17P030813	Esporádica
GSK3A	El glucógeno sintasequinasa 3 alfa	GC19M042734	Esporádica
CASP3	Caspasa 3, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis	GC04M185548	Esporádica
APBA1	Beta Amiloide (A4) de unión a proteínas, la familia A, precursor miembro 1	GC09M072042	Esporádica
MAPT	Microtúbulos de la proteína tau asociada	GC17P043971	Esporádica

1.4. Neuropatología

Alteraciones microscópicas neuropatológicas: Las lesiones microscópicas cardinales que definen histopatológicamente la EA son la presencia de Placas Neuríticas (PN) y Ovillos Neurofibrilares (ON). Junto con dichas alteraciones proteicas también se

produce la aparición de pérdida neuronal, sináptica, muerte celular, aumento del estrés oxidativo e incremento de los niveles de inflamación, cambios que repercuten sobre los vías de neurotransmisión, principalmente colinérgicas (Ballard et al., 2011).

Hipótesis colinérgica: Las vías colinérgicas se localizan en determinados núcleos del prosencéfalo basal e inervan principalmente al hipocampo, amígdala y al neo córtex (Figura 1), por lo que la atrofia colinérgica del prosencéfalo basal ha resultado ser eficaz para predecir la aparición de la carga amiloide, el deterioro cognitivo y la presencia de trastornos de conducta en la EA (Contestabile, 2011; Pinto, Lanctôt y Herrmann, 2011; Teipel et al., 2014). Una de las funciones elementales de la vía colinérgica se basa en la regulación del ciclo de vigilia y sueño, así como en la modulación de los procesos de aprendizaje y memoria, de forma que la disfunción de la neurotransmisión colinérgica supone una hipótesis explicativa sobre la aparición de los déficits cognitivos y de la gravedad de la EA (Orta-Salazar, Cuellar-Lemus, Díaz-Cintra y Feria-Velasco, 2014).

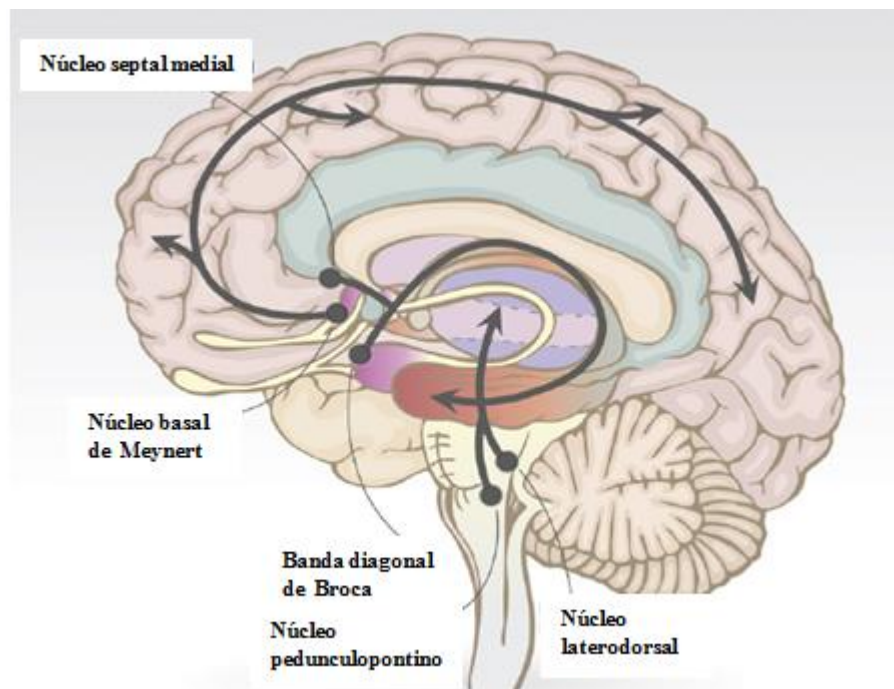


Figura 1: Inervación de la vía colinérgica (tomada de Pinto, Lanctôt y Herrmann, 2011).

Datos recientes apuntan a una redefinición de la hipótesis colinérgica en la que el déficit colinérgico impide al cerebro la capacidad de compensación frente a otros factores de riesgo neuropatológicos concomitantes (Craig, Hong y McDonald, 2011) y es susceptible de ser investigada mediante la pupilometría (Fotiou, Kaltsatou, Tsiptsios, Nakou, 2015).

Hipótesis cascada amiloide: La presencia de PN de β A supone la hipótesis más aceptada en la actualidad sobre la fisiopatología de la EA. Ésta es conocida como la hipótesis de la cascada amiloide (Hardy y Higgins, 1992), en la que se postula que la β A es el desencadenante de una secuencia de eventos patógenos que incluyen principalmente inflamación glial, hiperfosforilación y agregación de ON, dando como consecuencia disfunción sináptica generalizada y muerte neuronal (Simón, Frechilla y del Río, 2010). Los patrones de angiopatía amiloide focalizada en diferentes estructuras cerebrales permiten la clasificación de diferentes subtipos histopatológicos de EA (Allen, Robinson, Snowden, Davidson y Mann (2014).

Aunque es innegable el importante papel que juega la β A en el proceso neurodegenerativo, diversos hallazgos como la relativa ausencia de placas de β A postmortem en pacientes que presentan EA, junto con la existencia de abundante placa de β A en individuos cognitivamente normales que no desarrollan la enfermedad (Becker et al., 2011), sostienen que la carga aberrante de la proteína β A no se correlaciona de manera fehaciente con la gravedad de los síntomas cognitivos (Bierer et al., 1995; Nelson et al., 2007). Parece ser que la PN estaría relacionada con la aparición de los síntomas iniciales de la EA (Tiraboschi, Hansen, Thal y Corey-Bloom, 2004).

Proteína tau: En la EA existe una hiperfosforilación de tau que contribuye a la desestabilización de los microtúbulos, transporte axonal y a la formación de ON, favoreciendo la muerte neuronal (De-Paula, Radanovic, Diniz, y Forlenza, 2012). Los datos existentes sugieren la existencia de una mayor correlación entre la proteína tau y el grado de severidad de la demencia que la establecida con la β A (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah y Hyman, 2011).

El análisis histopatológico de Braak (Braak y Braak, 1991) estudia tanto el grado de hiperfosforilación de tau como la formación de ON en la EA. El proceso afecta progresivamente las regiones profundas del lóbulo temporal, como la corteza entorrinal y transentorrinal (Etapa I-II), la formación hipocampal, el complejo amigdalino, el sistema límbico (Etapa III-IV) y prácticamente todas las áreas de asociación neocortical como la corteza prefrontal (Etapa V-VI) (Braak y Del Tredici, 2011).

Dicha secuencia de alteraciones neuropatológicas coinciden con la afectación jerárquica de la cognición en la EA, es decir, en las primeras etapas se produce un alteración específica de la memoria episódica (lóbulo temporal medial) y en las etapas moderadas y avanzadas se produce alteración en la navegación visuoespacial y agnosia (corteza occipitoparietal) apraxia (corteza parietal) y DFE (corteza prefrontal) (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah y Hyman, 2011).

La Figura 2 muestra la secuencia espacio-temporal de la degeneración neurofibrilar en la corteza transentorrinal, sistema límbico y corteza isocortical en la EA.

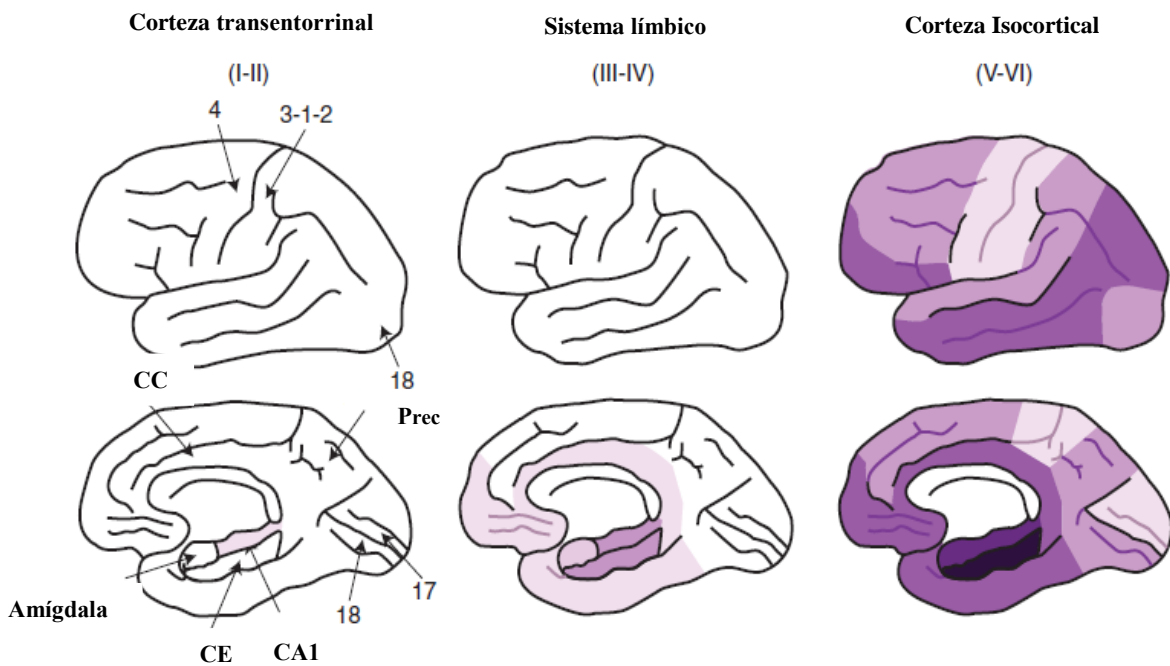


Figura 2: Secuencia espacio-temporal de la degeneración neurofibrilar (tomada de Braak y Braak, 1991; Braak y Del Tredici, 2011; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah y Hyman, 2011).

Nota: CA1, Cuerno de amon 1 del subcampo del hipocampo; CE, Corteza entorrinal; CC, Corteza cingulada; Prec, Precuneo; 3-1-2, Corteza somatosensorial primaria; 4, corteza motora primaria; 17, corteza visual primaria; 18, corteza visual asociativa. El color más oscuro indica mayor concentración de ovillos neurofibrilares.

Alteraciones neuropatológicas macroscópicas: Las alteraciones neuropatológicas macroscópicas incluyen los procesos de atrofia cerebral, que afectan de manera generalizada tanto la corteza cerebral con cierta preservación de la corteza motora, somatosensorial y del córtex visual (Perl, 2010), como a la sustancia blanca y determinadas estructuras subcorticales como los ventrículos cerebrales y locus coeruleus (Braak y Del Tredici, 2011) observándose una mayor severidad de estas alteraciones en las formas de EA de inicio precoz que en las formas de inicio tardío (Lopera, 2012) pero no asociadas al proceso del envejecimiento normal (Manzano-Palomo, De la Morena-Vicente y Barquero, 2006).

1.5. Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la EA se realiza por exclusión de otras entidades patológicas utilizando para ello los criterios clínicos establecidos como el DSM-V (APA, 2013), CIE-10 (OMS, 1994) y NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011) y para la confirmación anatomopatológica los criterios señalados (Kachaturian, 1985). En ausencia de un marcador completamente fiable, el diagnóstico clínico junto con la confirmación anatomopatológica sigue siendo la herramienta diagnóstica por excelencia.

Criterios clínicos: Para el diagnóstico de la EA es necesario la utilización de criterios clínicos, como los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Psiquiatría, DSM-V (APA, 2013). En estos últimos la presencia de un trastorno neurocognitivo debido a EA debe especificarse si es mayor o leve en función de su gravedad diagnóstica, basado en alteraciones neuropsicológicas de la atención, aprendizaje y memoria, lenguaje, sistema perceptivo-motor, cognición social que interfieran de manera significativa con la realización de las actividades de la vida diaria. Se diagnostica EA probable si hay evidencias de una mutación genética, declive progresivo y gradual de la memoria junto con otro dominio cognitivo (afasia, apraxia, agnosia y/o alteración de las FE) y sin evidencias de una etiología mixta.

Para realizar el diagnóstico de EA posible se requiere la constatación del declive progresivo y gradual en la esfera cognitiva aunque no es necesaria la detección de ninguna evidencia de mutación genética.

En los criterios diagnósticos del *National Institute of Neurologic Comunitive Disorders and Stroke – AD and related Disorders Association* (NINCDS – ADRDA (McKhann et al., 1984) se incluyen la presencia de tres posibilidades diagnósticas: 1)

diagnóstico definitivo (Diagnóstico clínico con confirmación por autopsia o biopsia; 2) DTA probable (Síndrome prototípico sin evidencia histopatológica; 3) DTA posible (Presentación clínica típica, sin confirmación anatomopatológica).

Recientemente se han revisado los criterios diagnósticos NINCDS – ADRDA por el *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) (McKhann et al., 2011) en los que se ha establecido que para realizar el diagnóstico de la DTA se requiere de la constatación del cambio gradual y progresivo de la memoria episódica, junto con la evidencia de un perfil positivo en algunos de los marcadores biológicos.

Los criterios diagnósticos NIA-AA para la EA en sus diferentes posibilidades diagnósticas (demencia debida a EA probable, demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado, demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico, demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico, demencia debida a EA fisiopatológicamente probada, demencia improbablemente debida a EA) (McKhann et al., 2011) junto con sus características y especificaciones clínicas pueden verse en la Tabla 3.

Según una serie de autores (López, McDade, Riverol y Becker, 2011) existen una serie de diferencias comparativas entre los criterios NINCDS – ADRDA (McKhann, et al., 1984) frente a los criterios NIA-AA (McKhann et al., 2011) en la Demencia tipo Alzheimer probable que pueden consultarse en la Tabla 4.

Tabla 3: Criterios de diagnóstico clínico en la Enfermedad de Alzheimer (NIA-AA) (McKhann et al., 2011).

Clasificación EA	Descripción	Características	Especificaciones
DEMENCIA DEBIDA A EA <u>PROBABLE</u>	EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia.	A. Comienzo insidioso. B. Historia clínica de DC obtenida mediante informe u observación. C. El DC se caracteriza por la presencia de:	A) <i>Presentación amnésica.</i> B) <i>Presentación no amnésica:</i> - Alteración en el lenguaje. - Alteración visuoespacial. - Disfunción ejecutiva.
		D. El diagnóstico de demencia debida a EA probable no debería ser aplicado cuando exista evidencia de:	A) Enfermedad cerebrovascular. B) Otras demencias (Cuerpos de Lewy, Frontotemporal, Afasia progresiva primaria). E) Otra enfermedad neurológica.
DEMENCIA DEBIDA A EA <u>PROBABLE</u> CON UN NIVEL DE CERTEZA INCREMENTADO	1. Demencia debida a EA probable con declive documentado. 2. Demencia debida a EA probable debida a mutación genética.	Evidencia de DC mediante evaluación neuropsicológica e informadores. Evidencia de una mutación genética causal (genes APP, PSEN, PSEN2)	
DEMENCIA DEBIDA A EA <u>PROBABLE</u> CON EVIDENCIA DE PROCESO FISIOPATOLÓGICO	Biomarcadores	1. Biomarcadores del depósito de proteína β -amiloide (β A). 2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente	Niveles bajos de proteína β A ₄₂ . Perfil positivo en RM y PET. Nivel elevado de proteína tau (p-tau). Disminución de fludesoxiglucosa temporo-parietal (PET) y atrofia temporal parietal (RM).
DEMENCIA DEBIDA A EA POSIBLE CON EVIDENCIA DE PROCESO FISIOPATOLÓGICO DE EA	Cumplir con los criterios de una demencia no-EA	Tener evidencia de biomarcadores de EA	A) Curso típico. B) Presentación atípica (otras etiologías).
DEMENCIA DEBIDA A EA FISIOPATOLÓGICAMENTE PROBADA	Cumplir con los criterios para la demencia debida a EA.	Tener evidencia con el examen neuropatológico.	
DEMENCIA IMPROBABLEMENTE DEBIDA A EA	1. No cumplir con los criterios clínicos de demencia debida a EA 2. Cumplir con determinados criterios	A pesar de cumplir criterios clínicos de demencia debida a EA posible:	A) Existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo. B) Son negativos los biomarcadores

Nota: APP, Gen de la Apolipoproteína; β A₄₂, Beta amiloide 42 en fluido cerebrospinal; DC, Deterioro Cognitivo, EA, Enfermedad de Alzheimer; RM, Resonancia magnética; NIA-AA, National Institute on Aging and the Alzheimer's Association; PET, Tomografía por emisión de positrones; PSEN, Presenilina.

Tabla 4: Comparación entre los criterios NINCDS- ADRDA y NIA-AA en la Demencia tipo Alzheimer probable (tomada de López, McDade, Riverol y Becker, 2011).

	Criterios NINCDS- ADRDA	Criterios NIA-AA
Diagnóstico de demencia	Alteración en dos dominios cognitivos evidenciado en pruebas neuropsicológicas	Alteración en dos dominios cognitivos y definición de formas de DTA de presentación atípica.
Aparición y progresión	Empeoramiento progresivo de las funciones cognitivas	Aparición insidiosa y antecedentes de empeoramiento de la cognición por informe u observación.
Edad	40-90 años	Sin limitación de edad
Trastornos neurológicos	Ausencia de los mismos para justificar los déficits cognitivos	No enfermedad cerebrovascular o medicación que afecte a la cognición
Síntomas conductuales	Alteración de la conducta (mioclonía, marcha apráxica) y estado de ánimo (depresión)	Se considera un dominio en la definición de la demencia.
Nivel de conciencia	Ausencia de delirio, estupor, coma	No explicable por delirio u otro trastorno psiquiátrico grave
Pruebas analíticas	Punción lumbar y analítica de sangre normal. TAC normal o con atrofia.	No indicado
Biomarcadores	No disponibles	RM, PET y LCR
Formas familiares	Si hay AP, realizar biopsia para confirmar diagnóstico de DTA	APP, PSEN 1 y PSEN 2 aumentan lo probabilidad diagnóstica. APOE 4 no es suficientemente específico.

Nota: AP, Antecedentes personales; APP, Apolipoproteína; APOE, Gen de la Apolipoproteína 4; DTA, Demencia tipo Alzheimer; LCR, Líquido cefalorraquídeo; NINCDS – ADRDA, National Institute of Neurologic Comunitive Disorders and Stroke – AD and related Disorders Association; NIA-AA, National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association; PET, Tomografía de emisión de positrones; PSEN, Presenilina; RM, Resonancia magnética; TAC, Tomografía axial computerizada.

Tradicionalmente se conceptualizaba la EA como una entidad clínico-patológica, que requería el fenotipo de afectación en la memoria episódica junto con la presencia de cambios neuropatológicos para su confirmación anatomopatológica, pero actualmente el diagnóstico de la EA puede establecerse en vivo y de manera precoz, sustentado por la evidencia clínico-biológica que considera que las primeras manifestaciones clínicas de la memoria episódica pueden reflejarse en determinados biomarcadores.

Biomarcadores en plasma: Hay evidencia de que una concentración elevada de la proteína βA_{1-42} , junto con otras proteínas (proteína C-reactiva, homocisteína, TNF, IL-6) en el plasma supone un factor de riesgo para la EA esporádica, mientras que el decremento en los niveles de $\beta A_{1-42}/\beta A_{1-40}$, se relaciona con el inicio de la enfermedad (Reitz y Mayeux, 2014).

Biomarcadores en fluido cerebroespinal: En personas con DCL o EA los niveles de βA_{1-42} en el fluido cerebroespinal disminuyen, mientras que la concentración de la proteína t-tau o p-tau aumentan en comparación con los sujetos cognitivamente normales (Ewers et al., 2008). La combinación de marcadores de la proteína tau, junto con biomarcadores amiloides (βA_{1-37} , βA_{1-38} , βAS_{1-39} , βA_{1-40}) y algunas proteínas (lipoproteína a, prolactina, inmunoglobulinas A o el factor de crecimiento vascular endotelial) vinculadas con los niveles de βA_{1-42} , aumentan la sensibilidad y especificidad para predecir la progresión de DCL a EA (Hoglund et al., 2008; Leung et al., 2015).

Biomarcadores en neuroimagen:

a) Cambios estructurales: Los pacientes con EA de inicio tardío presentan menor densidad estructural en el lóbulo temporal medial, hipocampo, amígdala y parte posterior del cuerpo calloso, a diferencia con la EA de inicio precoz, que el patrón estructural de degeneración involucra el precuneo, córtex cingulado, parietal y occipital posterior (Karas et al., 2007; Li, Pan, Huang y Shang, 2012). Los cambios estructurales (Tabla 5) en la materia gris junto con atrofia hipocampal y en el giro temporal medial son observados en pacientes con DCL amnésico que presentan una conversión a EA (Chételat et al., 2005).

b) Cambios funcionales: Los pacientes con EA presentan hipometabolismo en estructuras temporo- parietales (Dubois et al., 2010; Reitz y Mayeux, 2014) y un menor nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) en el hipocampo, lóbulo temporal medial y áreas del lóbulo parietal a diferencia del grupo de comparación (Wang et al., 2007; Zhao et al., 2012) (Tabla 6). Estudios recientes afirman que los sujetos con DCL que presentan mayor afectación en las redes neurales sensoriomotoras en contraste con los pacientes con EA que presentan una mayor gravedad en las redes de control (Wang et al., 2015).

Tabla 5: Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer.

Autores	Técnica de neuroimagen y medida de conectividad estructural	Participantes	Principales cambios estructurales en la Enfermedad de Alzheimer
Duan et al., (2006)	DTI- FA y MD	16 sujetos con EA leve-moderada y 12 SSDC	Reducción FA en la materia blanca del esplenio del cuerpo caloso, lóbulo temporal, parietal y frontal. Aumento MD en el esplenio del cuerpo caloso y lóbulo parietal.
Naggara et al., (2006)	DTI-FA y MD	12 sujetos con EA y 12 sujetos voluntarios	Incremento MD en la materia blanca del esplenio del cuerpo caloso, lóbulo frontal y parietal. Decremento FA en la materia blanca del lóbulo temporal, frontal y esplenio del cuerpo caloso.
Fellgiebel et al., (2008)	DTI-FA	12 sujetos con EA y 16 SSDC	Decremento FA en el fascículo cingulado y en el fascículo fronto-occipital inferior bilateral.
He, Chen, y Evans,(2008)	MRI estructural	97 sujetos con EA y 97 sujetos voluntarios	Decremento grosor cortical en las intercorrelaciones entre regiones parietales bilaterales e incremento de las intercorrelaciones entre el lóbulo temporal lateral, corteza parietal, cingulado y corteza prefrontal medial.
Lo et al., (2010)	DTI. Tractografía. FA, eficiencia local, eficiencia global y eficiencia nodal	25 sujetos con EA y 30 SSDC	Alta interconectividad en nodos corticales localizados en el córtex cingulado, Precuneo y córtex prefrontal dorsolateral.
Desikan et al., (2010)	MRI estructural y análisis del líquido cerebrospinal (nivel BA y p-tau)	163 sujetos con EA, 353 con DCL y 208 sujetos voluntarios	Relación predictiva entre el nivel de BA y p-tau y el grado de atrofia hipocampal y temporal medial. Correlación significativa entre el volumen hipocampal y el espesor de la materia gris en la corteza entorrinal, polo temporal, giro temporal inferior y la porción medial del córtex orbitofrontal.
Yoon et al., (2011)	DTI-FA. VBM.	10 sujetos con EA y 15 SSDC	DTI evidencia cambios en la FA de la materia blanca de la corteza frontal medial, orbitofrontal, esplenio del cuerpo caloso y corteza cingulada y en VBM se detecta cambios en la densidad de la materia gris en estructuras temporales y parietales bilaterales.
Shao et al., (2012)	DTI. Tractografía. Red de conectividad estructural individual (FA, MD)	17 sujetos con EA, 23 sujetos con DCL y 21 SSDC	Decremento FA e integridad de las fibras en la corteza prefrontal medial, corteza temporal medial, parietal posterior y corteza insular.

Nota: BA, Beta amiloide; DCL, Deterioro cognitivo leve; DTI, Imagen por tensor de difusión; EA, Enfermedad de Alzheimer; FA, Anisotropía fraccional; MRI, Imagen de resonancia magnética; MD, Difusividad media; p-tau, Proteína tau; SSDC, Sujetos sin deterioro cognitivo; VBM, Morfometría basada en voxel.

Tabla 6: Principales cambios funcionales en la Enfermedad de Alzheimer.

Autores	Técnica de neuroimagen y medida de conectividad funcional	Participantes	Principales cambios funcionales en la Enfermedad de Alzheimer
Grady et al., (2003)	PET	12 sujetos con EA y 12 SSDC	Incremento de activación metabólica en la corteza prefrontal dorsolateral bilateral y regiones temporo-parietales posteriores.
Wang et al., (2006)	fMRI- estado de reposo funcional	70 SSDC y 70 sujetos con EA inicial	Decremento de la conectividad funcional entre el hipocampo derecho, corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior y posterior e incremento de la conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y el córtex prefrontal lateral derecho.
Wang et al., (2007)	fMRI-BOLD	14 sujetos con EA y 14 SSDC	Disrupción conectividad funcional entre el hipocampo derecho y corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior y posterior.
Supekar et al., (2008)	fMRI estado de reposo funcional	21 sujetos con EA y 18 SSDC	Disminución de la conectividad regional entre el lóbulo temporal, tálamo, cuerpo estriado, lóbulo occipital y frontal e incremento de la conectividad entre regiones frontales.
Buckner et al., (2009)	fMRI y PET con marcador BA	10 sujetos con EA y 29 SSDC	Correlación entre la acumulación de BA y la alta activación metabólica en determinados centros de conectividad funcional (corteza cingulada posterior, corteza temporal lateral, corteza parietal lateral y corteza prefrontal medial lateral).
Stam et al., (2009)	MEG- estado de reposo funcional	18 sujetos con EA y 18 SSDC	Reducción en valores de frecuencia (8-10 Hz) en la red fronto-temporal, fronto-parietal, occipital y temporo-parieto-occipital y reducción en valores de frecuencias (13-30 Hz) en regiones frontales interhemisféricas, frontoparietales derechas y frontales bilaterales.
Damoiseaux, Prater, Miller y Greicius, (2012)	fMRI-estado de reposo funcional	25 sujetos con EA y 18 SSDC	Disminución conectividad funcional en redes posteriores (giro temporal medial, Precuneo izquierdo) y aumento conectividad funcional en redes ventrales (Precuneo y giro lingual) y anteriores (polo frontal).
Zhao et al., (2012)	fMRI-estado de reposo funcional-BOLD	20 SSDC y 33 sujetos con EA moderada	Alteración eficiencia de conectividad local en redes de la corteza cingulada, parte opercular del giro frontal, giro frontal superior, giro temporal superior, tálamo derecho, núcleo lenticular izquierdo del globo pálido y núcleo lenticular derecho del putamen.

Nota: BA, Beta amiloide; BOLD, nivel dependiente de la oxigenación sanguínea; EA, Enfermedad de Alzheimer; fMRI, Imagen de resonancia magnética funcional; MEG, Magnetoencefalografía; PET, Tomografía por emisión de positrones; SSDC, Sujetos sin deterioro cognitivo.

Estudios longitudinales han demostrado que bajos niveles de βA_{1-42} predicen la aparición de PN y el posterior desarrollo de la EA clínica 9 años más tarde (Sutphen et al., 2015; Stomrud, Minthon, Zetterberg, Blennow y Hansson, 2015), por lo que los biomarcadores pueden estar presentes desde las fases preclínicas y asintomáticas de la enfermedad hasta las fases de mayor severidad de la EA, y son susceptibles de variación en función de la presencia de terapias y tratamientos actuales, tal y como se observa en la Figura 3.

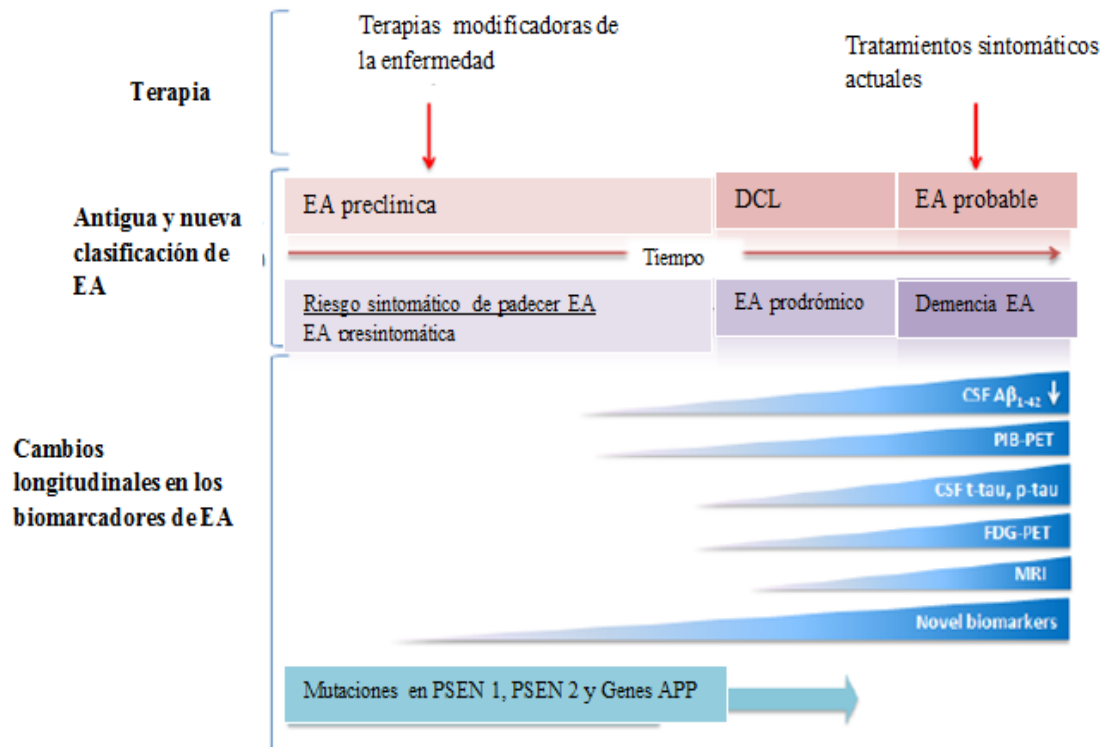


Figura 3: Cambios longitudinales de biomarcadores durante la progresión en la Enfermedad de Alzheimer (tomada de Babić et al., 2014). Nota: APP, Gen de la Apolipoproteína; CSF $A\beta_{1-42}$, Beta amiloide 1-42 en Fluido cerebroespinal; CSF t-tau, p-tau, Proteína tau en Fluido cerebroespinal; FDG-PET, Fluodesoxiglucosa en Tomografía por emisión de positrones; DCL, Deterioro cognitivo leve; EA, Enfermedad de Alzheimer; MRI; Imagen de resonancia magnética; Novel biomarkers, nuevos biomarcadores; PIB-PET, Compuesto B de Pittsburgh en Tomografía por emisión de positrones; PSEN, Presenilina.

La demencia debido a EA es un continuo de fenómenos clínicos y biológicos, y para realizar el diagnóstico clínico con apoyo de biomarcadores, primero han de

satisfacerse los criterios clínicos centrales de diagnóstico (Dubois et al., 2010; McKhann et al., 2011).

1.6. Características clínicas en la Demencia tipo Alzheimer

La EA debe ser considerada como un continuo, desde los estadios preclínicos hasta la aparición de la Demencia tipo Alzheimer (DTA).

EA preclínica: Antes de la instauración de las lesiones neuropatológicas cerebrales, se encuentra la etapa preclínica de la EA, consistente en un período asintomático en el que se producen los primeros cambios moleculares de la enfermedad, que según Sperling et al., (2011) puede dividirse en 3 fases: 1) amiloidosis cerebral asintomática; 2) amiloidosis cerebral positiva y evidencia de disfunción sináptica y; 3) amiloidosis cerebral positiva + evidencia de disfunción sináptica + declinamiento cognitivo (Sperling et al., 2011).

Deterioro cognitivo leve: Posteriormente a dicha etapa, se encuentra una entidad conocida como Deterioro Cognitivo leve (DCL), consistente en la manifestación de síntomas como la pérdida de memoria episódica, aunque no es lo suficientemente grave como para interferir en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), por lo que no se cumplen estrictamente los criterios clínicos de demencia (Petersen et al., 1999). La tasa anual de conversión de pacientes con DCL a demencia es del 10-15% aunque después de 3 años de seguimiento puede ascender al 50 % (Fischer et al., 2007).

EA prodrómica: Debido a la heterogeneidad del DCL, se ha propuesto una etapa prodrómica de la EA, definida como la fase sintomática predemencia, en la que los síntomas no son lo suficientemente graves como para cumplir los criterios diagnósticos de EA.

El criterio diagnóstico fundamental es el deterioro progresivo de la memoria con un patrón claro de disfunción hipocampal (Dubois y Albert, 2004), lo que supone el signo de mayor replicabilidad capaz de ser objetivado mediante el uso de biomarcadores específicos como el PET amiloide (Dubois et al., 2009).

Además de dicha afectación, la EA prodrómica se caracteriza por leve afectación en la memoria semántica y DFE (Molinuevo et al., 2011). Recientemente se ha demostrado que el 50% de los pacientes con EA prodrómica, en una tasa de progresión a 3 años, desarrollan DTA (Vos et al., 2015).

Demencia tipo Alzheimer: La fase de demencia es la etapa en la cual los síntomas cognitivos son suficientemente graves como para interferir con el funcionamiento social, funcional y laboral del paciente. El diagnóstico diferencial de la demencia se realiza en contraste con diferentes patologías como la presencia de infecciones (enfermedad por priones, sífilis, VIH), neoplasias (tumor en lóbulo frontal, linfoma, etc.), traumatismo craneoencefálico, enfermedad autoinmune (esclerosis múltiple), síndrome metabólico (híper/hipo-tiroidismo), desorden tóxico (ansiolíticos, neurolépticos, alcohol y otras sustancias de abusos), deprivación nutricional (deficiencia vitamina B12), demencias degenerativas (demencia fronto-temporal, demencia en Parkinson, enfermedad de Huntington) demencias vasculares (demencia multiinfártica, enfermedad de Binswangner, leucoencefalopatía) y enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, etc.) (Mandell y Green, 2011).

El término Demencia tipo Alzheimer (DTA) es aceptado por toda la comunidad científica como el tipo de demencia más frecuente en la edad avanzada (60%-80%) (García-Alberca et al., 2008) y se utiliza para describir un entidad clinicopatológica

neurodegenerativa de naturaleza adquirida, presentada en personas sin alteración del nivel de conciencia (OMS, 1994), caracterizada por el deterioro progresivo e irreversible de múltiples funciones cognitivas junto con la presencia de alteraciones graves de la conducta (Perea y Ladera, 2005).

El deterioro en el dominio cognitivo debe producir un declive significativo de al menos dos síntomas cognitivos, contrastados mediante pruebas neuropsicológicas, apoyados por el informe de un informador externo y que repercute sobre la capacidad funcional (APA, 2013).

El perfil neuropsicológico de la DTA varía en función de la fase de severidad demencial (véase Tabla 7).

Demencia tipo Alzheimer leve: En estadio leve se caracteriza por la presencia de alteraciones prominentes de la memoria episódica, lenguaje, afecto y problemas en el comportamiento (Weintraub, Wicklund y Salmon, 2012) junto con la aparición de los primeros signos de fracaso en la competencia funcional, sobre todo en el entorno laboral, pero se mantiene la capacidad de independencia funcional en las ABVD (APA, 2013).

Demencia tipo Alzheimer moderada: La transición entre la DTA leve y la moderada se produce de manera gradual y comienza afectarse otras áreas mnésicas como la memoria semántica y autobiográfica, así como alteraciones práxicas (ideatoria, ideomotora y visuoconstructiva) y gnósicas. El perfil neuropsicológico en la DTA moderada se caracteriza por la alteración de los procesos atencionales, la capacidad visuoespacial, DFE (Weintraub et al., 2012) y en la capacidad funcional se requiere cierto grado de control o supervisión (APA, 2013).

Demencia tipo Alzheimer grave: La DTA grave o en estadios avanzados se caracteriza por una dependencia funcional casi completa que requiere un control continuo de las ABVD del paciente (APA, 2013). En el dominio cognitivo predomina la pérdida de todas las capacidades cognitivas a excepción de los aspectos sensoriales más básicos, debido a la relativa preservación de la corteza somatosensorial.

Tabla 7: Características clínicas de la Demencia tipo Alzheimer (tomada de Hodges, 2006; Mandel y Green, 2011).

	DCL	DTA leve	DTA moderada	DTA severa
Memoria operativa	-	-/+	++	+++
Memoria episódica	++	+++	+++	+++
Memoria remota	-/+	-/+	++	+++
Memoria semántica	-/+	+	+++	+++
Atención y FE	-/+	++	++	+++
Lenguaje	-	-/+	+	++
Capacidad visuoespacial	-	-/+	++	++
Praxia	-	-	++	++

Nota: -, ausencia; +, presencia; -/+, variable; DCL, Deterioro cognitivo leve; DTA, Demencia tipo alzheimer; FE, Funciones ejecutivas.

Aunque el patrón evolutivo descrito anteriormente constituye la forma más frecuente de aparición de la DTA, existen algunas variantes de presentación atípicas de la DTA como por ejemplo, la variante temporo-cortical caracterizada por un cuadro afásico del lenguaje (Galton, Patterson, Xuereb y Hodges, 2000), la variante cortical posterior (Hof, Vogt, Bouras y Morrison, 1997) en la que la afectación se circunscribe a los procesos prácticos-gnósticos (Levine, Lee y Fisher, 1993) y una variante frontal (Johnson, Head, Kim, Starr y Cotman, 1999) que presentan en sus estadios iniciales y/o moderados de manera predominante DFE (Binetti et al., 1996; Collete et al., 1999; Swanberg et al.,

2004), variantes que pueden conducir a la creencia errónea que se trata de otra enfermedad diferente.

Trastornos neuroconductuales: Los Trastornos Neuroconductuales (TNC) o Síntomas Psicológicos y Conductuales en la Demencia (SPCD) han sido definidos como: "síntomas de la percepción alterada, el contenido del pensamiento, estado de ánimo o comportamiento que ocurren con frecuencia en los pacientes con demencia" (Finkel, Silva, Cohen, Miller y Sartorius, 1997). Los SPCD se pueden clasificar en síntomas psicológicos y conductuales (López y López, 2010) (Tabla 8) y están asociados con el deterioro cognitivo, funcional y predicen la progresión de la demencia (Palmer et al., 2011), la calidad de vida del paciente (Tatsumi et al., 2009), la sobrecarga al cuidador (Allegrì, 2006), propiciando de hecho la institucionalización prematura del enfermo (Mohamed et al., 2010), lo que origina finalmente como consecuencia un mayor gasto asistencial (Turró-Garriga et al., 2010).

Tabla 8: Clasificación de los trastornos neuroconductuales en función de su naturaleza, conductual o psicológica (tomada de López y López, 2010).

Conductual	Psicológica
Agresividad	Ansiedad
Verbal	
Física	
Irritabilidad	Depresión
Chillidos	Labilidad emocional
Comportamiento social inapropiado	Apatía
Desinhibición sexual o conducta sexual inapropiada	Lenguaje inapropiado
Acoso	Ilusiones
Conducta motora aberrante	Alucinaciones
Inquietud	
Agitación	
Paseos sin rumbo	
Hiperactividad	
Seguimientos	
Vagabundeo	Ideas delirantes
Alteraciones del sueño	Identificaciones erróneas
Trastorno del apetito	

La prevalencia de los SPCD en la DTA en España es del 66,7% (López-Pousa, Vilalta-Franch, Garre-Olmo, Pons y Cucurella, 2007), del 84,4% (Robles Castiñeiras et al., 2012) o incluso del 98% según otros estudios (García-Alberca et al., 2008), cuyos resultados fueron los siguientes: apatía (75%), irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%), ansiedad (54%), actividad motora aberrante (47%), delirios (38%), alteraciones del sueño (36 %), desinhibición (29 %), alteraciones del apetito (28%), alucinaciones (20%) y euforia (4%).

Desde el punto de vista neurobiológico, la disfunción del lóbulo frontal constituye el principal determinante de alteración conductual en las demencias (Olazarán, Agüera y Muñiz, 2012). En la DTA, la depresión se ha relacionado con la disfunción de las estructuras frontales y temporales junto con una alteración del sistema límbico (Lopez et al., 2001). La ansiedad se ha asociado a una disminución del metabolismo bilateral en la corteza entorrinal, giro parahipocampal, ínsula y giro temporal superior izquierdo (Hashimoto et al., 2006). Las ideas delirantes en pacientes con DTA se han relacionado con el hipometabolismo en la corteza frontal derecha (Sultzer et al., 2003) así como una disminución del volumen de materia gris en el hipocampo derecho (Serra et al., 2010).

La apatía se ha relacionado con una menor densidad de tejido en la corteza ventromedial del giro frontal superior, corteza cingulada anterior, corteza frontal bilateral, cabeza del núcleo caudado izquierdo y en los núcleos bilaterales del putamen (Bruen, McGeown, Shanks y Venneri, 2008; Rosen et al., 2005). La desinhibición se ha relacionado con la disminución en la densidad de la materia gris en la corteza cingulada anterior, giro frontal derecho (Serra et al., 2010), el comportamiento motor aberrante con la cabeza del núcleo caudado y la corteza premotora (Rosen et al., 2005), mientras que la

agitación se ha relacionado con la alteración de las circunvoluciones orbitofrontales, del giro cingulado anterior y estructuras límbicas (Bruen et al., 2008; Tekin et al., 2001; Trzepacz et al., 2013).

De los resultados anteriores se deduce que tanto la DFE como los TNC están mediados por circuitos y estructuras fronto-subcorticales (Chow y Cummings, 2007).

Capacidades funcionales: La EA produce una discapacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria (AVD) en un 90% de los pacientes y dicha discapacidad se intensifica conforme aumenta la progresión de la demencia (Feldman et al., 2001).

En la DTA, el progresivo declinar de las Capacidades Funcionales (CF) sigue un patrón jerárquico de pérdida de las rutinas funcionales, es decir, durante las primeras etapas (DTA leve) los pacientes presentan dificultad con las actividades instrumentales de la vía diaria (AIVD) como el uso de medios de transportes, comprar en tiendas, la gestión de asuntos económicos; en las etapas moderadas de la DTA, se produce un declive en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) como el autocuidado, alimentación o vestido; y en la fase avanzada de la DTA, los pacientes requieren una completa ayuda a nivel asistencial para realizar casi cualquier tipo de AVD (Gauthier, Gelinas y Gauthier, 1997; Mitnitski, Graham, Mogilner y Rockwood, 1999).

En la DTA, la presencia de una afectación severa de la memoria reciente repercute sobre la CF para realizar las AVD (APA, 2013; McKhann et al., 2011). Este grado de repercusión cognitiva en el área funcional constituye un requisito fundamental para realizar el diagnóstico clínico. En diversos estudios de investigación se ha analizado la relación existente entre ambas variables, demostrando que tanto el rendimiento cognitivo global, como la presencia de algunos tipos de déficits neuropsicológicos específicos como

la atención, memoria operativa y FE, influyen de manera significativa sobre la competencia funcional (Cahn-Weiner, Ready y Malloy, 2003; Ramsden, Kinsella, Ong y Storey, 2008; Royall et al., 2007).

Se han realizado algunos estudios de investigación que han permitido examinar los correlatos anatómicos y funcionales más afectados en la DTA. Se ha evidenciado que un mayor déficit en la realización de las AIVD se relaciona con mayores déficits en tareas de memoria y velocidad de procesamiento junto con una mayor atrofia del lóbulo temporal medial (Brown, Devanand, Liu y Caccappolo, 2011).

Otros cambios neuropatológicos relacionados con las AVD consisten en un aumento de patología aberrante (ON y PN) focalizada en estructuras del lóbulo temporal, lóbulo occipital y en regiones bilaterales orbitofrontales (Marshall, Fairbanks, Tekin, Vinters y Cummings, 2006).

Calidad de vida: Tanto las funciones cognitivas, como los TNC y las CF son las características clínicas que repercuten de manera significativa sobre la Calidad de Vida (CV), definida por la Organización Mundial de la Salud como: "la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes. Se trata de un concepto influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno" (WHO, 1994). Para valorar la CV en la EA, se han utilizado cuestionarios y escalas como la Escala de Calidad de Vida en la Enfermedad de Alzheimer (Logsdon, Gibbons, McCurry y Teri, 1999) que tras ser utilizada en pacientes con demencia, se llegó a la conclusión genérica de que la CV no empeora

conforme disminuye el nivel de deterioro cognitivo (Hoe, Katona, Roch y Livingston, 2005). A pesar de la creencia de que la CV no se agrava conforme evoluciona la demencia y el deterioro cognitivo, la mejoría en la cognición y el estado de ánimo puede dar lugar a un aumento significativo de la CV (Hoe et al., 2009).

En otros estudios se ha sugerido que las capacidades funcionales, en contraposición con los déficits cognitivos, están más relacionados con la CV, ya que aspectos vinculados con el cuidado personal y, en menor medida, con la movilidad, se ven afectados en la DTA (Baquero et al., 2009). Precisamente uno de los factores que más se ha asociado con una disminución en la CV global percibida por los cuidadores principales es la autonomía funcional, mientras que para los pacientes un factor importante que modula la percepción de su CV, ha sido el padecimiento de TNC como la depresión (Sala, 2011).

CAPÍTULO 2

FUNCIONES EJECUTIVAS.

- 2.1. Conceptualización.
 - 2.2. Modelos teóricos y componentes de las funciones ejecutivas.
 - 2.3. Bases neuroanatómicas y neurofuncionales.
 - 2.4. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas.
-

2. FUNCIONES EJECUTIVAS

2.1. Conceptualización

Entre las funciones cognitivas que se han atribuidos clásicamente al lóbulo frontal, caben destacar las denominadas Funciones Ejecutivas (FE). Una de las primeras acepciones fue la realizada por Luria (1969a) que sin nombrar el término, sugirió una serie de trastornos en la iniciativa, motivación, planes de acción y monitorización de la conducta asociada a lesiones frontales.

El término FE se debe a Muriel Lezak, que en su artículo "*The Problem of Assessing Executive Functions*" (Lezak, 1982), las define como "las capacidades mentales necesarias para formular metas, planificar la manera de lograrlas y llevar adelante ese plan de manera eficaz".

Sholberg y Mateer consideran que las FE abarcan una serie de subprocesos cognitivos entre los que destacan la anticipación, elección de objetivos, planificación, selección de la conducta, autorregulación y uso de retroalimentación (feedback) (Sholberg y Mateer, 1989).

Según la teoría general del córtex prefrontal establecida por Joaquín Fuster, que revolucionó la consideración de las FE, se enfatizaba la implicación de dichas funciones en la estructuración temporal de la conducta (Fuster, 2004).

Algunos autores consideran que las FE hacen referencia al conjunto de estrategias necesarias para la resolución de problemas que trabajan de forma coordinada y flexible para afrontar un determinado objetivo o la consecución de una meta (Duncan, 1995; Funahashi, 2001).

Se ha señalado que el rol central que juegan las FE sería la generación, supervisión, monitorización, regulación y ejecución de las conductas para alcanzar

un objetivo específico (Lezak, 2004). Otros componentes que se consideran ejecutivos son la memoria de trabajo, planificación y organización, inhibición y control del impulso, abstracción y toma de decisiones (Stern, Andersen y Gavett, 2011). Según Fuster (2004) dichas funciones suponen un nexo entre el ciclo de la percepción y acción, que permiten la proyección de cogniciones, emociones y conductas desde el pasado hacia el futuro con la finalidad de abordar de manera adaptativa situaciones novedosas, creativas y complejas, formando mecanismos de integración intermodal e intertemporal (Verdejo-Garcia y Perez-Garcia, 2007).

De las definiciones anteriormente presentadas, se deduce que las FE son un paraguas conceptual que engloba diferentes procesos cognitivos que permiten el control del pensamiento, el comportamiento y la autorregulación del afecto de acuerdo al establecimiento de una meta (Miyake y Friedman, 2012; Zelazo y Carlson, 2012). Otros aspectos incorporados recientemente al concepto de las FE han sido la cognición social, la teoría de la mente y la metacognición (Godefroy et al., 2010).

2.2. Modelos teóricos y componentes de las funciones ejecutivas

Se han propuesto múltiples modelos teóricos que intentan integrar la unidad y diversidad de las FE (Anderson, Northam, Hendy y Wrenall, 2001b; Coutlee y Huettel, 2012; Delis, Kaplan y Kramer, 2001; Royall et al., 2002; Shimamura, 2000). Según estudios recientes existen 3 tipos de modelos del desarrollo de las FE: 1- modelos de constructo unitario, 2- modelos de una estructura formada por componentes independientes y 3- modelos de componentes dissociables en una estructura integrada (Stelzer, Mazzoni y Cervigni, 2014).

Modelos de constructo unitario: Estos modelos señalan la existencia de un “*factor ejecutivo central*” como puede ser el factor G de la inteligencia general o la memoria de trabajo en particular (de Frias, Dixon y Strauss, 2006; Duncan, 1995; Goldberg, 2002). Algunos ejemplos son el modelo de la memoria de trabajo (Baddeley y Hitch, 1974), el sistema ejecutivo central (Goldman-Rakic, 1984) y el modelo del sistema atencional supervisor (Norman y Shallice, 1986).

Modelos de una estructura formada por componentes independientes: Estos modelos consideran que las FE es la suma de diferentes procesos cognitivos independientes (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo y Rousseaux, 1999; Salthouse, Atkinson y Berish, 2003; Stuss y Alexander, 2007).

Modelos de componentes disociables en una estructura integrada: En comparación con los modelos anteriores, consideran las FE como una unidad integrada compuesta de componentes disociables (Miyake et al., 2000). Se destaca el modelo integrador de las FE (Tirapu, Muñoz y Pelegrín, 2002) que incorpora en su seno los preceptos de la memoria de trabajo de Baddeley y Hitch (1974), el sistema atencional supervisor de Norman y Shallice (1986), las funciones de control ejecutivo de Stuss y Benson (Stuss y Benson, 1986) y la hipótesis del marcador somático (Damasio, 1998).

Otros modelos como la teoría integrativa del córtex prefrontal (Miller y Cohen, 2001) establece que la corteza prefrontal (CPF) juega un papel decisivo en el control de los procesos cognitivos. Dicho control es poco relevante ante patrones de comportamiento automáticos, que responden a un procesamiento “abajo-arriba” (*down-top*), pero en situaciones con cierto nivel de sorpresividad, daría como consecuencia un tipo de procesamiento “arriba-abajo” (*top-down*) que permite la

creación de modelos flexibles de conducta adaptados a las exigencias del ambiente. Ante el procesamiento *down-top* se genera un razonamiento frío de los aspectos motivacionales y emocionales necesarios para tomar una decisión (*cool process*), mientras que en el procesamiento *top-down*, se requiere un control ejecutivo de las representaciones emocionales de la recompensa (*hot process*) (Zelazo y Carlson, 2012).

Esta regulación emocional depende de un determinado estado somático que produce una señal emocional (positiva o negativa) que opera como un marcador que influye sobre los procesos de razonamiento y la toma de decisiones. Según la hipótesis del marcador somático (Damasio, 1998), dichos marcadores estarían regulados por el sector ventromedial, mientras que las operaciones de atención, memoria operativa y razonamiento lo estarían por el sector dorsolateral de la CPF.

Entre los modelos jerárquicos de la CPF destacan Stuss y Benson (1986) que consideran que las FE permiten al córtex prefrontal realizar un control supramodal sobre las estructuras retrorrolándicas en base a tres niveles: 1) autoconciencia; 2) funciones de control ejecutivo; y 3) drive y organización temporal.

En consonancia con dicho planteamiento, Fuster (2004) postula la existencia de una representación jerárquica del lóbulo frontal en la ejecución de conductas, donde la corteza motora primaria sería la responsable de la ejecución de movimientos esqueléticos, la corteza premotora programaría movimientos de mayor complejidad y la CPF caudal y rostral serían las responsables de la estructuración temporal de procesos sensoriales, episódicos, semánticos y conceptuales para alcanzar una meta.

En el modelo de los ejes diferenciales (antero-posterior y medial- lateral) (Koechlin y Hyafil, 2007) se ha evidenciado que la CPF lateral está organizada como una cascada de representaciones que incluyen cuatro niveles de control ejecutivo: sensorial (implicado en la selección de conductas motoras ante estímulos sensoriales), contextual (permite la creación de asociaciones estímulo-respuesta por medio de las regiones caudales de la CPF), episódico (consistente en la activación de representaciones basadas en estímulo-respuesta ante un determinado evento a través de las estructuras rostrales del CPF) y “*branching*” (activación de planes de acción concomitantes mediante la participación de las regiones polares de la CPF) (Koechlin y Hyafil, 2007).

La hipótesis sobre el eje rostrocaudal de la CPF (Christoff, Ream, Geddes y Gabrieli, 2003) señala que la CPF dorsolateral se activa cuando la información externa se está evaluando, mientras que la CPF rostralateral manipula y monitoriza la información cuando es generada internamente.

La teoría sobre el eje rostrocaudal de Christoff guarda una estrecha relación con el modelo de la “*hipótesis de entrada*” que otorga un papel crucial de la CPF rostral en el control ejecutivo (Burgess, Dumontheil y Gilbert, 2007). Para estos autores, la CPF rostral medial se relacionaría con la atención orientada a estímulos y la CPF rostral lateral apoyaría los procesos relacionados con la atención independiente de los estímulos.

En la Tabla 9 se presentan los principales modelos teóricos y componentes de las FE.

Tabla 9: Modelos teóricos y principales componentes ejecutivos

Autores	Componentes ejecutivos
Baddeley y Hitch (1974)	Memoria de trabajo (ejecutivo central, agenda visuoespacial, bucle fonológico, buffer episódico).
Lezak (1982)	Voluntad, planificación, acción propositiva, ejecución efectiva.
Norman y Shallice (1982)	Sistema atencional supervisor (unidades cognitivas, esquemas, dirimidor de conflictos).
Stuss y Benson (1986)	Funciones de control ejecutivo (anticipación, selección de objetivos, formulación y planificación de posibles soluciones, iniciación y control de la acción).
Anderson et al., (2001)	Establecimiento de objetivos, control atencional, flexibilidad cognitiva.
Miyake (2000)	Actualización, cambio, inhibición.
Shimamura (2000)	Control ejecutivo: filtro dinámico de la información (procesos de selección, mantenimiento, actualización y redirección de la información).
Delis (2001)	Flexibilidad del pensamiento, inhibición, solución de problemas, planificación, control de impulsos, formación de conceptos, pensamiento abstracto.
Royall et al., (2002)	Funciones de control ejecutivo (detección de reglas, memoria de trabajo, control atencional, capacidad de inhibición).
Tirapu, Muñoz y Pelegrín (2002)	Memoria de trabajo, bucle fonológico, agenda visuoespacial, sistema atencional supervisor, dirimidor de conflictos, anticipación, selección de objetivos y monitorización.
Stuss y Alexander (2007)	Control ejecutivo de la atención (energización, programación de tareas, monitorización).
Coutlee y Huettel (2012)	Control cognitivo (control sensorial, contextual, episódico, derivación del control) y toma de decisiones (representación de la acción, evaluación, selección de la acción, resultado y actualización).
Hoffmann (2013)	Sistemas frontales (Lenguaje, atención, memoria de trabajo, iniciación, inhibición, monitorización y emoción).

En los últimos años el debate sobre la naturaleza unitaria o factorial de las FE parece inclinarse hacia la segunda hipótesis, es decir, la posibilidad de fragmentación de las FE en múltiples módulos especializados (Gilbert y Burgess, 2008; Jurado y Rosselli, 2007), motivo por el cual se han revisado los modelos teóricos basados en análisis factoriales que han permitido mejorar la comprensión sobre las FE como una entidad formada por múltiples componentes.

En un estudio realizado sobre el daño frontal en adolescentes (Mateer y Williams, 1991) se identificaron 6 componentes de las FE: dirección de la atención (selección información relevante e inhibición de estímulos distractores); priorización (establecimiento de jerarquías estimulares); formulación de la intención (selección de

metas); plan (análisis y elección de estrategias necesarias para la consecución del logro); ejecución del plan (implementación y verificación del proceso de ejecución); reconocimiento de logro (consecución y generación de nuevos objetivos).

Otro estudio sobre una muestra con traumatismo craneoencefálico evidenció en el análisis factorial que la flexibilidad cognitiva y la conducta autogenerada constituía un primer factor, seguido del control atencional y memoria de trabajo, y de un tercer factor representado esencialmente por la capacidad de inhibición (Busch, McBride, Curtiss y Vanderploeg, 2005).

Para comprobar la hipótesis de aproximación factorial de las FE, Miyake et al., (2000) examinaron la separación de las FE en 3 componentes diferenciales (actualización de los contenidos de la memoria de trabajo [memoria operativa], inhibición de respuestas preponderantes [capacidad de inhibición] y el cambio entre tareas que requieren diferentes sets mentales [flexibilidad cognitiva]) y demostraron que la realización de algunas tareas de las FE requieren de componentes específicos mientras que otras tareas pueden aglutinar la participación de todos los componentes de manera simultánea. Otros autores también afirman la existencia de tres componentes de las FE (memoria de trabajo, flexibilidad atencional y control inhibitorio) (Hughes, 1998).

Estos resultados han sido identificados mediante un análisis factorial realizado sobre diferentes medidas de las FE que reveló la existencia de 4 factores fundamentales (flexibilidad cognitiva, memoria a corto plazo, velocidad de procesamiento y atención dividida) (Boone, Ponton, Gorsuch, Gonzalez y Miller, 1998). Estos datos son confirmados por un equipo de investigación (Fisk y Sharp, 2004) que hallaron un factor adicional que definieron como el “acceso” a los contenidos almacenados en la memoria a largo plazo, asociado al rendimiento de tareas de fluencia verbal.

En consonancia con dichos planteamientos, otros autores (Pineda, Mercha, Rosselli y Ardila, 2000) asumen que la estructura factorial de las FE es divisible en una serie de procesos cognitivos independientes que trabajan de manera coordinada (organización y flexibilidad, velocidad de procesamiento, control inhibitorio y fluidez verbal) para resolver situaciones novedosas. Otros autores han considerado las FE como una estructura dimensional compuesta por 4 factores (actualización, inhibición, cambio y toma de decisiones) (Verdejo-García y Pérez-García, 2007). Según Ríos, Perianez y Muñoz-Céspedes (2004), los 4 factores ejecutivos de mayor importancia sería la velocidad de procesamiento de la información, flexibilidad cognitiva, memoria operativa y el control inhibitorio de la interferencia ante estímulos distractores (Ríos, Perianez y Muñoz-Céspedes, 2004).

Estudios con técnicas de neuroimagen funcional apoyan la idea de las FE como una estructura fraccionada compuesta de diferentes componentes ya que se ha demostrado que las estructuras parietales superiores se activan de manera simultánea en tareas que requieren la participación de los 3 componentes ejecutivos (actualización, cambio e inhibición), mientras que su ejecución de forma aislada se traduce en un patrón de activación más focalizado a nivel frontal: actualización (corteza frontopolar); inhibición (giro frontal inferior y giro cingulado anterior) y cambio (corteza orbitofrontal lateral y corteza dorsolateral) (Collette, Hogge, Salmon y Van der Linden, 2006; Collette et al., 2005).

La descripción de los principales componentes ejecutivos hallados en los diferentes análisis factoriales junto con otros componentes ejecutivos adicionales se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Componentes de las funciones ejecutivas.

Componentes de las FE	Descripción operativa
Programación motora	Capacidad práctica responsable de la planificación y ejecución de conductas motoras (Liepmann, 1920)
Planificación	Capacidad de descomponer una meta en sus pasos necesarios (Lezak, 2004).
Flexibilidad cognitiva	Capacidad de regular la atención y el curso de la acción en función de las demandas ambientales (Lezak, 2004).
Memoria de trabajo	Sistema de almacenamiento temporal que permite el control, mantenimiento y actualización de la información (Baddeley y Hitch, 1974).
Capacidad de inhibición	Capacidad atencional que permite la supresión de contenidos cognitivos previamente activados y la resistencia a la interferencia de estímulos que capturan la atención (Bjorklund y Harnishfeger, 1995).
Fluencia verbal	Capacidad de generar diferentes respuestas verbales a partir de una determinada consigna (Lezak, 2004).
Razonamiento y abstracción	Abstracción es la capacidad de razonar en términos conceptuales y generalistas (Lezak, 2004).
Velocidad de procesamiento	Velocidad en la capacidad de realización de tareas automáticas (Ball, Wadley, Vance y Edwards, 2004)
Toma de decisiones	Juicio racional que permiten seleccionar la conducta óptima de un repertorio de posibles acciones orientadas a una meta (Stern et al., 2011).

2.3. Bases neuroanatómicas y neurofuncionales

El lóbulo frontal es la parte del cerebro más compleja con un desarrollo tanto filogenético como ontogenético más reciente (Luria, 1969b). Es la región cerebral con mayor especificidad en el ser humano y representa el 30% del tamaño total del cerebro (Goldman-Rakic, 1984). Estudios de neuroimagen funcional han demostrado que la Corteza Prefrontal (CPF) es el principal sustrato neuroanatómico que sustenta las FE (Goldberg, 2002; Leh, Petrides y Strafella, 2010; Stuss y Alexander, 2000) y no es una entidad estructural homogénea, sino que puede dividirse en distintas regiones (corteza dorsolateral, ventrolateral, orbitofrontal y medial) (Stern et al., 2011).

Corteza prefrontal dorsolateral: La corteza prefrontal dorsolateral (CPFD)

(áreas 9, 10 y 46 del mapa de Brodmann) incluye las regiones del giro frontal medial y superior del polo frontal (Kaufer, 2007). La CPFV mantiene conexiones bidireccionales con estructuras corticales y subcorticales, y se encuentra estrechamente relacionada con los procesos ejecutivos de memoria de trabajo, planificación, fluidez verbal, resolución de problemas, flexibilidad mental, generación de hipótesis y secuenciación (Stuss y Alexander, 2000).

Corteza prefrontal ventromedial: La corteza prefrontal ventromedial (CPFVM) incluye las regiones 45 y 47 de Brodmann, que consisten en regiones de asociación heteromodal (Kaufer, 2007). Recibe conexiones del sistema límbico y es crucial para la regulación de la amígdala (Motzkin, Philippi, Wolf, Baskaya y Koenigs, 2015). Está implicada en la monitorización de las conductas, detección de errores y se asocia al procesamiento de señales emocionales que actúan como marcadores en la toma de decisiones (Verdejo-García y Bechara, 2010).

Corteza prefrontal orbitofrontal: La corteza prefrontal orbitofrontal (CPFO) incluye las áreas 11 y 12 del mapa de Brodmann, que contiene la corteza paralímbica y regiones de asociación heteromodal (Kaufer, 2007) y está involucrada principalmente en el reforzamiento, castigo y aprendizaje del gusto, apetito así como el control e inhibición de la conducta social (Rolls, 2008). Una lesión de la CPFO produce trastornos de personalidad, desinhibición e impulsividad (Goldberg, 2002).

Corteza frontal medial: La corteza frontal medial (CFM) (área 32 de Brodmann) incluye la corteza cingulada anterior y la región paraolfatoria (áreas 24 y 25 respectivamente), conformando así la corteza paralímbica (Kaufer, 2007). Una lesión de la CFM produce un síndrome de pérdida de iniciativa y apatía (Kouneiher, Charron y Koechlin, 2009).

Conexiones del lóbulo frontal: Los diferentes tipos de CPF están íntimamente interconectadas con determinadas estructuras subcorticales, formando los denominados circuitos fronto-subcorticales (Chow y Cummings, 2007) (Figura 4). Hay 5 circuitos frontosubcorticales de los cuales 2 son motores, el circuito motor esquelético que se origina en la corteza motora suplementaria y el circuito oculomotor que parte del campo ocular frontal. Los tres circuitos frontosubcorticales restantes son de naturaleza ejecutiva.

Circuito dorsolateral: El circuito dorsolateral subcortical, que consta de proyecciones subcorticales hacia el núcleo caudado dorsolateral, que se conecta con la porción dorsolateral del globo pálido y la sustancia nigra reticulada y continúa hasta la región parvocelular del núcleo talámico anterior.

Circuito ventromedial: El circuito ventromedial subcortical se conecta con el estriado ventral, continúa a la sustancia nigra rostródorsal y finalmente al núcleo talámico dorsal medial, cerrándose nuevamente en la corteza cingulada anterior.

Circuito orbitofrontal: El circuito orbitofrontal subcortical, cuyas proyecciones corticales terminan en el núcleo caudado, continúan al área dorsomedial del globo pálido interno y a la porción rostromedial de la sustancia nigra reticulada. El circuito prosigue hacia el núcleo talámico ventral anterior y medial dorsal, volviendo luego a la región orbitofrontal (Chow y Cummings, 2007).

Una disfunción en el circuito dorsolateral se ha relacionado con la aparición de disfunción ejecutiva, una alteración en el circuito ventromedial se ha asociado con una reducción en los procesos motivacionales que conducen a la apatía, y la afectación del circuito orbitofrontal se vincula con el cambio de personalidad y la conducta de desinhibición (Bonelli y Cummings, 2007).

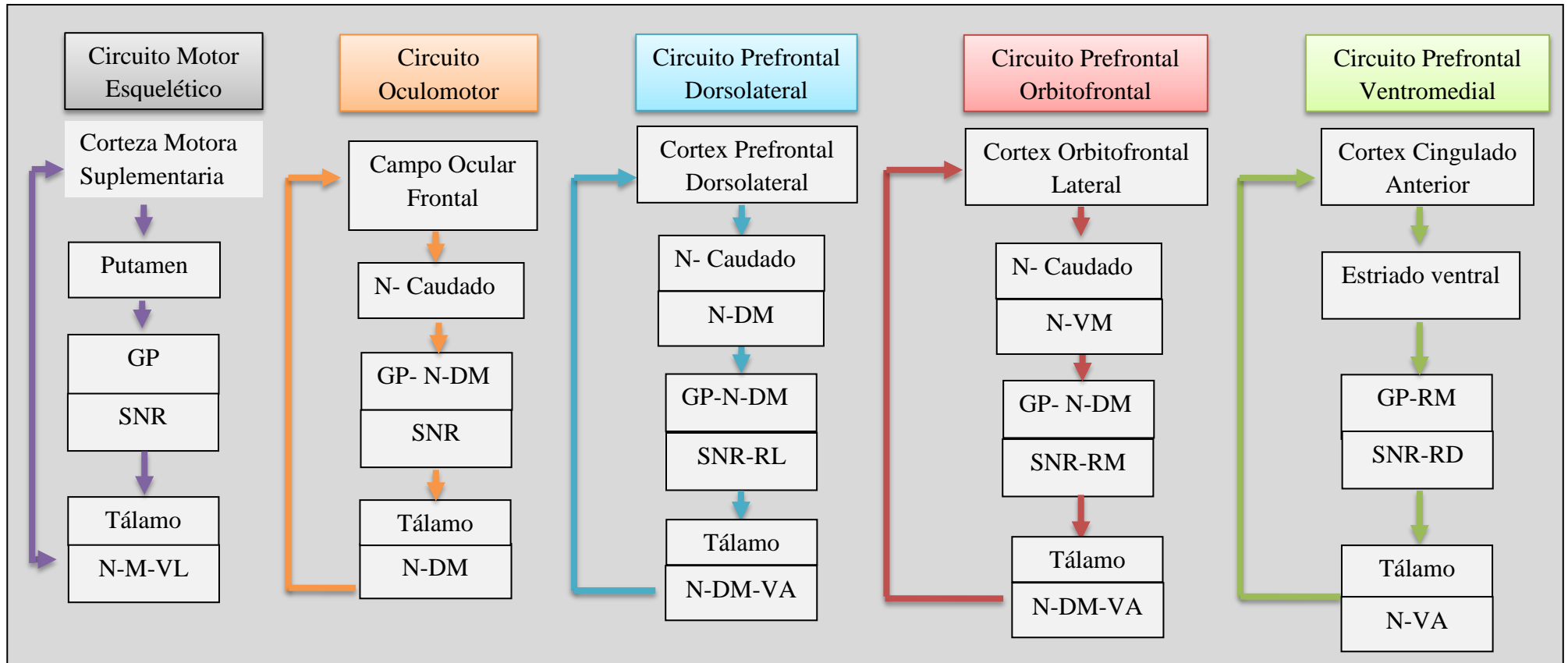


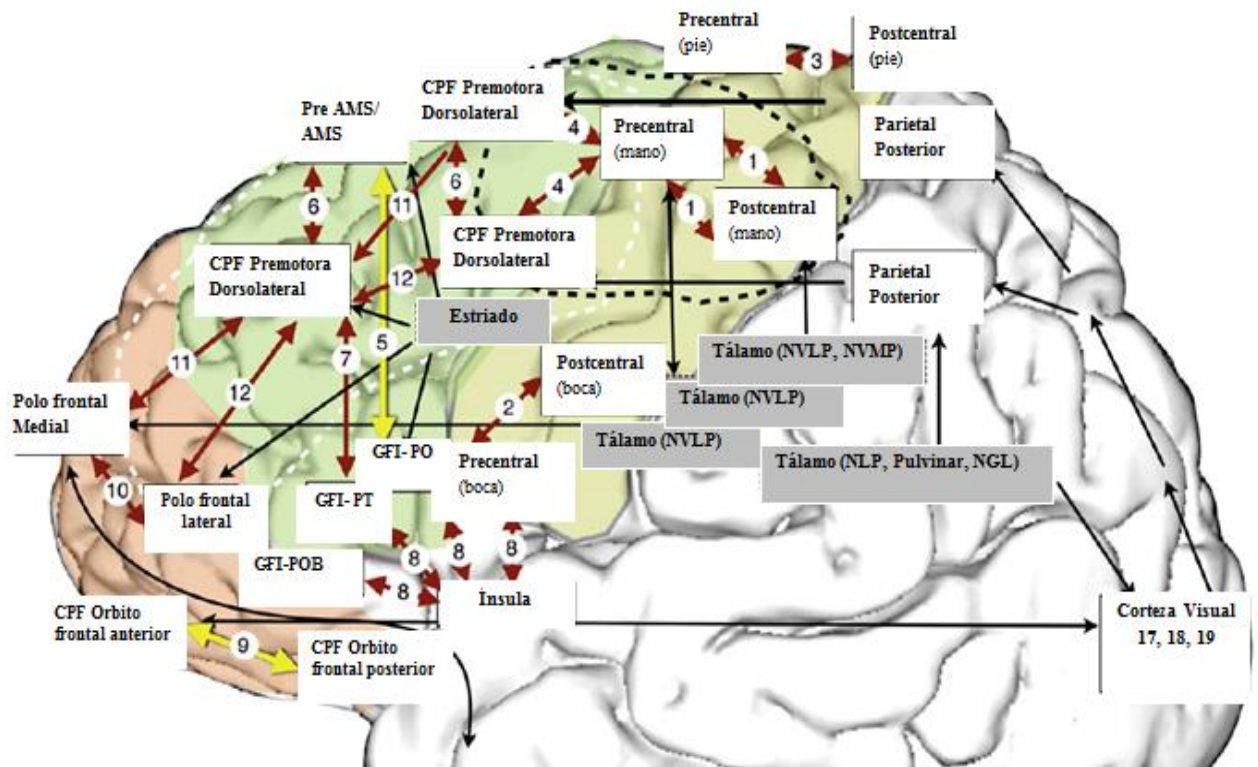
Figura 4. Diagrama de circuitos fronto-subcorticales (tomada de Chow y Cummings, 2007). Nota: DM, Dorsomedial; GP, Globo pálido; M, Medial; N, Núcleo; RD, Rostrodorsal; RL, Rostrolateral; RM, Rostromedial; SNR, Sustancia negra reticulada; VA, Ventral anterior; VL, Ventrolateral; VM, Ventral medial.

Además de los circuitos frontosubcorticales, existen tres circuitos paralelos de conexiones corticoestriatales: el circuito límbico, que está involucrado en el comportamiento emocional/motivacional; el circuito asociativo, que está relacionado con las funciones cognitivas (atención y memoria de trabajo); y, el circuito sensoriomotor, implicado en las funciones motoras (Leh, Petrides y Strafella, 2010).

Estudios con neuroimagen funcional han demostrado que existe especificidad funcional en los circuitos fronto-subcorticales y corticoestriatales dependiendo de varios niveles jerárquicos de la actividad cognitiva. Las tareas de nivel superior requieren la activación de porciones ventrales anteriores de la CPF, cabeza del núcleo caudado y núcleo ventral anterior del tálamo, mientras que las del nivel inferior se relacionan con la activación de la región posterior de la CPF, cabeza de núcleo caudado y núcleo dorsal medial del tálamo (Jeon, Anwender y Friederici, 2014). Esta activación diferencial anterior-posterior sugiere la hipótesis que postula que la CPF se organiza de forma jerárquica en base a un eje de distribución rostro-caudal (Badre y D'Esposito, 2009). De esta manera, la CPF anterior codifica conceptos y reglas de mayor abstracción que las porciones posteriores, produciéndose un paralelismo funcional entre la CPF lateral que actualiza las reglas de abstracción mientras que la CPF medial monitoriza la representación de los errores (Zarr y Brown, 2016).

Otros autores consideran que la CPF supone un sistema funcional distribuido que permite la reorganización dinámica de múltiples redes de conexión frontales, temporales y parietales posteriores (Braun et al., 2015; Collete et al, 2005; Hoffmann, 2013). Así, el lóbulo frontal presenta interconexiones locales (tracto frontal precentral, tracto frontal orbitopolar, tracto frontal marginal, tracto frontal medial superior, tracto longitudinal inferior) y redes de conectividad con estructuras de largo alcance (tracto frontal oblicuo,

tracto frontal insular, fascículo frontal occipital inferior, tracto frontal medial inferior, tracto longitudinal superior, tracto fronto parietal, fascículo uncinado, corteza cingulada, fascículo arqueado) (Catani et al., 2012; Thiebaut de Schotten et al., 2012). En la figura 5 se muestran las principales redes de conexión del lóbulo frontal.



- | | | |
|--|--|---|
| 1. Tracto fronto-parietal (mano) | 5. Tracto frontal oblicuo | 9. Tracto frontal orbitopolar |
| 2. Tracto fronto-parietal (boca) | 6. Tracto frontal medial superior | 10. Tracto frontal marginal |
| 3. Tracto fronto-parietal (pie) | 7. Tracto frontal medial inferior | 11. Tracto frontal longitudinal superior |
| 4. Tracto frontal precentral inferior | 8. Tracto frontal insular | 12. Tracto frontal longitudinal inferior |

Figura 5. Diagrama de conexiones del lóbulo frontal (tomada de Catani et al., 2012).

Nota: AMS, Área motora suplementaria; CPF, Corteza prefrontal, GFI-OP, Giro frontal inferior, Pars opercularis; GFI-POB, Giro frontal inferior, Pars orbitalis; GFI-PT, Giro frontal inferior, Pars triangularis; NGL, Núcleo geniculado lateral; NLP, Núcleo lateral posterior; NVLP, Núcleo Ventral lateral posterior; NVMP, Núcleo ventral medial posterior. Los tractos están de color rojo, los tractos frontales intralobares son de color amarillo y las conexiones que proyectan a estructuras de largo alcance, son de color negro. Las diferentes áreas descritas corresponden a las diferentes divisiones funcionales: conexiones del surco central (área amarilla), conexiones mano (línea negra discontinua), conexiones premotoras (zona verde), región prefrontal orbitopolar (área roja), conexiones dorsolaterales longitudinales (línea blanca discontinua).

De manera específica se ha encontrado que la memoria de trabajo requiere la activación de la CPF dorsolateral (D'Esposito, 2007; Sherwood, Kane, Weisend y Parker, 2016); la capacidad de inhibición implica el área motora pre suplementaria, el giro frontal inferior y el núcleo subtalámico (Simmonds, Pekar y Mostofsky, 2008); la toma de decisiones se relaciona con la CPF ventromedial, dorsolateral y la ínsula (Clark et al., 2008); y, la flexibilidad cognitiva con la CPF medial y lateral, opérculo inferior e ínsula bilateral (Taylor, Stern y Gehring, 2007).

Por su parte, Stuss y Alexander (2007) identificaron 3 componentes diferenciales del síndrome disejecutivo: energización (iniciación de la conducta en ausencia de inputs) que involucraba el compromiso de estructuras superiores mediales de la CPF; cambio de tarea (flexibilidad cognitiva) que implicaba la participación de estructuras ventrolaterales izquierdas y; monitorización (control y supervisión) que aglutinaba la participación de las porciones frontales laterales derechas.

De acuerdo con Verdejo-García y Bechara. (2010) las FE son un sistema de procesamiento múltiple con diferentes componentes cuyo substrato anatómico- funcional es diferente aunque interrelacionado; inhibición (corteza cingulada anterior, giro frontal inferior derecho); flexibilidad (corteza prefrontal medial y orbitofrontal); planificación (polo frontal, corteza dorsolateral).

Así, diferentes regiones de la CPF modulan diferentes aspectos implicados en el funcionamiento ejecutivo, sin embargo, una misma región puede asumir diferentes tareas cognitivas, por lo que estas afirmaciones ponen de manifiesto la integración entre la unidad y diversidad anatómica funcional de las FE (Miyake y Friedman, 2012).

2.4. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas

Debido a que las FE no es un constructo unitario, no existe una única prueba que permita explorarlo de manera integral y completa. Una medida de las FE puede considerarse toda aquella que implique la capacidad para iniciar, planificar y ejecutar conductas hacia la consecución de una meta (Lezak, 2004). Según algunos autores existen tres criterios que debería cumplir toda prueba de evaluación ejecutiva: novedad, exponer una situación con cierta sorpresividad; complejidad, presentar una tarea que no pueda resolverse mediante mecanismos sobreaprendidos; y escasa estructura, es decir, ofrecer instrucciones centralizadas en el objetivo de la tarea pero no en la forma de alcanzarlo (Verdejo-García y Bechara, 2010).

Entre las baterías de evaluación de las FE, mencionar la Batería de control ejecutivo (Golberg, Podell, Bilder y Jaeger, 1999) que valora las características del síndrome ejecutivo (perseveración, conducta dependiente, estereotipias, etc.) o la Batería Delis-Kaplan del sistema de la función ejecutiva (Delis et al., 2001) que valora los componentes de planificación, inhibición y fluidez verbal. El Inventario de clasificación comportamental de las FE (BRIEF) valora la disfunción ejecutiva como una serie de índices (regulación del comportamiento, metacognición y puntuación ejecutiva global) (Gioia, Isquith, Guy y Kenoworhty, 2000). Por su parte, la Entrevista ejecutiva (EXIT-25) (Royall, Mahurin y Gray, 1992) consiste un test de screening neuropsicológico ejecutivo, que consta de tareas de fluencia verbal, Go-no-go, instrucciones conflictivas y presenta una fiabilidad relativamente elevada ($R=50,90$) (Royall et al., 1992). Por otro lado, la Escala del comportamiento del sistema frontal (FrsBE) (Grace y Mallory, 2001) consta de 46 ítems que evalúan 3 síndromes frontales: apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva; mostrando una adecuada consistencia interna ($\alpha = ,82$).

Cabe destacar la Batería de evaluación frontal (FAB) que valora abstracción, fluidez, programación motora, capacidad de inhibición, resistencia a la interferencia y dependencia medioambiental. Presenta una fiabilidad inter-observadores ($k = ,87$) y un coeficiente de consistencia interna ($\alpha = ,78$), y una adecuada validez discriminante entre pacientes con disfunción frontal y sujetos normales (89,1%) (Dubois et al., 2000).

En la Tabla 11 se muestra las principales baterías e instrumentos para evaluar diferentes componentes cognitivos y conductuales de las FE.

Tabla 11. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas y sus diferentes componentes.

Componente ejecutivo	Prueba de valoración neuropsicológica
Programación motora	- Subtest "Series motoras" (<i>FAB</i>) (Dubois, Slachevsky, Litvan y Pillon, 2000). - Secuencias motoras (Luria, 1969).
Planificación	- Torre de Hanoi (Simon, 1975) y Torre de Londres (Shallice, 1982). - Test del Zoo y Test de la Llave (<i>BADS</i>) (Wilson et al., 1996). - Test de los laberintos de Porteus (Porteus, 1965).
Flexibilidad Cognitiva	- Trail Making Test B (AITB, 1944) - Prueba "Reversal learning" (Clark, Cools y Robbins, 2004) - Test de clasificación de las cartas de Wisconsin (<i>WCST</i>) (Grant y Berg, 1948)
Memoria de trabajo	- Escala de memoria de Wechsler-III (Wechsler, 2004) - Subtest de "Dígitos en orden directo e inverso" y Subtest de "Números y letras" (<i>WAIS</i>) (Wechsler, 1999).
Capacidad de inhibición	- Test de colores y palabras de Stroop (Golden, 1994). - Subtest "Go-no Go" y Subtest "Instrucciones Conflictivas" (<i>FAB</i>) (Dubois et al., 2000). - Continuous Performance Test (<i>CPT</i>) (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956).
Fluidez verbal	- Test de Fluencia verbal (<i>FAS</i>) (Thurstone y Thurstone, 1949). - Tarea de fluencia de acciones (Goodglass y Kaplan, 1983). - Controlled Oral Word Association Test (<i>COWAT</i>) (Benton, Hamsher, Rey y Sivan, 1994).
Razonamiento y Abstracción	- Subtest de "Comprensión" y Subtest de "Semejanzas" (<i>WAIS</i>) (Wechsler, 1999). - Test de matrices progresivas de Raven (Raven, 1938).
Velocidad de procesamiento	- Test de colores y palabras de Stroop (Golden, 1994). - Subtest "Clave de números" y Subtest "Búsqueda de símbolos" (<i>WAIS</i>) (Wechsler, 1999).
Toma de decisiones	- Iowa Gambling Task (Bechara, Damasio, Damasio y Anderson, 1994).
Componente conductual	- Escala del comportamiento del sistema frontal (<i>FrsBE</i>) (Grace y Mallory, 2001). - Cuestionario disejecutivo (<i>BADS</i>) (Wilson et al., 1996).

Nota: *BADS*, Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery; *FAB*, Batería de evaluación frontal; *WAIS*, Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos- III.

Un instrumento comúnmente utilizado para valorar las FE ha sido el Test de clasificación de las cartas de Wisconsin (WCST) (Grant y Berg, 1948) cuya ejecución deficitaria con perseveraciones se relaciona con la afectación del lóbulo frontal (Lezak, 2004), aunque recientemente ha sido cuestionada su papel como marcador disejecutivo, debido principalmente a la evidencia que sugiere que no es una prueba discriminativa entre pacientes con lesión frontal focal y pacientes con lesiones en otras estructuras cerebrales (Anderson, Damasio, Jones y Tranel, 1991; Nyhus y Barcelo, 2009).

Las tareas basadas en los paradigmas de inhibición y resistencia a la interferencia como el Test de Stroop (Golden, 1994) y tareas Go-no go, también son muy sensibles para valorar el funcionamiento del lóbulo frontal. En pacientes con DTA probable, se ha demostrado que se producía la activación de áreas frontales ante la realización de dichas tareas, aunque en otro grupo de pacientes la activación se producía en áreas temporales y parietales posteriores (Collete, Delrue, Van der Linden y Salmon, 2001).

En un trabajo reciente sobre la validación de test clásicos de evaluación de las FE como el Trail Making Test (AITB, 1944) se demostró que la ejecución alterada de la parte B puede atribuirse al menos a tres tipos de déficits cognitivos diferentes: alteraciones perceptivas, alteraciones de la memoria operativa y alteraciones en la capacidad de cambio atencional (Sanchez-Cubillo et al., 2009). No obstante, se considera la parte B del TMT como un indicador fiable de la capacidad de control cognitivo, siendo útil su uso para valorar flexibilidad cognitiva (Kortte, Horner y Windham, 2002). Otra prueba clásica de FE es la Torre de Hanoi (Simon, 1975), ya que involucra la participación de la capacidad de planificación ejecutiva, proceso que se ha asociado con la activación electroencefalográfica de estructuras prefrontales y parietales (Guevara, Rizo Martinez, Robles Aguirre y Hernandez Gonzalez, 2012).

Una de las principales limitaciones de la exploración neuropsicológica en general y de la evaluación de las FE en particular consiste en su escasa validez ecológica, es decir, la falta de especificidad y sensibilidad de la prueba para evaluar la capacidad del sujeto para desenvolverse en situaciones reales o de la vida diaria (Burgess, Alderman, Evans, Emslie y Wilson, 1998).

Desde este planteamiento, surge la Batería de evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS) (Wilson et al., 1996), que consta de una serie de pruebas como el Test del zoo, Test de la llave o el Cuestionario disejecutivo, entre otras. En cuanto al Test del zoo se ha demostrado que la puntuación total es un predictor significativo de la capacidad de planificación ($\beta = .368$, $R^2 = .135$, $p < .01$) (Oosterman, Wijers y Kessels, 2013) mientras que la realización deficitaria en el Test de la llave puede considerarse como un predictor moderado de afectación ejecutiva ($\beta = .677$; $p = < .001$) (Oosterman, Molenveld, Olde Rikkert y Kessels, 2010) y con respecto al Cuestionario disejecutivo que evalúa las alteraciones conductuales de disfunción ejecutiva como: falta de planificación, flexibilidad mental, impulsividad, desinhibición, etc., ha resultado ser efectivo para registrar los comportamientos repetitivos en pacientes con DTA (Cullen et al., 2005).

En la actualidad, la evaluación neuropsicológica de las FE ha empezado a realizarse por medio de tareas de realidad virtual. Parson (2015) considera que los entornos virtuales permiten la valoración de las FE, social y afectiva con mayor validez ecológica. Para que una tarea de las FE sea ecológica tiene que cumplir los principios de veracidad y verosimilitud (Parsons, Carlew, Magtoto y Stonecipher, 2015). Existen múltiples tareas virtuales que valoran las FE como la Oficina virtual (Jansari, Froggatt, Edginton y Dawkins, 2013), el Test de la Librería Virtual (Renison, Ponsford, Testa, Richardson y Brownfield, 2012), la Cocina Virtual (Cao, Douguet, Fuchs y Klinger,

2010), simuladores de conducción (Asimakopulos, Boychuck, Sondergaard, Poulin, Ménard y Korner-Bitensky, 2012) dilemas morales (Patil, Cogoni, Zangrando, Chittaro y Silani, 2014) o tareas como el Ciberball que permiten simular la exclusión social, demostrando que su ejecución se relaciona con una mayor activación en regiones frontales (Eisenberger, 2015).

El test Multitarea en la Ciudad que valora planificación ejecutiva, ha demostrado tener una óptima fiabilidad entre evaluadores ($k = 1,00$) y adecuada correlación con la BADS y el TMT-A (Jovanovski, Zakzanis, Campbell y Nussbaum, 2012) y la tarea del Test de Stroop virtual, cuyo rendimiento resulta ser de mayor utilidad para predecir la capacidad de inhibición que los test tradicionales (Lalonde, Henry, Drouin-Germain, Nolin y Beauchamp, 2013).

CAPÍTULO 3

DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.

- 3.1. Alteración de la funciones ejecutivas en la Demencia tipo Alzheimer.
 - 3.2. Disfunción ejecutiva y trastornos neuroconductuales.
 - 3.3. Disfunción ejecutiva y capacidades funcionales.
-

3. DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

3.1. Alteración de las funciones ejecutivas en la Demencia tipo Alzheimer

Debido a la heterogeneidad anatómica y funcional de la CPF, el daño o afectación funcional de los lóbulos frontales tiene diversidad de consecuencias a nivel clínico, siendo la localización de la lesión lo que determina el tipo de deterioro en los procesos cognitivos y/o emocionales (Godefroy, 2003). De manera general, una lesión en la CPF produce una disfunción del lóbulo frontal que en términos cognitivos implica la presencia de un síndrome o Disfunción Ejecutiva (DFE) caracterizada por la desorganización y control de la conducta (Stuss y Alexander, 2007).

La primera descripción del síndrome fue realizada sobre el célebre caso de Phineas Gage, un trabajador del ferrocarril que sufrió un accidente en el que una barra de hierro atravesó parte del lóbulo frontal, ocasionando un cambio de carácter con respecto a la personalidad premórbida (Harlow, 1848). Cuando se produce una lesión prefrontal bilateral, como en el caso de Gage, las consecuencias neurológicas son más devastadoras, aunque también se ha demostrado que lesiones fuera del alcance del lóbulo frontal son capaces de producir DFE (Vasconcelos et al., 2014). No obstante, también existe cierta especificidad, porque se ha evidenciado que lesiones focalizadas en la CPF dorsolateral podrían ser claves en la génesis de la DFE (Lezak, 2004).

Las características clínicas que permiten el diagnóstico de DFE se basan en la presencia de síntomas cognitivos y conductuales (Tabla 12) que no pueden ser explicados por la presencia de alteraciones sensoriomotoras, psiquiátricas, cognitivas (atención, memoria, lenguaje, etc.) (Godefroy et al., 2010). Hasta relativamente hace poco tiempo la DFE y una posible degeneración del lóbulo frontal no se consideraban características

importantes de la DTA (Morris y Becker, 2004), sin embargo, en los últimos años la literatura ha evidenciado que los pacientes con DTA presentan síntomas de disfunción frontal (Collete et al., 2001; Collins, 1998; Neufang et al., 2011).

Tabla 12: Síntomas conductuales y cognitivos de Disfunción ejecutiva (tomada de Godefroy et al., 2010).

Conductuales	Cognitivos
Hipoactividad global con apatía/abulia	Respuesta de inhibición
Hiperactividad global con distrabilidad e inestabilidad psicomotora	Generación y detección de reglas
Conducta perseverativa y estereotipada	Mantenimiento y cambio de sets
Dependencia ambiental (imitación y conducta de utilización)	Generación de información (fluencia verbal)
Desórdenes del control emocional (euforia, labilidad emocional)	Planificación
Trastorno de la conducta social	Iniciación de la respuesta y estado de alerta sostenida
Trastorno de la conducta urinaria, alimentaria y sexual	Coordinación de tareas duales
Confabulación y paramnesia reduplicativa	Procesos estratégicos de memoria episódica
Anosognosia	Teoría de la mente y procesos meta cognitivos

Dichos síntomas incluyen la presencia de anosognosia (Michon, Deweer, Pillon, Agid y Dubois, 1994), agitación (Senanarong et al., 2004), depresión (Lee et al., 2006), comportamiento motor aberrante (Nagata et al., 2010), alucinaciones visuales (Grossi, Carotenuto, Trojano, Manzo y Fasanaro, 2011), psicosis (Koppel et al., 2014), apatía, desinhibición y alteraciones en las FE (Peavy et al., 2013).

Las alteraciones de las FE pueden observarse en las etapas preclínicas de la EA (Albert et al., 2001; Grober et al., 2008) y se han considerado como uno de los marcadores neuropsicológicos del declinamiento cognitivo observados en pacientes con cambios neuropatológicos que progresan a la DTA (Hassenstab et al., 2015), por lo que su medición resulta de utilidad para realizar el diagnóstico clínico (McKhann et al., 2011) y predecir la supervivencia en la EA (Zhou et al., 2010).

Los pacientes con DTA que presentan DFE tienen antecedentes de historia familiar previa (Leuba, Vernay, Zimmermann, Saini, Kraftsik y Savioz, 2009), aparición de inicio precoz (Van der Flier, Pijnenburg, Fox y Scheltens, 2011), un patrón neuropatológico (Johnson et al., 1999), neuroquímico (Talbot et al., 2000) genético (APOE4) (Dickerson, Wolk y the Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2011), neuropsicológico y de neuroimagen (Jeong et al., 2003; Woodward, Rowe, Jones, Villemagne, Varos, 2015) distintivo, en comparación con el patrón típico afectación observado en la DTA de aparición típica (Fernández-Calvo, Ramos y Menezes de Lucena, 2013). Se ha constatado que los pacientes con DTA con prominentes síntomas de DFE tienen una progresión más rápida de la gravedad de los síntomas (Dickerson, Wolk y the Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging 2011), presentan mayor frecuencia y severidad de trastornos neuroconductuales y decremento en la realización de las AVD (Chen, Sultzer, Hinkin, Mahler y Cummings, 1998).

Debido a su reciente interés, algunos estudios han constatado que la prevalencia de DFE en pacientes con DTA puede estimarse en el 28% según Binnetti et al., (1996), también en un 37% (Gleichgerrcht, Chade, Torralva, Roca y Manes, 2011) e incluso en un intervalo comprendido entre el 65% (Swanberg et al., 2004) hasta el 80% (Godefroy et al., 2014). Esta prevalencia varía en función del tipo de síntomas de DFE, si son síntomas conductuales están presentes en un 65% de los pacientes con DTA, frente al 73% de los casos que tienen síntomas cognitivos de DFE (Godefroy et al., 2014).

A continuación se describen los componentes ejecutivos que con más frecuencia están alterados en pacientes con DTA.

Planificación: La planificación es una de las principales alteraciones en los pacientes con EA (Rainville et al., 2002).

Swanberg et al., (2004) señalan que el 58% de los pacientes con DTA obtienen una puntuación por debajo del punto de corte en el test de laberintos de Porteus. En dicha tarea, los pacientes cometen mayores errores y presentan una menor capacidad de planificación, siendo considerada como un signo de DFE (Mack y Patterson, 1994). En tareas de juego de cocina que evalúan la planificación ejecutiva, los pacientes con EA tardan más tiempo y cometen más errores que los pacientes con DCL (Manera et al., 2015).

En la tarea de la Torre de Londres, los pacientes con DTA en comparación con SSDC y pacientes con DCL, obtienen un rendimiento peor en variables asociadas a la planificación ejecutiva como la adherencia a las normas (de Paula et al., 2012; Franceschi et al., 2007; Rainville et al., 2002). En la tarea del test del reloj los pacientes con EA tienen una planificación ejecutiva significativamente menor en la versión a la orden que en la versión de copia, resultados que podrían deberse a un hipometabolismo en regiones frontales mediales (McGuinness, Barrett, Craig, Lawson y Passmore, 2010; Shon et al., 2013).

En el test de la llave, los pacientes con EA cometen mayor número de errores (da Costa Armentano, Porto, Nitrini y Dozzi Brucki, 2013) y en el test del zoo, obtienen más errores en la fase de formulación que en la fase de ejecución de planes, lo que indica una dificultad en el desarrollo de estrategias lógicas relacionadas con cambios en el comportamiento (Allain et al., 2005; Allain et al., 2007).

Programación motora: Los pacientes con DTA presentan alteraciones de la programación motora con respecto al grupo sin deterioro cognitivo (Vasconcelos et al., 2014). Algunas de las manifestaciones son la presencia de apraxia ideatoria, apraxia simbólica y apraxia buco-facial que influyen en la realización de las AVD (Perea y Ladera,

1997). Se ha demostrado que las alteraciones práxicas están presentes en un 35% de los pacientes con EA y dependen de la gravedad de la demencia, porque en estadios leves es frecuente en 15% de los casos, frente al 52% de los pacientes con DTA moderada (Smits et al., 2014). Se ha evidenciado que la afectación en la apraxia constructiva junto con una disminución del volumen de sustancia gris cerebral puede estar presente en los pacientes con EA presenil (Serra et al., 2014). Otras características pronunciadas del perfil práxico que muestran más del 50% de los pacientes con EA son la aparición de errores en la imitación de posiciones de las manos y los dedos y en la pantomima del uso de objetos (Johnen et al., 2015). Otros autores han encontrado una relación directa entre los déficits práxicos para realizar movimientos complejos con el procesamiento verbal (Cotelli, Manenti, Brambilla y Balconi, 2014) o mayor presencia síntomas de apraxia del habla y apraxia orofacial en pacientes con DTA severa en comparación con los menor grado de severidad (Cera, Ortiz, Bertolucci y Minett, 2013).

Fluencia verbal: Los pacientes con DTA tienen una ejecución significativamente peor en tareas de fluencia verbal fonética y semántica (McGuinness et al., 2010). Según un meta-análisis, los pacientes con DTA presentan mayores dificultades en las tareas de fluencia semántica que en las de fluidez fonética (Henry et al., 2004). De hecho, se afirma que la ejecución en la fluencia semántica, a diferencia de la fluencia verbal, predice la recuperación de los contenidos en la memoria autobiográfica (Benjamin, Cifelli, Garrard, Caine y Jones, 2015).

Desde un punto de vista cualitativo la fluidez verbal de los pacientes con DTA se caracteriza por la generación de un menor número de palabras, con menor agrupación y cambio entre diferentes grupos de palabras. Esta reducción en el número de cambio entre diferentes categorías de palabras a diferencia de la variable agrupación léxica, se observa

en pacientes que 5 años después desarrollan DTA (Raoux et al., 2008). Otro estudio considera que en el rendimiento de la fluidez semántica, el cambio entre diferentes categorías léxicas explicaría el 86% de la varianza total, lo que indica la susceptibilidad de determinados aspectos léxicos semánticos (Bertola, Mota, Copelli, Diniz, Ribeiro y Malloy-Diniz, 2015). Incluso se ha sugerido que podría haber una disociación biológica entre múltiples categorías semánticas, siendo la categoría “comida” la más afectada en pacientes con EA (Ting, Hameed, Earnest y Tan, 2013). De los resultados anteriores, se desprende que las tareas de fluencia verbal han demostrado ser herramientas útiles en la diferenciación de sujetos con envejecimiento normal, DCL y pacientes con DTA en fases iniciales (Bertola et al., 2014; Gomez y White, 2006).

Memoria de trabajo: El almacenamiento de la información en la memoria de trabajo constituye un factor ejecutivo en la DTA (Collete et al., 1999). En tareas de span memoria de dígitos inverso, los pacientes con DTA tienen diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (Vasconcelos et al., 2014; Benjamin, Cifelli, Garrard, Caine y Jones, 2015), cometen mayor número errores de intromisión y reproducen menor número de elementos (Crawford, Higham, Mayes, Dale, Shaunak y Lekwuwa, 2013), requiriendo de un mayor intervalo de retención que los sujetos con DCL (Gagnon y Belleville, 2011).

En tareas de recuerdo alfabético, se evidencia que los pacientes con EA tienen mayores problemas en la ejecución de la tarea en orden inverso, lo que indica un mayor compromiso en la memoria de trabajo (Belleville, Chertkow y Gauthier, 2007). Se ha demostrado que los pacientes con DTA leve y moderada no solo presentan déficits en la memoria de trabajo verbal, sino también en la visuoespacial (McGuinness et al., 2010) y en el sistema ejecutivo central (Huntley y Howard, 2010). No obstante el patrón de

afectación en la memoria de trabajo no diferencia de forma significativa entre la EA de inicio precoz con respecto a la EA de inicio tardío (Joubert et al., 2016), por lo que su afectación es más característica en las fases iniciales de la enfermedad.

Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia: Los procesos de inhibición es otro de los factores ejecutivos más importantes en la DTA (Collete et al., 1999). Con el test de Hayling se ha demostrado que los pacientes tienen mayores problemas en la inhibición de respuestas preponderantes, aumento del tiempo de reacción y el número de errores que los SSDC (Belleville, Rouleau, Van der Linden, 2006). Los estudios con el test de Stroop han demostrado que los pacientes con DTA tardan más tiempo en realizarlo, cometen más errores y presentan dificultades de inhibición en su ejecución (Amieva et al., 2004; Belanger, Belleville y Gauthier, 2010; Vasconcelos et al., 2014). Se ha demostrado que el número de errores en el test de Stroop constituye un fuerte predictor de la conversión de los sujetos sanos en la DTA (Balota et al., 2010), por lo que puede constituir un marcador de la EA en fases iniciales (Hutchison, Balota y Duchek, 2010). Los correlatos anatómicos demuestran que la ejecución deficiente del test de Stroop en pacientes con EA se relaciona con la implicación de estructuras del lóbulo temporal superior, parietal inferior y frontales mediales (Bondi et al., 2002). En tareas de registro visual y movimientos sacádicos ante estímulos Go-no Go en pacientes con EA, se evidencia la presencia un enlentecimiento en el inicio del movimiento ocular (Crawford, Higham, Mayes, Dale, Shaunak y Lekwuwa, 2013), altos niveles de distracción junto con intentos de corrección de los errores cometidos en los movimientos de los ojos, lo que sugiere la presencia de un déficit de inhibición (Crawford y Higham, 2016).

Razonamiento y abstracción: Se ha demostrado que los procesos de abstracción involucrados en la formación de conceptos verbales están relacionados con la progresión

de la DTA (Traykov, Rigaud, Cesaro y Boller, 2007). En las tareas de comprensión de proverbios, que requieren de las FE, el 44% de los pacientes con DTA realizaban interpretaciones con tendencias concretas y sin sentido abstracto (Leyhe, Saur, Eschweiler y Milian, 2011). Esta dificultad en la abstracción, también se manifiesta en tareas de razonamiento inferencial como las matrices progresivas de Raven, en la que los pacientes con EA sufren mayores dificultades en tareas que requieren la integración de relaciones complejas entre 2 conceptos (Waltz et al., 2004). Se ha demostrado que los pacientes con DTA en fases iniciales tienen una menor capacidad de abstracción y razonamiento al obtener peores resultados que los controles en el test de tarjetas de clasificación de Wisconsin, objetivado en un menor número de categorías completadas así como en una menor capacidad para mantener los conceptos necesarios para realizar la clasificación correcta (Baudic et al., 2006). En el test verbal visual, los pacientes con EA tienen series de dificultades en la detección de las similitudes y elementos comunes entre los objetos (Wicklund, Johnson y Weintraub, 2004).

Flexibilidad cognitiva: Otro de los déficits que caracterizan la DFE en la DTA es la presencia de alteraciones en la flexibilidad cognitiva (Godefroy et al., 2014) cuya alteración puede influir sobre otras funciones cognitivas como la capacidad visuoconstructiva (Ávila et al., 2015). En paradigmas que requieren el cambio flexible entre tareas conceptuales y espaciales se ha demostrado que los pacientes con EA tardan más tiempo y cometen mayor número de errores (Belleville, Bherer, Lepage, Chertkow y Gauthier, 2008). Esta dificultad en establecer el cambio de respuesta se ha observado en el test de las tarjetas de clasificación de Wisconsin, donde los pacientes con DTA cometen mayor número de errores perseverativos en la categoría de clasificación incorrecta (Chen, Chen, Cheng, Hua, Liu y Chiu, 2009; Traykov et al., 2005) y en la parte B del trail making

test, donde se evidencia un incremento del número de errores (Baudic et al., 2006; Lafleche y Albert, 1995). Según un estudio reciente que utilizaba la tarea numérica Plus-Minus se constató que los pacientes con EA que tienen menor flexibilidad cognitiva producen un mayor número de errores y similitudes entre el pensamiento del pasado y del futuro, lo que dificulta la combinación entre la memoria episódica y la configuración flexible del pensamiento futuro, procesos mediatizados por estructuras hipocampales y frontales (El Haj, Antoine y Kapogiannis, 2015).

Velocidad de procesamiento:

La velocidad de procesamiento es una función cognitiva que disminuye de forma directa en función de la edad, se relaciona con la gravedad de la EA (Collete et al., 1999) y está asociada a estructuras del cuerpo calloso, parietales y frontales (Kerchner et al., 2012). Los pacientes con DTA leve muestran una desaceleración significativa en el tiempo de reacción en comparación con sujetos controles (Nestor, Parasuraman y Haxby, 1991). De manera específica se ha demostrado que estos pacientes presentan un aumento en el tiempo de pausa y de la articulación, lo que indica una menor velocidad de procesamiento en la denominación de la información (Warkentin, Erikson y Janciauskiene, 2008). En tareas de procesamiento visual, se confirma que los pacientes con EA tienen un menor procesamiento en el número de elementos por segundo, en comparación con sujetos con DCL (Bublak et al., 2011) y en tareas que requieren un intervalo de preparación temporal para su ejecución, los pacientes con EA tienen mayor número de errores, dificultades en el mantenimiento de un tiempo de reacción a lo largo del tiempo, lo que se traduce en una menor velocidad de procesamiento de la información (Sylvain-Roy, Bherer, Belleville, 2010).

Algunos de los principales síntomas conductuales de DFE encontrados en pacientes con DTA consisten en alteraciones de la actividad con presencia de comportamientos repetitivos (Cullen et al., 2005), conductas estereotipadas (Gleichgerrcht et al., 2011), agitación (Chen et al., 1998), agresividad (Engelborghs et al., 2006), apatía (Boyle et al., 2003), desinhibición conductual (Allegri, 2006), disminución de la conducta social, alteración de la alimentación y cuidado personal (Cruz de souza et al., 2013).

Estudios recientes han sugerido la existencia de una presentación o variante frontal en la DTA con prominentes síntomas de DFE (Alladi et al., 2007; Back-Madruga et al., 2002; Fernández-Calvo et al., 2013; Habek, Hajnsek, Zarkovic, Chudy y Mubrin, 2010; Herrero et al., 2013; Jeong et al., 2003; Johnson et al., 1999; Lerner, 2006; Talbot et al., 2000; Taylor, Probst, Miserez, Monsch y Tolnay, 2008; Woodward et al., 2010a; Woodward et al., 2010b). Dentro de la variante frontal de la DTA pueden coexistir dos fenotipos distintos (conductual / disejecutiva) (Ossenkoppele et al., 2015).

Los principales síntomas de DFE junto con la presencia de cambios neuropatológicos y metabólicos encontrados en las áreas frontales de pacientes con DTA se presentan en la Tabla 13. Los datos disponibles señalan que los déficits de las FE se relacionan con el grado de severidad de la DTA (Baddeley y Wilson, 1988; Becker, 1988; Lafleche y Albert, 1995; Nestor et al., 1991), sobre todo durante las etapas finales de la enfermedad (Pillon, Dubois, Lhermitte y Agid, 1986). Consistente con esta hipótesis, estudios de neuroimagen han demostrado hipometabolismo frontal asociado a la mayor severidad de la fase demencial (Collete et al., 2001; Grady y Haxby, 1995). Sin embargo, los déficits ejecutivos pueden estar presentes desde las primeras fases de la EA (Allain, Etcharry-Bouyx y Verny, 2013; Baudic et al., 2006; Collete et al., 1999; Sgaramella et al., 2001).

Tabla 13: Principales hallazgos clínicos y neuropatológicos de disfunción ejecutiva en la Demencia tipo Alzheimer

Autores	Disfunción ejecutiva	Hallazgos de neuroimagen	Hallazgos neuropatológicos
Brun (1987)	Falta de insight, apatía, conducta estereotipada y desinhibición.	Disminución del flujo sanguíneo cerebral regional a nivel frontal.	PN y ON en el córtex frontal.
Johnson et al., (1999)	Afectación del control atencional, memoria operativa, fluencia verbal y flexibilidad mental.	No documentado.	No diferencias significativas en PN, pero la densidad en ON es 10 veces mayor en el córtex frontal que en el lóbulo temporal.
Talbot et al., (2000)	No documentado.	No documentado.	Autopsia revela alta densidad de PN y mayor densidad de ON en el córtex prefrontal dorsolateral que en el lóbulo temporal (corteza entorrinal).
Salat et al., (2001)	No documentado.	Disminución del volumen frontal global y pérdida de materia gris focalizada en el córtex orbitofrontal.	No documentado.
Jeong et al., (2003)	Alteración fluencia verbal, control inhibitorio y resistencia a la interferencia.	Hipometabolismo frontal y temporo-parietal.	No documentado.
Johnson et al., (2004)	Deterioro cognitivo leve de tipo ejecutivo.	No documentado.	Alta concentración de PN y ON en la porción perigenual de la corteza cingulada anterior.
Larner (2006)	Presencia de conductas estereotipadas, desinhibición social y embotamiento emocional.	Atrofia generalizada. Actividad intermitente en las bandas de frecuencia delta a nivel frontal bilateral.	No documentado.
Leuba et al., (2008)	No documentado.	No documentado.	La histología demuestra un alto grado de concentración de PN de BA y alteraciones en la densidad sináptica de la corteza dorsolateral
Taylor et al., (2008)	Déficit en procesos atencionales complejos planificación, apatía y conducta social.	Severa hipoperfusión frontal bilateral. Severa atrofia prefrontal en el córtex cingulado, giro frontal medial y superior junto con moderada atrofia en el giro orbital.	Alta densidad de PN y ON en el córtex prefrontal (capa II y III).
Chen et al., (2009)	Conducta perseverativa, fluencia léxica, desinhibición.	Decremento de la Anisotropía Fraccional (AF) en cuerpo caloso, materia blanca de la corteza periventricular y subcortical.	No documentado.
Leuba et al., (2009).	No documentado.	No documentado.	Mayor concentración de ON y PN en el córtex dorsolateral en contraste con la menor carga de PN de BA en el córtex orbitofrontal y la menor densidad de ON en el córtex cingulado.

Woodward Brodaty, et al. (2010a)	Alteración en fluencia léxica, programación motora y resistencia a la interferencia.	No documentado.	No documentado.
Habek et al., (2010)	Apatía, depresión, incontinencia urinaria y disminución lenguaje espontáneo.	Hipoperfusión temporo- parietal. Atrofia temporal bilateral y moderada atrofia en el lóbulo frontal.	Biopsia del córtex frontal (alta densidad de PN en el córtex frontal).
Fernández Calvo et al., (2013)	Alteración fluencia verbal, resistencia a la interferencia, y presencia de reflejos de liberación frontal.	Hipoperfusión frontal y temporo-parietal bilateral.	No documentado.
Herrero et al., (2013)	Ansiedad, depresión, dificultad en la planificación, fluencia verbal, reflejos de liberación frontal.	Hipoperfusión fronto-parietal de predominio izquierdo. Atrofia cortical difusa leve.	Moderada densidad de PN asociada a una alta densidad de ON y fibras del neuropilo en la corteza frontal.
Cruz de Souza et al., (2013).	Apatía, irritabilidad, déficit en memoria operativa, orientación, cognición social	Atrofia cortical frontal medial. Hipoperfusión en corteza dorsolateral	Niveles bajos β A42 y altos niveles p-tau
Blennerhassett, R., Lillo, P.2., Halliday, G.M., Hodges, J.R., Kril, J.J. (2014).	Comportamiento estereotipado, desinhibición y síntomas de disfunción ejecutiva	Menor densidad neuronal y atrofia frontal	Niveles bajos β A42 y altos niveles p-tau
Li, Zhou, Lu, Wang, Zhang, (2015).	Desorientación, delirios, apatía, irritabilidad	Atrofia simétrica fronto-temporal, hipometabolismo bilateral frontal	No documentado.
Scialò et al., (2015)	Apatía, irritabilidad, déficit en fluencia verbal, memoria de trabajo y planificación	Atrofia prefrontal ventrolateral. Hipometabolismo bilateral frontal medial.	Niveles bajos β A42 y altos niveles p-tau
Ossenkoppele et al., (2015)	Apatía, Hiperoralidad, conducta de perseveración.	Atrofia en corteza prefrontal	No documentado.
Nowrangi et al., (2015)	Fluencia léxica, fluencia semántica y flexibilidad cognitiva	Aumento de la AF en la sustancia blanca frontal superior izquierda y en la circunvolución frontal medial e inferior	No documentado.

Nota: AF, Anisotropía fraccional; BA, Beta amiloide; PN, Placa neurítica; ON, Ovillos neurofibrilares.

Bhutani et al., (1992) tras administrar tareas de medición de las FE en pacientes con DTA de diferente grado de severidad, confirmaron que los síntomas de DFE forman parte del perfil cognitivo de la DTA, con independencia de la fase evolutiva de la enfermedad y se asocia con un menor rendimiento cognitivo global (Swamberg et al., 2004). Según Binnetti et al., (1996) la afectación de la DFE constituye una de las primeras manifestaciones cognitivas en la EA inicial. Los componentes ejecutivos más afectados según un análisis factorial eran la memoria de trabajo y fluencia verbal, ya que presentaban la mayor varianza explicativa tanto en la DTA inicial como en la moderadamente avanzada (Kanne, Balota, Storandt, McKeel y Morris, 1998).

Gibbons et al., (2012) desarrollaron un modelo bifactorial de la FE formado por la composición de diferentes medidas de la FE (fluencia, TMT A, TMT B, Test de span de dígitos, dígitos y símbolos, Test del Reloj, etc.) y demostraron que los factores de mayor afectación en la EA eran los test de fluencia léxica y las variables asociadas al Test del reloj, con una variación del 25% anual. Mediante el test de conceptualización verbal y fluencia se ha sugerido que la medida de fluencia verbal semántica es de utilidad para la detección de la DTA (Horton y Reynolds, 2007). Otros procesos que caracterizan los déficits ejecutivos en la EA pueden agruparse en procesos de inhibición y almacenamiento de la información (Collete et al., 1999).

Si los déficits ejecutivos surgen en la DTA inicial, pueden coexistir de manera paralela con la afectación de la memoria episódica (Sgaramella et al., 2001). Esta hipótesis fue demostrada por Lafleche y Albert (1995) y apoyada por Baudic et al., (2006) quienes confirman tanto la presencia de alteraciones ejecutivas en pacientes con DTA en estadio muy leve como su correlación con la afectación de la memoria episódica.

Así la DFE impacta en la memoria verbal episódica de los pacientes con DTA afectando a la capacidad de reconocimiento de la información previamente presentada (Gleichgerrcht et al., 2011). De este modo, uno de los déficits ejecutivos que definen la EA leve moderada de otras fases de la severidad puede ser la alteración en la memoria de trabajo (McGuinness et al., 2010). Esta relación se evidencia en cambios en la materia gris de estructuras del lóbulo temporal, parietal y frontal bilateral (Nho et al., 2012).

Otra característica disejecutiva que afecta la EA en estadios muy leves y produce una progresión más rápida en comparación con los pacientes con EA de presentación amnésica es la presencia de alteraciones en el razonamiento y solución de problemas (Dickerson, Wolk y the Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2011). Estos resultados indican que la DFE constituye una clara señal temprana de la DTA, pero no se puede asumir que la DFE pueda ser explicada simplemente por el grado de severidad de la demencia (Collete et al., 1999).

Otras líneas de investigación han permitido afirmar que los síntomas de DFE están presentes inclusive en la fase preclínica de la demencia (Allain, Etcharry-Bouyx y Verny, 2013). Para Fabrigoule et al., (1998) el 45,3% de la varianza total de los test ejecutivos explican la incidencia de pacientes con EA, por lo que según dicho autor debía constituir un buen predictor del riesgo de desarrollar DTA. Según Chen et al., (2001) las medidas del recuerdo diferido de una lista de palabras junto con el TMT B, formaban la combinación óptima para discriminar entre los pacientes con EA presintomáticos y el grupo control, incluso 3.5 años antes del comienzo de la enfermedad. Otros autores consideran que la memoria episódica junto con tareas de razonamiento y abstracción pueden ser considerados como los factores de riesgo que mejor predicen la aparición clínica de la DTA (Elias et al., 2000).

La memoria episódica y FE (planificación, memoria operativa y cambio entre tareas) junto con marcadores de neuroimagen como el tamaño cortical en la corteza cingulada anterior y el giro frontal medial son esenciales para la detección precoz de la EA preclínica (Peter, Villeneuve y Belleville, 2014). Estos resultados indican que la asociación entre la memoria episódica y las FE predicen el desarrollo de la EA en pacientes cognitivamente normales (Chapman et al., 2011).

En otros estudios se ha demostrado que los test que presentaban una predicción más segura en la tasa de incidencia de la fase preclínica en la DTA fueron los test de atención y de las FE (Rapp y Reischies, 2005). Se ha sugerido que los test de memoria son mejores en la discriminación de sujetos normales frente a los grupos con DCL y DTA, mientras que los test de las FE son mejores para discriminar los pacientes con DTA cuestionable de los otros grupos (Albert et al., 2001). Para otros autores (Grober et al., 2008) los déficits de memoria comienzan su tasa de declinación en torno a los 7 años, mientras que la DFE presenta una disminución significativa aproximadamente 3 años antes del diagnóstico.

Estos resultados demuestran que los déficits de las FE en personas con DCL de tipo amnésico son los que mejor predicen el desarrollo y la conversión de la DTA. Se ha demostrado que a diferencia de la memoria, marcadores neuropsicológicos como los déficits atencionales y la DFE están presentes en pacientes con DCL y EA preclínica (Salmon, 2012). De esta manera, medidas de corte atencional-ejecutivo como la variable interferencia del test de Stroop, predice la aparición de patología y biomarcadores como la disminución de β A-42 en la fase preclínica de la EA (Harrington et al., 2013). Estos resultados muestran como el número de errores en el test de Stroop tiene carga predictiva para el desarrollo de una DTA (Balota et al., 2010; Belanger, Belleville y Gauthier, 2010).

3.2. Disfunción ejecutiva y trastornos neuroconductuales

Tanto la DFE como los Trastornos neuroconductuales (TNC) están mediados por circuitos y estructuras fronto-subcorticales (Chow y Cummings, 2007). La relación entre DFE y TNC ha sido poco investigada en la DTA. Se ha demostrado que una disfunción del lóbulo frontal es crucial en la aparición de trastornos neuroconductuales (apatía y desinhibición) y DFE en pacientes con EA (Peavy et al., 2013). Otros TNC encontrados en pacientes con EA son el embotamiento emocional, la presencia de expresiones estereotipadas, cambios de personalidad y desinhibición en el comportamiento social (Lurner, 2006).

Para Senanarong et al., (2005) existe una relación negativa entre la DFE y los TNC, es decir, una disminución de ciertos parámetros ejecutivos como la planificación, el razonamiento y la fluencia verbal, están asociados con el aumento de comportamientos mediados a su vez por el lóbulo frontal (agitación, apatía y desinhibición). En la misma línea, Chen et al., (1998) encontraron que la DFE está vinculada con un incremento en determinados SPCD como la agitación, desinhibición, ansiedad, depresión y psicosis, ya que los test de las FE explicaban el 34-46% de la varianza total de los TNC.

También se han encontrado correlaciones negativas entre la conducta de prehensión y la frecuencia de exaltación/euforia, trastornos del sueño, desinhibición y alucinaciones. Además se han encontrado correlaciones positivas entre la sensibilidad a la interferencia y alucinaciones; secuencias motoras y desinhibición y trastornos de alimentación; fluencia verbal y trastornos de alimentación y; Go-No go y exaltación/euforia (Sotomayor, Fuentes y Slachevsky, 2007). No solamente existe una relación negativa o positiva entre la DFE y los TNC, sino que determinados test de las FE

(TMT A y B, test fluencia verbal semántica y test de fluencia fonética) pueden ser buenos predictores de dichos trastornos (García-Alberca et al., 2011).

En otro estudio, tras comparar el perfil neuropsiquiátrico en pacientes con DTA con un fenotipo disejecutivo alterado frente a un grupo con un fenotipo ejecutivo preservado, demostraron que otro de los trastornos de conducta asociados a los pacientes de DTA con DFE, era la frecuencia de comportamientos estereotipados y repetitivos (Gleicherricht et al., 2011).

Algunos SPCD que se han relacionado de manera directa con la DFE en la DTA ha sido la apatía y la depresión (Esposito et al., 2010; Nakaaki et al., 2008). Se ha demostrado que los pacientes de DTA con apatía tuvieron un peor desempeño en tareas ejecutivas que los pacientes con EA sin apatía. Así el rendimiento ejecutivo permitió clasificar de manera precisa al 75% de los pacientes con DTA apáticos (Back-Madruga et al., 2002; McPherson, Fairbanks, Tiken, Cummings y Back-Madruga, 2002). Se ha demostrado que determinadas variables de DFE como la fluencia verbal están relacionadas con la aparición de la apatía incluso en las fases prodrómicas de la EA (Drijgers, Verhey, Leentjens, Kohler y Aalten, 2011).

Otro SPCD relacionado con la DFE en la DTA ha sido la psicosis cuya aparición a los 12 meses, puede ser el resultado de un bajo rendimiento en pruebas de evaluación ejecutiva, por lo que la DFE puede considerarse como una medida con cierto valor predictivo (Swanberg et al., 2004). De manera complementaria, existen TNC con valor predictivo significativo en la aparición de DFE, como son los cambios en la personalidad y en el comportamiento (Ball, Holland, Treppner, Watson, Huppert, 2008). Se ha documentado en una muestra con EA, que un 36,2% tenían síntomas de DFE, el 57,4% apatía y el 95,7% tenían desinhibición, síntoma relacionado de manera predictiva con la

memoria operativa, capacidad de inhibición y planificación ejecutiva (Ball, Holland, Watson y Huppert, 2010).

También se ha demostrado que los pacientes de DTA con ideas delirantes obtienen menor puntuación total y en cada apartado de la FAB que aquellos pacientes sin ideas delirantes (Nagata et al., 2009). Las ideas delirantes se han asociado con la EA de inicio tardío y TNC como la apatía con la EA de inicio precoz, diferencias que junto con los déficits ejecutivos pueden estar moduladas por la presencia del genotipo de la APOE4 (Park et al., 2015). La EA de inicio precoz, la presencia del genotipo de la APOE4, la progresión neuropatológica y el mayor deterioro cognitivo asociado a la severidad de la demencia (Drijgers, Verhey, Leentjens, Kohler y Aalten, 2011) así como la disrupción y presencia de atrofia en las redes de conectividad fronto-parietal y subcortical pueden ser causas explicativas de la relación establecida entre la DFE y los TNC en la DTA (Dickerson, Wolk, y the Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2011; Park et al., 2015; Peavy et al., 2013), aunque se considera necesario aportar mayor evidencia empírica que permita delimitar con exactitud la existencia de este tipo de relaciones (Tschanz et al., 2011).

3.3. Disfunción ejecutiva y capacidades funcionales

La relación entre la DFE y las Capacidades funcionales (CF) en la DTA ha sido poco investigada. La discapacidad funcional observada en los pacientes con DTA es debida en parte a una posible disfunción del lóbulo frontal (Chen et al., 1998; Marshall et al., 2006). Así lo afirman algunos autores que otorgan al lóbulo frontal un papel emergente en la predicción del déficit funcional en los pacientes con DTA (Boyle, 2004).

Se ha afirmado que las FE se asocian de manera más contundente con la corteza frontal en la DTA que otro tipo de funciones cognitivas (Boyle et al., 2003; Jefferson, Paul, Ozonoff y Cohen, 2006; Royall et al., 2007).

En un estudio reciente se demostró que diferentes patrones de perfusión sanguínea se relacionaban con determinados componentes ejecutivos para la realización de las AIVD (iniciación, planificación y ejecución). Así en la iniciación de una AVD, la perfusión sanguínea se relacionaba con estructuras frontales (corteza cingulada anterior) y subcorticales (ganglios basales). En la planificación, la perfusión sanguínea se relacionaba con áreas del lóbulo occipital derecho y en la ejecución de conductas orientadas hacia la realización de AVD, la perfusión sanguínea se asociaba con el giro parietal superior derecho (Nadkarni, Levy-Cooperman y Black, 2012).

En consonancia con dichos planteamientos, numerosos estudios de investigación han encontrado hallazgos que apuntan a que la DFE constituye un factor importante que contribuye a la discapacidad funcional en la DTA (Marshall et al., 2011).

Estos datos son confirmados en un estudio comparativo (Herrero et al., 2013) que afirma que los pacientes con la variante frontal de la DTA que presentan síntomas de DFE, presentaban mayor gravedad en las CF que el grupo con DTA de aparición típica cuyos problemas se centran en los déficits de memoria.

De manera similar, Back-Madruga et al., (2002), encontraron que los pacientes con DTA leve y con una prominente DFE demostraban significativamente mayor déficit funcional comparados con los pacientes con DTA sin DFE prominente. Así, el tipo de relación existente evidenciada entre la DFE y las CF en sujetos con DTA leve es negativa, lo que implica que una mayor DFE se asocia con una menor capacidad funcional para llevar a cabo de las AVD (Pereira, Yassuda, Oliveira y Forlenza, 2008).

Un meta-análisis correlacional evidencia que el tipo de asociación establecida entre las FE y AVD como la conducción es moderada (Martyr y Clare, 2012). Según Marshall et al., (2011) la relación entre la DFE y el deterioro en las AIVD es significativa, con independencia del diagnóstico, el deterioro cognitivo global, el rendimiento en la memoria y la presencia de trastornos neuroconductuales como la depresión y apatía. No obstante, otros autores (Piquard, Derouesné, Meininger, Lacomblez, 2010) que han utilizado el Cuestionario Disejecutivo (DEX) para medir DFE y su relación con las AVD no encontrado correlaciones estadísticamente significativas.

Para Cahn-Weiner et al., (2003) la DFE surge como una predictor significativo de la AVD, representando el 40% de la varianza total del estado funcional, mientras que para otros autores las FE representa el 30% de la varianza explicativa que mejor predice la capacidad funcional en la DTA leve (De Paula y Malloy-Diniz, 2013). Uno de los componentes de DFE como la inhibición puede ser un factor de riesgo predictivo del declinamiento funcional de las AIVD en la DTA (Jefferson et al., 2006). Uno de los mejores predictores de la CF ha sido la apatía y el tiempo de reacción en la finalización del TMT, por lo que se ha asumido que la DFE puede representar un fuerte impacto sobre la autonomía en pacientes con DTA (Jacus y Gely-Nargeot, 2014).

Una explicación de la relación establecida entre la DFE y la capacidad funcional puede deberse a un déficit en la consciencia, ya que factores ejecutivos como la capacidad de inhibición, el autocontrol, la configuración de cambio, repercuten sobre el nivel de la consciencia para desarrollar las AIVD (Amanzio, Vase, Leotta, Miceli, Palermo y Geminiani, 2013). Otra explicación posible es considerar la CF como una tarea de resolución de problemas, desde este punto de vista, la aparición del déficit funcional en la EA es debida a una menor capacidad de razonamiento y solución de problemas

(Dickerson, Wolk y and the Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2011).

Estos autores afirman que las alteraciones funcionales presentes en pacientes con DFE en la EA pueden estar moduladas por la presencia del genotipo de la APOE4 y cambios anatómicos en la redes de conexión fronto-parietales (Nadkarni, Levy-Cooperman y Black, 2012). Otros datos también señalan la existencia de un fuerte vínculo entre las AVD y la DFE en la demencia precoz, su relación con la progresión de la demencia (Martyr y Clare, 2012), aunque se requiere mayor investigación para determinar la contribución de la DFE sobre el deterioro en las AVD de los pacientes con DTA (Marshall et al., 2011).

PARTE II
ESTUDIO EMPÍRICO

CAPITULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

CAPITULO 4. METODOLOGÍA

CAPITULO 5. RESULTADOS

CAPITULO 6. DISCUSIÓN

CAPITULO 7. CONCLUSIONES

CAPITULO 4
OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. Objetivos de la investigación.

4.1.1. Objetivos generales.

4.1.2. Objetivos específicos.

4.2. Hipótesis.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. Objetivos de la investigación

De acuerdo con el marco teórico expuesto anteriormente, algunos estudios de investigación han permitido aclarar la situación actual sobre el tema de las FE en pacientes con DTA. Según diversos autores que han estudiado las FE en pacientes con DTA (Allain, Etcharry-Bouyx y Verny, 2013; Baudic et al., 2006; Bhutani et al., 1992; Binnetti et al., 1996; Collete et al., 1999; Lafleche y Albert, 1995; Sgaramella et al., 2001), se ha constatado que los pacientes con DTA presentan síntomas de DFE en relación con los sujetos con envejecimiento normal (Belleville, Rouleau, Van der Linden, 2006; Clark et al., 2012; de Paula et al., 2012; Vasconcelos et al., 2014).

Los componentes cognitivos de DFE que con mayor frecuencia se ven afectados en la DTA son la capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia (Vasconcelos et al., 2014), planificación (McGuinness et al., 2010), programación motora (Smits et al., 2014), flexibilidad cognitiva (Godefroy et al., 2014), razonamiento y abstracción (Leyhe et al., 2011), velocidad de procesamiento de la información (Warkentin et al., 2008), memoria operativa (Gagnon y Belleville, 2011) y la fluencia verbal (Bertola et al., 2014).

Dentro de los síntomas conductuales de DFE se evidencia comportamientos repetitivos (Cullen et al., 2005), conductas estereotipadas (Gleichgerrcht et al., 2011) y desinhibición conductual (Allegri, 2006), disminución de la conducta social, alteración de la alimentación y cuidado personal (Cruz de souza et al., 2013).

El deterioro de algunos de estos componentes ejecutivos son las principales manifestaciones que sufren los pacientes con DTA en todas las fases del proceso neurodegenerativo (Collete et al., 1999; Duke y Kaszniak, 2000; Hassenstab et al., 2015).

Incluso en la última década ha crecido la evidencia empírica que indica que la DFE podría estar presente desde los estadios iniciales de la enfermedad (Allain, Etcharry-Bouyx y Verny, 2013; Baudic et al., 2006; Chapman et al., 2011; Salmon, 2012).

Por este motivo, el objetivo de este trabajo de investigación se centra en el análisis de las FE y sus componentes en la DTA, en función del grado de severidad.

Con respecto a los TNC, tras revisar la bibliografía sobre el tema, se pone de manifiesto la importancia que juegan dichas alteraciones tanto en el diagnóstico, pronóstico, progresión demencial (Palmer et al., 2011), sobrecarga en el cuidador (Allegrì, 2006), institucionalización prematura (Mohamed et al., 2010) y coste sociosanitario (Turró-Garriga, 2010). Entre los TNC más frecuentes en la DTA se encuentran la apatía, irritabilidad, depresión, ansiedad, agitación, euforia, desinhibición, conducta motora anómala, delirios, alucinaciones, trastornos de la alimentación y del sueño (García-Alberca et al., 2008).

Aunque los TNC no constituyen una marca distintiva en la DTA, tal y como sucede en la Demencia Fronto-temporal o la Demencia por cuerpos de Lewy, su alta prevalencia (López-Pousa, Vilalta-Franch, Garre-Olmmo, Pons y Cucurella, 2007; Robles Castiñerías et al., 2012) motiva que otro de los objetivos principales de este trabajo se centre en estudiar los TNC más frecuentes en diferentes etapas de la DTA y estudiar su relación con la DFE.

En cuanto a las capacidades funcionales en los sujetos con DTA, existe evidencia científica que las AAVD son las primeras en verse afectadas, seguidas de las AIVD y finalmente de las ABVD (Gauthier et al., 1997; Mitnitski et al., 1999). Algunas de las principales alteraciones en las CF de los pacientes con DTA, son el manejo de asuntos

económicos, la responsabilidad en la toma de la medicación, autocuidado, movilidad, comunicación e interacción social (Muo et al., 2005).

La capacidad funcional constituye un criterio clínico para el diagnóstico de demencia (APA, 2013) y está presente en un 90% de los pacientes con EA, siendo una discapacidad que se intensifica conforme aumenta la progresión de la DTA (Feldman et al., 2001). Por esta razón, se pretende identificar qué tipo de AVD son más susceptibles de verse afectadas en los pacientes con DTA de diferente grado de severidad y estudiar su posible relación con la DFE.

La CV está afectada en pacientes con DTA (Logsdon, Gibbons, McCurry y Teri, 1999). Algunos factores que se han relacionado con una peor percepción en la CV del paciente es la pérdida de la capacidad funcional y la presencia de TNC (Sala, 2011). Se ha demostrado que la CV no empeora conforme disminuye el nivel de DC, asociado a la progresión de la demencia (Hoe et al., 2005), por lo que uno de los objetivos principales del presente estudio, consiste en identificar la percepción de CV global en pacientes con DTA de diferente grado de severidad y estudiar si existe una relación con la DFE.

4.1.1. Objetivos Generales

1. Estudiar las funciones ejecutivas y sus diferentes componentes en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos normales con características sociodemográficas similares.
2. Estudiar la situación neuroconductual global en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave)

comparando los resultados con los obtenidos por sujetos normales con características sociodemográficas similares.

3. Estudiar las capacidades funcionales en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos normales con características sociodemográficas similares.

4. Estudiar la calidad de vida en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por sujetos normales con características sociodemográficas similares.

5. Estudiar y analizar si existe relación entre los rendimientos ejecutivos, los trastornos neuroconductuales, las capacidades funcionales y la calidad de vida en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave).

4.2. Objetivos Específicos

Relacionados con el objetivo general 1.

1.1 Estudiar los **rendimientos ejecutivos globales** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

1.2 Estudiar la **programación motora** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales de características sociodemográficas similares.

1.3 Estudiar la **planificación** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales de características sociodemográficas similares.

1.4 Estudiar la **flexibilidad cognitiva** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales de características sociodemográficas similares.

1.5 Estudiar la **memoria de trabajo** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales de características sociodemográficas similares.

1.6 Estudiar la **capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales con características sociodemográficas similares.

1.7 Estudiar la **fluencia verbal** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales de características sociodemográficas similares.

1.8 Estudiar la capacidad de **razonamiento y abstracción** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales con características sociodemográficas similares.

1.9 Estudiar la capacidad de **velocidad de procesamiento** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales con características sociodemográficas similares.

1.10 Estudiar el **rendimiento disejecutivo global** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparados con sujetos normales de características sociodemográficas similares.

Relacionados con el objetivo general 2.

2.1. Estudiar los **trastornos neuroconductuales** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparado con los sujetos normales con características sociodemográficas similares.

Relacionados con el objetivo general 3.

3.1. Estudiar las **actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales**, en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad comparada con la de sujetos normales con características sociodemográficas similares.

Relacionados con el objetivo general 4.

4.1. Estudiar la **calidad de vida global autopercebida** en sujetos con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad, comparada con la de sujetos normales con características sociodemográficas similares.

Relacionados con el objetivo general 5.

5.1 Analizar si los **rendimientos ejecutivos** están relacionados con la presencia de **trastornos neuroconductuales** en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad.

5.2. Analizar si los **rendimientos ejecutivos** están relacionados con las **actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales**, en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad.

5.3. Analizar si los **rendimientos ejecutivos** están relacionados con la **calidad de vida autopercebida**, en pacientes con Demencia tipo Alzheimer de diferente grado de severidad.

4.2. Hipótesis

Se plantearon las siguientes hipótesis:

Para el objetivo específico 1.1.

<i>Para el objetivo específico 1.1.</i>	Hipótesis nº 1	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos ejecutivos globales que los sujetos sin deterioro cognitivo (SSDC).
<i>Para el objetivo específico 1.2</i>	Hipótesis nº 2	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la programación motora que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.3.</i>	Hipótesis nº 3	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la capacidad de planificación que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.4</i>	Hipótesis nº 4	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que valoran la flexibilidad cognitiva que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.5</i>	Hipótesis nº 5	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la memoria de trabajo que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.6</i>	Hipótesis nº 6	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.7</i>	Hipótesis nº 7	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la fluencia verbal que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.8</i>	Hipótesis nº 8	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan el razonamiento y abstracción que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 1.9</i>	Hipótesis nº 9	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la velocidad de procesamiento que los SSDC.

<i>Para el objetivo específico 1.10</i>	Hipótesis nº 10	Los pacientes con DTA (leve, moderada y moderadamente grave) presentan un peor rendimiento disejecutivo global que los SSDC.
<i>Relacionado con el objetivo específico 2.1.</i>		
<i>Para el objetivo específico 2.1.</i>	Hipótesis nº 11	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan mayor número de TNC (delirios, alucinaciones, agitación, ansiedad, depresión, exaltación, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora anómala, sueño y alimentación) que los SSDC.
<i>Con respecto al objetivo específico 3.1</i>		
<i>Para el objetivo específico 3.1.</i>	Hipótesis nº 12	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan mayores dificultades en llevar a cabo las AVD, básicas e instrumentales , que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 4.1.</i>		
<i>Para el objetivo específico 4.1.</i>	Hipótesis nº 13	Los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) presentan una peor CV global autopercibida que los SSDC.
<i>Para el objetivo específico 5.1.</i>		
<i>Para el objetivo específico 5.1.</i>	Hipótesis nº 14	Existe una relación significativa negativa entre los rendimientos ejecutivos y los TNC en pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderado y moderadamente grave).
<i>Para el objetivo específico 5.2.</i>	Hipótesis nº 15	Existe una relación significativa negativa entre los rendimientos ejecutivos y las AVD, básicas e instrumentales , en pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderado y moderadamente grave).
<i>Para el objetivo específico 5.3.</i>	Hipótesis nº 16	Existe una relación significativa negativa entre los rendimientos ejecutivos y la CV global autopercibida en pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave).

CAPITULO 5
METODOLOGÍA

- 5.1. Diseño.
 - 5.2. Descripción de Variables.
 - 5.3. Participantes.
 - 5.4. Instrumentos de medida.
 - 5.5. Procedimiento.
 - 5.6. Análisis Estadísticos.
-

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño

Observacional transversal

5.2. Descripción de variables

Variables dependientes

1. FUNCIONES EJECUTIVAS (FE)

Constructo	Instrumento de medición	Tipo de variable
<i>A) Componente cognitivo</i>		
Rendimientos ejecutivos globales	Puntuación total obtenida en la escala Frontal Assessment Battery (<i>FAB</i>).	Variable cuantitativa, Puntuación máxima =18.
Programación motora	Puntuación obtenida en el subtest “Series motoras” (<i>FAB</i>).	Variable cuantitativa, Puntuación máxima=3.
Planificación	Puntuación total obtenida en el test del Zoo (<i>BADS</i>), versión A:	Variable cuantitativa, Puntuación máxima=16.
	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación secuencia. • Puntuación tiempo de planificación. • Puntuación total errores. • Puntuación total Zoo1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima=8. • Variable cuantitativa • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. Puntuación máxima=8.
	Puntuación total obtenida en el test del Zoo (<i>BADS</i>), versión B:	Variable cuantitativa, Puntuación máxima =16.
	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación secuencia. • Puntuación tiempo de planificación. • Puntuación total errores. • Puntuación total Zoo2 • Puntuación zoo perfil total. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima=8. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. Puntuación máxima= 16. • Variable cualitativa nominal categórica: (1-5)=1; (6-10)=2; (11-15)=3; (16)=4.
	Puntuación total obtenida en el test de la Llave (<i>BADS</i>):	Variable cuantitativa, Puntuación máxima =16.
	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación patrón de búsqueda. • Puntuación tiempo total. • Puntuación perfil Llave total. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima= 5. • Variable cuantitativa. • Variable cualitativa nominal categórica: (5-7)=1; (8-10)=2; (11-13)=3; (15-16)=4.

<p>Flexibilidad Cognitiva</p>	<p>Puntuación obtenida en el WCST-64.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntuación número total de aciertos WCST-64. • Puntuación número total de errores WCST-64. • Puntuación número de respuestas perseverativas en el WCST-64. • Puntuación número de errores perseverativos en el WCST-64. • Puntuación número de errores no perseverativos en el WCST-64. • Puntuación número total de categorías completadas en el WCST. <p>Puntuación obtenida en el TMT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntuación número de errores en el TMT A. • Puntuación número de errores en el TMT B. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 64. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima = 64. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa.
<p>Memoria de trabajo</p>	<p>Puntuación subtest de “Span de dígitos en orden directo e inverso” (WAIS-III).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntuación número total de dígitos en orden directo. • Puntuación número total de dígitos en orden inverso. • Puntuación número total de dígitos. <p>Puntuación obtenida en el WCST-64.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puntuación número de fallos para mantener la actitud del WCST-64. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima = 16. • Variable cuantitativa, puntuación máxima = 14. • Variable cuantitativa, puntuación máxima = 30. • Variable cuantitativa.
<p>Capacidad de inhibición y resistencia ante la interferencia</p>	<p>Puntuación obtenida en el subtest “Control inhibitorio” (FAB).</p> <p>Puntuación obtenida en el subtest de “Instrucciones conflictivas” (FAB).</p> <p>Puntuación obtenida en la condición de interferencia del test de colores y palabras de Stroop.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima =3. • Variable cuantitativa, puntuación máxima=3. • Variable cuantitativa, puntuación máxima=100.
<p>Fluencia verbal</p>	<p>Puntuación obtenida en el subtest “Fluencia léxica” (FAB).</p> <p>Puntuación obtenida en el subtest “Fluencia semántica” (CAMCOG).</p> <p>Puntuación obtenida en el test de Fluencia de acciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima=3. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa.
<p>Razonamiento y abstracción</p>	<p>Puntuación total obtenida en el subtest “Semejanzas” (FAB).</p> <p>Puntuación subtest de “Semejanzas” (WAIS-III).</p> <p>Puntuación número de respuestas a nivel conceptual del WCST-64.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa, puntuación máxima=3. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima=26. • Variable cuantitativa.
<p>Velocidad de procesamiento</p>	<p>Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del TMT A.</p> <p>Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del TMT B.</p> <p>Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del test del Zoo A.</p> <p>Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del test del Zoo B.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa. • Variable cuantitativa.

- Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del test de la Llave. • Variable cuantitativa.
- Puntuación número de estímulos “Palabra” del test de Stroop. • Variable cuantitativa. Puntuación máxima = 100.
- Puntuación número de estímulos “Color” del test de Stroop. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima = 100.

B)Componente conductual

Rendimiento disejecutivo global	Puntuación total obtenida en el Cuestionario Disejecutivo (<i>DEX</i>) (<i>BADS</i>).	Variable cuantitativa, puntuación máxima= 80.
--	---	---

2) TRASTORNOS NEUROCONDUCTUALES (TNC)

Constructo	Instrumento de medición	Tipo de variable
Situación neuroconductual global	Puntuación total obtenida en el Inventario Neuropsiquiátrico (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima =144.
Delirios	Puntuación total subtest “Delirios” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Alucinaciones	Puntuación total subtest “Alucinaciones” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Agitación	Puntuación total subtest “Agitación/Agresión” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Depresión	Puntuación total subtest “Depresión/Disforia” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
	Puntuación total de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage.	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=30.
Ansiedad	Puntuación total subtest “Ansiedad” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima =12.
	Puntuación total de la Escala de Hamilton para la Ansiedad (<i>HARS</i>).	• Variable cuantitativa, puntuación máxima= 56
	Puntuación obtenida en los subtest que forman la “Ansiedad psíquica” (<i>HARS</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 28.
	Puntuación obtenida en los subtest que forman la “Ansiedad somática” (<i>HARS</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 28.
Euforia	Puntuación total subtest “Exaltación/Euforia” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 12.
Apatía	Puntuación total subtest “Apatía/Indiferencia” (<i>NPI</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 12.
	Puntuación total de la Escala de Apatía (<i>APADEM-NH</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 78.
	Puntuación subtest “Déficit de pensamiento y conductas autogeneradas” (<i>APADEM-NH</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima =39.
	Puntuación subtest “Aplanamiento emocional afectivo” (<i>APADEM-NH</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=21.
	Puntuación subtest “Inercia cognitiva” (<i>APADEM-NH</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=18.

Desinhibición	Puntuación total subtest “Desinhibición” (NPI).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Irritabilidad	Puntuación total subtest “Irritabilidad/Labilidad” (NPI).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Conducta motora anómala	Puntuación total subtest “Conducta motora anómala” (NPI).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Sueño	Puntuación total subtest “Sueño” (NPI).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.
Alimentación	Puntuación total subtest “Alimentación/Apetito” (NPI).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima=12.

3) CAPACIDADES FUNCIONALES (CF)

Constructo	Instrumento de medición	Tipo de variable
<u>A) AVD Básicas</u>		
Capacidad funcional básica global	Puntuación total obtenida en el Índice de Barthel (IB).	Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 100.
Comida	Puntuación total obtenida en el subtest “Comida” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Lavado	Puntuación total obtenida en el subtest “Lavado” (IB). Puntuación total obtenida en el subtest de “Lavado” (FUCAS).	• Variable cualitativa ordinal. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 21.
Vestido	Puntuación total obtenida en el subtest “Vestido” (IB). Puntuación total obtenida en el subtest “Ropa” (FUCAS).	• Variable cualitativa ordinal. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima=21.
Arreglo	Puntuación total obtenida en el subtest “Arreglo” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Deposición	Puntuación total obtenida en el subtest “Deposición” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Micción	Puntuación total obtenida en el subtest “Micción” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Ir al retrete	Puntuación total obtenida en el subtest “Ir al retrete” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Transferencia	Puntuación total obtenida en el subtest “Transferencia” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Deambulaci3n	Puntuaci3n total obtenida en el subtest “Deambulaci3n” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
Subir y bajar escaleras	Puntuaci3n total obtenida en el subtest “Subir y bajar escaleras” (IB).	• Variable cualitativa ordinal.
<u>B)AVD Instrumentales</u>		
Capacidad funcional instrumental global	Puntuaci3n total obtenida en la Escala del Philadelphia Geriatric Centre- Instrumental Activities of Daily Living (PCG-IADL) de Lawton yBrody (LyB).	• Variable cuantitativa, Puntuaci3n m3xima en mujeres= 8. • Variable cuantitativa, Puntuaci3n m3xima en hombres= 5.

Capacidad para usar el teléfono	Puntuación total obtenida en el subtest “Capacidad para usar el teléfono” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>). Puntuación total obtenida en el subtest “Comunicación” (<i>FUCAS</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica. . • Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 21.
Capacidad para realizar compras	Puntuación total obtenida en el subtest “Ir de compras” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>). Puntuación total obtenida en el subtest “Compra” (<i>FUCAS</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 21.
Preparación de la comida	Puntuación total obtenida en el subtest “Preparación de la comida” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica.
Cuidado de la casa	Puntuación total obtenida en el subtest “Cuidado de la casa” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica.
Lavado de la ropa	Puntuación total obtenida en el subtest “Lavado de la ropa” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica.
Uso de medios de transporte	Puntuación total obtenida en el subtest “Uso de medios de transporte” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica.
Medicación	Puntuación total obtenida en el subtest “Responsabilidad respecto la medicación” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>). Puntuación total obtenida en el subtest “Medicación” (<i>FUCAS</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica. • Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 21.
Gestión económica	Puntuación total obtenida en el subtest de “Manejo de asuntos económicos” (<i>PCG-IADL</i>) (<i>LyB</i>).	• Variable cualitativa nominal categórica. .

4) CALIDAD DE VIDA (CV)

Constructo	Instrumento de medición	Tipo de variable
Calidad de vida global autopercebida	Puntuación total obtenida en la Escala de Calidad de Vida en la Enfermedad de Alzheimer (<i>QOL- AD</i>).	• Variable cuantitativa, Puntuación máxima= 52.

Variable independiente

Sujetos con DTA de diferente grado de severidad: leve, moderado y moderadamente grave. Los sujetos han sido previamente diagnosticados clínicamente de demencia por médicos especialistas en neurología cumpliendo con los criterios diagnósticos de demencia establecidos en el DSM-IV-TR (APA, 2002) junto con los criterios diagnósticos de probable Enfermedad de Alzheimer establecidos por el NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984).

Grado de severidad según la escala “Global Deterioration Scale-GDS” (Reisberg, Ferris, de Leon y Crook, 1982) que otorga una puntuación de 3 a la DTA en estadio leve, una puntuación de 4 a la DTA en estadios moderados y una puntuación de 5 a la DTA moderadamente grave. Se excluyeron los participantes con DTA con una puntuación < 3 porque indica la ausencia de deterioro cognitivo o la presencia de deterioro cognitivo muy leve. También se excluyeron todos los participantes que tuvieran una puntuación de 6 y 7 en la GDS, presumiblemente por la mayor gravedad del cuadro clínico y por el compromiso de las funciones cognitivas elementales para poder realizar una valoración neuropsicológica adecuada.

5.3. Participantes

La muestra está constituida por 110 sujetos de nacionalidad española, de ambos géneros. La edad media de todos los participantes es 74,93 (DS= 8,97), con un rango o intervalo de edad comprendido entre 55 y 90 años. La muestra está dividida principalmente en dos grupos de estudio:

Grupo nº 1: Pacientes con diagnóstico de Demencia tipo Alzheimer (DTA) de diferente grado de severidad.

Grupo nº 2: (Grupo de comparación): Sujetos sin deterioro cognitivo (SSDC) con características sociodemográficas similares al grupo 1.

Los criterios para formar parte del **grupo 1** son los siguientes:

- Diagnóstico clínico de demencia realizado por un médico especialista en Neurología.
- Cumplir con los criterios diagnósticos de demencia establecidos en el DSM-IV-TR (APA, 2002).

- Cumplir con los criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer probable establecidos por el NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984).
- No presentar más de 10 años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad.
- Deterioro cognitivo general; Obtener una puntuación \leq de 24 en el *Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española- MMSE* (Lobo, Saz, Marcos y ZARADEMP, 2002).
- Obtención de una puntuación de corte = < de 69 en el Examen Cognitivo de Cambridge adaptación española- CAMCOG (López-Pousa, Llinás, Amiel, Vidal y Vilalta, 1990).
- Presencia de alteración objetiva de memoria. Obtención de una puntuación = \leq de 31 puntos en el Test de Alteración de Memoria-*T@M* (Rami, Molinuevo, Sanchez-Valle, Bosch y Villar, 2007).
- Diferente grado de severidad del cuadro según la Escala de Deterioro Global - GDS- (Reisberg et al., 1982). Obtención de una puntuación de 3: severidad leve; 4: severidad moderada; 5: moderadamente grave.
- Ser de nacionalidad española y tener como lengua materna el castellano.
- Edad comprendida entre los 55- 90 años.
- Tener como mínimo 5 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 drogas.

Fueron excluidos de este grupo 27 sujetos que no cumplían con algunos de los criterios anteriormente mencionados, tal y como se presentan a continuación:

- 13 sujetos presentaban antecedentes neurológicos (TCE, ACV).
- 6 sujetos que presentaban antecedentes clínicos de trastornos psiquiátricos o psicopatológicos (depresión, síndrome ansioso-depresivo, etc.).
- 6 sujetos con un nivel de escolarización inferior a 5 años.
- 2 sujetos con historia de consumo de sustancias tóxicas (alcohol).

Para formar parte del **grupo 2** (SSDC), los criterios que debían cumplir son los siguientes:

- No estar diagnosticados de demencia por un médico especialista en neurología.
- No cumplir con los criterios diagnósticos de demencia establecidos en el DSM-IV-TR (APA, 2002).
- Obtener una puntuación > de 25 en el Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española-MMSE (Lobo et al., 2002).
- Ausencia de alteración objetiva de memoria. Obtención de una puntuación >32 puntos en el Test de Alteración de Memoria T@M (Rami et al., 2007).
- Obtención de una puntuación de corte > de 70 en el Examen Cognitivo de Cambridge adaptación española- CAMCOG (López-Pousa et al., 1990).
- Ser de nacionalidad española y tener como lengua materna el castellano.
- Edad comprendida entre los 55- 90 años.
- Tener como mínimo 5 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 drogas.

Fueron excluidos 11 participantes por no cumplir algunos de los criterios anteriores:

- 3 sujetos presentaban antecedentes neurológicos (Tumor, Epilepsia, ACV).

- 2 sujetos presentaban antecedentes clínicos de trastornos psicopatológicos (depresión, ansiedad).
- 4 sujetos con un nivel de escolarización inferior a 5 años.
- 2 sujetos con una puntuación < de 24 en el Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española-MMSE (Lobo et al., 2002).

Tras cumplir con los criterios de inclusión y exclusión citados anteriormente la muestra final estaba formada por 110 participantes, 83 mujeres (75,5%) y 23 hombres (24,5%). La edad media de los sujetos es de 74,93 (DS= 8,97), con un rango desde los 55-90 años de edad y mediana de 77 años de edad. Se observa una muy ligera asimetría negativa, es decir, más presencia de personas mayores, en especial a partir de los 75 años (59.1%). La edades medias de hombres (74.41 +8.92) y de mujeres (75.10 +9.04) son muy similares, así como sus rangos (56-88 y 56-90, respectivamente) de manera que no existen diferencias significativas entre ellos con $P > .05$ (Student: $t = -0.34$; 108 gl; $P = .731$).

El grupo 1 está compuesto por 50 pacientes con DTA de diferente grado de severidad (DTA leve, $n = 17$; DTA moderada, $n = 17$ y DTA moderadamente grave, $n = 16$), 37 mujeres (33,63%) y 13 hombres (11,81%) con DTA cuya edad media es de 79,64 años (DS= 7,33). El grupo 2 o grupo de comparación, está formado por 60 SSDC, 46 mujeres (41,81%) y 14 hombres (12,72) sanos, cuya edad media es 71,00 años (DS= 8,34). Ambos grupos están equilibrados en cuanto a tamaño con $P > .05$ ($\chi^2 = 0.91$; 1 gl; $P = .340$).

Las características sociodemográficas de todos los participantes se presentan en la Tabla 14. Como se puede observar en la tabla, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos con $P > .05$ en el género, estado civil, lateralidad, nivel de escolarización y “años de escolarización” y profesión, por lo que ambos grupos son equivalentes en dichas variables.

Sin embargo sí se han encontrado diferencias en la variable “edad” ($t=5.71$; $P<.001$), de forma que los sujetos del grupo de comparación son más jóvenes (71 años) que los casos con DTA (79.6); diferencia que se estima al 95% de confianza entre 5.6 y 11.64 años.

En consecuencia no se puede admitir que los grupos sean equivalentes en esta variable, que puede constituir una variable de distorsión para los análisis encaminados a responder a las hipótesis planteadas en la investigación.

Tabla 14: Análisis descriptivo y comparativo. Características sociodemográficas de la muestra total y por grupo.

Variable	Categoría	Muestra total (N=110)	DTA (N=50)	SSDC (N=60)	Estadístico	Gl	P
GÉNERO	<i>Mujer</i>	75.5% (83)	74.0% (37)	76.7% (46)	$\chi^2= 0.11$	1	.746 ^{NS}
	<i>Hombre</i>	24.5% (27)	26.0% (13)	23.3% (14)			
EDAD		74.93 ±8.98	79.64 ±7.33	71.00 ±8.35	$t= 5.71$	108	.000**
ESTADO CIVIL	<i>Soltero</i>	2.7% (3)	-	5.0% (3)	$\chi^2= 5.59$	2	.061 ^{NS}
	<i>Casado</i>	59.1% (65)	52.0% (26)	65.0% (39)			
	<i>Viudo</i>	38.2% (42)	48.0% (24)	30.0% (18)			
NIVEL EDUCATIVO	<i>Estud. Primarios</i>	77.3% (85)	76.0% (38)	78.3% (47)	$\chi^2= 5.66$	4	.059 ^{NS}
	<i>Estud. Secundarios</i>	16.4% (18)	12.0% (6)	20.0% (12)			
	<i>Estud. Superiores</i>	6.4% (7)	12.0% (6)	1.7% (1)			
AÑOS ESCOLARIZACIÓN		7.82 ±3.35	7.92 ±3.83	7.73 ±2.91	$t= 0.29$	108	.772 ^{NS}
PROFESIÓN	<i>Ama de casa</i>	35.5% (39)	36.0% (18)	35.0% (21)	$\chi^2= 5.61$	4	.231 ^{NS}
	<i>Obrero</i>	33.6% (37)	38.0% (19)	30.0% (18)			
	<i>Empleado cualificado</i>	12.7% (14)	10.0% (5)	15.0% (9)			
	<i>Autónomo</i>	13.6% (15)	8.0% (4)	18.3% (11)			
	<i>Profesional especialista</i>	4.5% (5)	8.0% (4)	1.7% (1)			
LATERALIDAD	<i>Diestra</i>	95.5% (105)	96.0% (48)	95.0% (57)	$\chi^2= 0.20$	2	.906 ^{NS}
	<i>Zurda</i>	2.7% (3)	2.0% (1)	3.3% (2)			
	<i>Ambidiestra</i>	1.9% (2)	2.0% (1)	1.7% (1)			

N.S. = NO significativo ($P>.05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P<.01$). Abreviaciones: DTA, Demencia tipo alzheimer; Estud, Estudios; Gl, Grado de libertad, N, muestra; P, p-value sig; SSDC, Sujetos sin deterioro cognitivo.

El grupo de pacientes con DTA está compuesto por 17 casos en fase leve, 17 en fase moderada y 16 pacientes en estadio moderadamente grave. Se ha realizado una comparación de los 3 grupos en las variables sociodemográficas con el objetivo de determinar si existen diferencias internas entre los subgrupos.

Los resultados se presentan en la Tabla 15. Como se puede observar no se han encontrado diferencias que se puedan considerar como significativas ($P > .05$) en ninguna de las variables. Por tanto, dentro del grupo de pacientes con DTA, los sujetos son semejantes en todas las variables sociodemográficas.

Tabla 15: Análisis comparativo. Características sociodemográficas del grupo DTA en función del grado de severidad.

Variable	Categoría	Leve (N=17)	Moderada (N=17)	Moder. grave (N=16)	Estadístico	gl	P
GÉNERO	<i>Mujer</i>	76.5% (13)	70.6% (12)	75.0% (12)	$\text{Chi}^2 = 0.16$	2	.921 ^{NS}
	<i>Hombre</i>	23.5% (4)	29.4% (5)	25.0% (4)			
EDAD		80.88 \pm 5.75	79.24 \pm 6.76	78.75 \pm 9.43	F= 0.38	2;47	.687 ^{NS}
ESTADO CIVIL	<i>Casado</i>	47.1% (8)	70.6% (12)	37.5% (6)	$\text{Chi}^2 = 3.87$	2	.145 ^{NS}
	<i>Viudo</i>	52.9% (9)	29.4% (5)	62.5% (10)			
NIVEL EDUCATIVO	<i>Est. Primarios</i>	64.7% (11)	88.2% (15)	75.0% (12)	$\text{Chi}^2 = 4.62$	4	.329 ^{NS}
	<i>Est. Secundarios</i>	23.5% (4)	5.9% (1)	6.3% (1)			
	<i>Est. Superiores</i>	11.8% (2)	5.9% (1)	18.8% (3)			
AÑOS ESCOLARIZACIÓN		8.41 \pm 3.48	7.06 \pm 3.27	8.31 \pm 4.73	F= 0.64	2;47	.530 ^{NS}
PROFESIÓN	<i>Ama de casa</i>	29.4% (5)	41.2% (7)	37.5% (6)	$\text{Chi}^2 = 3.67$	8	.886 ^{NS}
	<i>Obrero</i>	41.2% (7)	29.4% (5)	43.8% (7)			
	<i>Empleado cualificado</i>	11.8% (2)	11.8% (2)	6.3% (1)			
	<i>Autónomo</i>	11.8% (2)	11.8% (2)	-			
	<i>Profesional especialista</i>	5.9% (1)	5.9% (1)	12.5% (2)			
LATERALIDAD	<i>Diestra</i>	100% (17)	88.2% (15)	100% (16)	$\text{Chi}^2 = 4.04$	4	.400 ^{NS}
	<i>Zurda</i>	-	5.9% (1)	-			
	<i>Ambidiestra</i>	-	5.9% (1)	-			

N.S. = NO significativo ($P > .05$). Abreviaciones: DTA = Demencia tipo Alzheimer; Est, Estudios; gl, grado de libertad; N, Muestra; P, p-value `sig`

A continuación se procede a describir a los participantes en cuanto a las variables cognitivas que hemos utilizado para los criterios de inclusión. Los resultados de la comparación entre el grupo de casos DTA y los SSDC se resumen en la Tabla 16. Se han encontrado diferencias que son altamente significativas, de forma que los casos con DTA obtienen puntuaciones menores que los sujetos sin deterioro cognitivo, en todas las variables: MMSE ($t = -13.71$; $P < .001$), CAMCOG ($t = -15.41$; $P < .001$) y Orientación y memoria (T@M) ($t = -16.63$; $P < .001$).

Tabla 16: Análisis descriptivo y comparativo. Características cognitivas de la muestra total y por grupo.

Variable	Muestra total (N=110)	DTA (N=50)	SSDC (N=60)	Student valor t	Gl	P
MMSE	23.57 ±5.70	18.50 ±4.53	27.80 ±1.73	-13.71	108	.000**
CAMCOG	71.83 ±19.93	53.50 ±14.09	87.10 ±6.87	-15.41	108	.000**
T@M	31.43 ±13.19	19.08 ±8.47	41.72 ±5.00	-16.63	108	.000**

** = Altamente significativo al 1% (P<.01). Abreviaciones: CAMCOG, Examen Cognitivo de Cambridge adaptación española; DTA, Demencia Tipo Alzheimer; gl, grado de libertad; MMSE, Test Mini Mental; N, Muestra; P, p-value 'sig'; T@M, Test de Orientación y Memoria.

En la Tabla 17 se realiza el contraste de las variables anteriores entre los subgrupos establecidos en función del grado de severidad de la DTA. Además se incluye la variable “Tiempo desde el diagnóstico”. Como se puede comprobar en todas las variables, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, que en resumen indican que los casos con DTA presentan peores rendimiento en función de un mayor grado de severidad. En el test MMSE (F=73.40; P<.001), en el CAMCOG (F=59.1; P<.001) y en Orientación y memoria (T@M) (F=50.73; P<.001) las medias disminuyen a medida que aumenta el grado de severidad. Por último, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, lógicamente, es menor en los casos de grado leve (F=4.42; P<.05) con respecto a los demás.

Tabla 17: Análisis comparativo. Características clínicas-cognitivas del grupo DTA en función del grado de severidad.

Variable	Leve (N=17)	Moderada (N=17)	Moder. grave (N=16)	Anova valor F	Gl	P
TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO	2.88 ±1.54	4.47 ±2.60	4.81 ±1.68	4.42	2 ; 47	.017 *
MMSE	22.59 ±1.94	19.47 ±3.08	13.13 ±1.46	73.40	2 ; 47	.000**
CAMCOG	66.47 ±3.38	55.47 ±8.48	37.63 ±9.78	59.11	2 ; 47	.000**
(T@M)	26.71 ±3.65	20.24 ±5.84	9.75 ±4.87	50.73	2 ; 47	.000**

* = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01). Abreviaciones: CAMCOG, Examen Cognitivo de Cambridge adaptación española; DTA, Demencia tipo Alzheimer; F, F de Snedecor; gl, grado de libertad; MMSE, Test Mini Mental; T@M, Test de Orientación y Memoria; P, p-value 'sig'.

5.4. Instrumentos de medida

Historia Clínica

Incluye la recogida de datos demográficos como: edad; genero, estado civil; situación laboral; nivel de escolarización (estudios primarios; estudios medios; estudios superiores), años de escolarización completados); dominancia manual. Datos de la historia clínica de los participantes como la presencia o ausencia de enfermedades neurológicas (accidente cerebro vascular, traumatismo craneoencefálico, tumor, crisis epilépticas, infección, etc.), psicopatológicas (ansiedad, depresión, psicosis, etc.), consumo de sustancias y hábitos tóxicos. En los participantes con DTA se registró el tiempo desde el diagnóstico clínico, el deterioro cognitivo general y el deterioro de otras funciones cognitivas aparte de la afectación de la memoria, si presentaban alteración conductual y repercusión en el ámbito funcional, el grado de severidad de la demencia en el momento de este estudio (3= DTA leve; 4= DTA moderada; 5= DTA moderadamente grave), el tratamiento farmacológico recibido y aquellos datos complementarios necesarios para mejorar la comprensión del perfil demencial.

Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española- MMSE (Lobo et al., 2002).

Instrumento utilizado como screening neuropsicológico para evaluar de forma rápida, breve y global el estado mental, así como diferentes funciones cognitivas. Constituye uno de los test más utilizado y con mayor difusión tanto en la práctica clínica como en la investigación neuropsicológica. Una de sus ventajas debido a su uso universalizado es que constituye una unidad de medida inherente para evaluar el deterioro cognitivo. Está compuesto por 30 ítems que se distribuyen principalmente en 6 dominios cognitivos: Orientación (10 puntos); Fijación (3 puntos); Atención y cálculo (5 puntos); Retención (3 puntos); Lenguaje (8 puntos) y capacidad visuoespacial (1 punto).

El punto de corte que sugiere la presencia de deterioro cognitivo se sitúa en una puntuación < de 24 puntos (Folstein, Folstein y McHugh, 1975).

Examen Cognitivo de Cambridge adaptación española- CAMCOG (López-Pousa et al., 1990) perteneciente al Examen Cambridge para trastornos mentales en la vejez- CAMDEX (Roth et al., 1986).

Se trata de una batería breve de evaluación neuropsicológica diseñada para cuantificar el deterioro cognitivo tanto en población anciana como en las primeras fases de la demencia. El CAMCOG valora un amplio rango de funciones cognitivas seleccionadas de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos en el DSM IV-TR (2002). Estas funciones incluyen: orientación (personal, temporal, espacial: 10 puntos); memoria (reciente, remota, semántica, episódica, aprendizaje intencional y accidental, recuerdo y reconocimiento: 27 puntos); atención, y cálculo (cuenta hacia atrás, operaciones seriales: 9 puntos); lenguaje (comprensión [lectura, respuesta motora y verbal] y expresión [denominación, fluencia, definición, repetición, escritura y dictado] : 30 puntos); percepción (reconocimiento visual, de personas y objetos desde ángulos de visión inusuales : 9 puntos): praxis (comando de acciones, copia y dibujo: 12 puntos) y razonamiento abstracto (similitudes: 8 puntos).

La puntuación máxima obtenida es de 105 mostrando un punto de corte de 69 (López-Pousa et al., 1990).

Test de alteración de memoria-T@M (Rami et al., 2007).

Es una prueba de cribado válida para el deterioro cognitivo leve amnésico y la DTA probable.

Es breve, fácil de administrar y de puntuar, y discrimina entre sujetos ancianos sanos y pacientes con deterioro cognitivo leve tipo amnésico y DTA (Rami et al., 2007). Constituye un test de cribado de memoria global formado por cinco subtest: memoria inmediata (10 ítems) orientación temporal (5 ítems), memoria remota semántica (15 ítems), memoria de evocación libre (10 ítems) y memoria de evocación con pistas (10 ítems). La puntuación total máxima es de 50 puntos considerando el punto de corte óptimo (37 puntos) para distinguir el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico de las quejas subjetivas de memoria, a diferencia del punto de corte para la DTA consistente en la obtención de 31 puntos. Presenta una validez de constructo ($k = ,72$) y coeficiente de fiabilidad interna ($\alpha = ,92$).

Escala de Deterioro Global- GDS (Reisberg et al., 1982).

Escala que permite establecer el grado de severidad de la demencia en una serie de estadios en función del deterioro cognitivo y el grado de afectación en las capacidades funcionales. Los estadios son los siguientes:

1. GDS 1 (Ausencia de déficit cognitivo y funcional objetivo y subjetivo).
2. GDS 2 (Déficit cognitivo muy leve). Evidenciado por pérdida de la memoria en la ubicación de objetos así como en la denominación de personas familiares, aunque no se evidencia dicho déficit en el examen clínico ni se objetiva en el contexto laboral ni repercute en el dominio funcional.
3. GDS 3 (Deterioro cognitivo leve). Estadio caracterizado por desorientación temporo-espacial, afectación del recuerdo inmediato, demorado, siendo objetivado por el clínico y confirmado por el familiar. El deterioro cognitivo leve produce una disminución del rendimiento laboral, ocupacional y social.

4. GDS 4 (Deterioro cognitivo moderado). Se constata de manera evidente una moderada afectación en la memoria reciente, autobiográfica junto con una disminución del nivel de concentración y en los procesos atencionales más básicos, mostrándose una incapacidad del sujeto para realizar actividades complejas como la gestión de asuntos económicos o la planificación de la comida.

5. GDS 5 (Deterioro cognitivo moderadamente grave). Se evidencia por la pérdida de memoria de datos autobiográficos importantes como la fecha de nacimiento, dirección, teléfono, etc., así como por la necesidad de control y supervisión para realizar determinadas tareas como la selección de la ropa, aunque se mantiene con relativa independencia las AVD básicas como el aseo y la higiene.

6. GDS 6 (Deterioro cognitivo grave). Se produce un decremento significativo de la autonomía funcional para realizar funciones básicas como el vestido, aseo o la deposición y micción. Se afectan los ciclos de sueño-vigilia y se evidencian de manera notable la pérdida progresiva de las principales funciones cognitivas.

7. GDS 7 (Deterioro cognitivo muy grave). Desintegración de la capacidad motora y del habla, incontinencia urinaria, dependencia completa para realizar las AVD básicas y aparición de signos neurológicos.

Para este trabajo hemos seleccionado los sujetos que presentaban un GDS 3, GDS 4 y GDS 5.

Funciones Ejecutivas (FE)

A) Componente cognitivo

Batería de evaluación frontal- FAB (Dubois et al., 2000).

Batería breve de evaluación de las funciones del lóbulo frontal. La batería se compone de seis subpruebas: Semejanzas (3 puntos) que mide la capacidad de

razonamiento abstracto; Fluencia lexical (3 puntos) que mide la flexibilidad cognitiva; Series motoras (3 puntos) que evalúa la programación motora: Instrucciones conflictivas (3 puntos) valora la sensibilidad a la interferencia: Control inhibitorio (3 puntos) mide la capacidad Go/No Go y; Autonomía medioambiental (3 puntos) que mide la dependencia del contexto estimular. La batería presenta una buena fiabilidad entre observadores ($k = ,87$; $p < ,001$), así como una adecuada consistencia interna ($\alpha = ,78$) y una adecuada validez discriminante entre pacientes con disfunción frontal y sujetos normales (89,1%) (Dubois et al., 2000). Resulta útil para discriminar con una sensibilidad de 77% y una especificidad de 87% entre demencias con un fenotipo disejecutivo y la DTA (Dubois et al., 2000).

Trail Making Test (AITB, 1944).

El Trail Making Test es una medida de velocidad visuomotora, rastreo visual, atención, función motora, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Lezak, 2004). Está constituida por dos variantes (TMT A y TMT B), precedidas por ensayos de prueba para garantizar la comprensión de la instrucción y en ambas se registra tanto el tiempo de reacción como el número de errores. La diferencia entre ambas estriba en que el TMT A consta de 25 números aleatorizados que el sujeto tiene que unir por orden de menor a mayor, mientras que el TMT B está formada por 13 números y 13 letras que el sujeto debe unir de manera alternativa (1-A; 2-B; 3-C; 4-D).

La ejecución de la prueba A mide atención selectiva, coordinación psicomotora y velocidad de procesamiento, mientras que la prueba B se utiliza para medir atención alternante y funciones ejecutivas, concretamente flexibilidad cognitiva (Kortte et al., 2002).

Subtest de Span de dígitos en orden directo e inverso- WAIS-III (Wechsler, 1999).

Subtest perteneciente a la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos. El subtest está formado por dos tareas: Dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan) y Dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado). Se aumenta progresivamente la longitud de la serie hasta que el sujeto cometa dos errores de manera consecutiva. En los dígitos en orden directo, un resultado de 5 o 6 elementos se considera normal, 4 o 3 apunta a la existencia de problemas de span en la memoria de trabajo. En los dígitos en orden inverso una puntuación de 2 es claramente deficitaria mientras que una amplitud de 3 es dudosa, por lo que el rango normal de ejecución es 6 ± 1 (Wechsler, 1999). La prueba de dígitos directos evalúa principalmente atención verbal y el span o amplitud de elementos activos en la memoria de trabajo (Lezak, 2004) y la prueba de dígitos inversos evalúa control atencional, procesos verbales, visuales y memoria de trabajo (Larrabee y Kane, 1986).

Test del Zoo (Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery-BADS) (Wilson et al., 1996).

Como su nombre indica, el Test del Zoo se basa en el plano de un zoo donde el sujeto debe mostrar como visitaría una serie de ubicaciones indicadas, a la vez que obedece unas reglas en la planificación de la ruta. Estas reglas incluyen empezar en la entrada y finalizar en el área de descanso, recorrer los caminos sombreados tantas veces como el sujeto desee a diferencia de los caminos en blanco que tan solo debe ser recorridos una vez, al igual que el paseo del camello. Hay dos versiones, la primera es muy exigente y la capacidad de planificación es rigurosamente evaluada ya que no existe

una estructuración de cómo desarrollar la tarea, mientras que en la segunda versión, en cambio, el sujeto sólo debe ir siguiendo las instrucciones, para producir una ruta sin errores (Wilson et al., 1996).

Es importante anotar exactamente la planificación de la ruta que sigue el sujeto para determinar el número de veces que comete un error, como por ejemplo los senderos que recorre más de una vez cuando sólo es posible recorrerlos una vez. La comparación de los errores entre ambas versiones permite la evaluación cuantitativa de la capacidad de planificación del sujeto entre la situación de mínima estructura frente a la situación con una estrategia concreta impuesta externamente. Se ha demostrado que la puntuación total del test zoo es un predictor significativo de la capacidad de planificación ($\beta = ,368$, $R^2 = ,135$, $p < ,01$) (Oosterman et al., 2013).

Subtest de Semejanzas- WAIS-III (Wechsler, 1999).

Mide la capacidad para expresar las relaciones entre dos conceptos, razonamiento, capacidad de abstracción verbal y el tipo de pensamiento: concreto, funcional o abstracto (Wechsler, 1999). La tarea consiste en encontrar las semejanzas existentes entre dos palabras, que se refieren a objetos comunes, o entre dos conceptos. Consta de 13 ítems cuya sistema de calificación depende del tipo de respuestas: las respuestas calificadas con 0 indican pensamiento concreto con incapacidad para captar las semejanzas esenciales; las respuestas calificadas con 1 muestran un tipo de pensamiento de naturaleza funcional, es decir, centrado en la función o acción de los elementos por separado; y las respuestas calificadas con 2 demuestran un tipo de pensamiento abstracto, en la que el individuo selecciona una característica esencial o genérica común a los dos elementos en cuestión.

La puntuación máxima del subtest de semejanzas es de 26 puntos y el criterio de suspensión de la prueba es a partir de 4 fracasos consecutivos (respuestas con 0 puntos).

Test de la Llave (Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery-BADS) (Wilson et al., 1996).

Instrumento de evaluación que consiste en un cuadro que representa un campo en el cual el sujeto debe mostrar la vía de exploración o estrategia de búsqueda que realizaría con el objetivo de encontrar las llaves perdidas. En la puntuación del test se registra por donde el sujeto efectúa la entrada y salida del campo, si realiza una línea continua, si en la forma de buscar la llave realiza todas las líneas verticales y/o horizontales, el tipo de patrón de búsqueda (patrón predefinido, superposición de patrones predeterminados, combinación de patrones de búsqueda predeterminados, otro patrón sistemático diferente y patrón no sistemático e ineficiente), si el sujeto ha realizado un esfuerzo por cubrir todo el territorio delimitado por el campo, y, si mediante el patrón de búsqueda efectuado tendría un 95% de probabilidades de encontrar la llave.

Se tiene en consideración tanto la puntuación directa como el tiempo de reacción para ejecutar la tarea. A pesar de la escasa utilidad diagnóstica, se considera que la realización deficitaria en el test de la Llave puede considerarse como un predictor moderado de afectación ejecutiva ($r = .677$; $p < .001$) (Oosterman et al., 2010).

Fluencia de acciones (Goodglass y Kaplan, 1983).

Esta prueba valora la capacidad que tiene el sujeto de evocar palabras que designan una acción verbal, en un tiempo determinado, normalmente en un minuto. La puntuación total es el resultado del número de verbos que el sujeto ha producido correctamente sin

contar las repeticiones y conjugaciones diferentes de una misma acción. La fluencia de acciones está considerada como una medida del funcionamiento ejecutivo de gran utilidad como indicador de rendimientos frontales (iniciación, atención sostenida y estrategias de búsqueda) (Perea, Ladera y Rodríguez, 2005) por lo que déficits en la evocación de palabras que designan una acción (verbos) pueden reflejar una disfunción en el sistema ejecutivo (Grossman, 1998).

Stroop. Test de colores y palabras (Golden, 1994).

Test comúnmente utilizado para evaluar los procesos atencionales complejos como la capacidad de inhibición y la resistencia a la interferencia cognitiva. La prueba consta de 3 láminas: la primera consiste en la lectura de nombres de colores escritos en tinta negra (primera prueba), denominación del color de impresión de unas letras (XXXX) (segunda prueba), y denominación del color de impresión de los nombres de los colores, obviando el contenido verbal (tercera parte), cuando nunca es congruente el contenido verbal con el color de la impresión. En cada condición se registran el número total de estímulos durante un intervalo temporal de 45 segundos, en los que si el sujeto comete un error se le interrumpe y se le solicita de nuevo la ejecución del elemento en cuestión (Stroop, 1935). La interferencia en la tercera condición o “efecto stroop” se basa en la premisa de que la lectura de palabras es una respuesta verbal automática que compite o interfiere con la lectura de colores, por lo que ante una situación de incongruencia se debe inhibir o suprimir dicho procesamiento automático en disposición de favorecer la denominación del color. Una mayor puntuación en la tercera condición se traduce en una menor susceptibilidad a la interferencia.

Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, versión abreviada-WCST-64 (Kongs, Thompson, Iverson y Heaton, 2000).

El test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) es el test más utilizado y conocido para evaluar la FE. Es sensible a los daños o a las alteraciones funcionales en las regiones frontales (Lezak, 2004; Nyhus y Barcelo, 2009). Se considera una medida de la FE en tanto que requiere de habilidad para desarrollar y mantener una estrategia adecuada para resolver un problema, mientras cambian las condiciones estímulares. Consiste en cuatro tarjetas estímulo, 128 tarjetas de respuesta y/o 64 tarjetas en la versión abreviada, que contienen figuras de varias formas (círculos, cruces, triángulos y estrellas), colores (amarillo, rojo, azul o verde), y números (uno, dos, tres, cuatro).

Al sujeto se le da la consigna de que debe emparejar cada tarjeta con una de las cuatro tarjetas estímulos, con cualquiera que él crea que se empareja. Únicamente se dice al sujeto si cada emparejamiento es correcto o incorrecto, y nunca se le dice cuál es el principio para realizar un emparejamiento correcto. Una vez que consigue un determinado número consecutivo de emparejamientos correctos (10 ensayos), se modifica el criterio de clasificación sin avisarlo, lo que implica que tiene que utilizar el feedback del examinador para desarrollar una nueva estrategia de clasificación.

La puntuación se realiza en función de una serie de variables: número de categorías completas, número de errores, número de respuestas perseverativas, número de errores perseverativos, número de errores no perseverativos, respuestas a nivel conceptual y fallos para mantener la actitud (Grant y Berg, 1948).

B) Componente conductual

Cuestionario disejecutivo -DEX- de la batería Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome- BADS (Wilson et al., 1996), versión española -DEX-Sp- (Pedrero-Pérez et al., 2011; Pedrero-Pérez et al., 2009).

Forma parte de la Batería “Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome” (BADS) (Wilson et al., 1996) Tiene dos versiones: una cumplimentada por el propio sujeto y otra administrada a una persona que tenga un contacto diario directo con el sujeto. En este estudio se ha utilizado la versión del paciente que consta de 20 ítems que evalúan problemas de razonamiento abstracto, impulsividad, confabulación, problemas de planificación, euforia, problemas de secuenciación temporal, falta de insight, apatía, desinhibición, dificultades en el control de impulsos, respuestas afectivas superficiales, agresión, falta de interés, perseveración, inquietud, falta de habilidad para inhibir respuestas, disociación entre conocimiento y respuesta, distractibilidad, habilidad pobre en la toma de decisiones y falta de interés por las reglas sociales. Cada ítem se puntúa en una escala tipo likert de cinco puntos que registra la frecuencia entre “nunca” (0 puntos) y “con bastante frecuencia” (4 puntos).

El análisis factorial original reveló la existencia de 5 factores ortogonales: inhibición, intencionalidad, memoria ejecutiva y dos factores relacionados con la emocionalidad y los cambios de personalidad denominados afecto positivo y negativo (Burgess et al., 1998); y el análisis factorial de Pedrero-Pérez encontró que la falta de persistencia, impulsividad, inhibición, planificación, desinhibición/falta de insight constituían los 5 factores principales (Pedrero-Pérez et al., 2009).

Trastornos neuroconductuales (TNC)**Inventario Neuropsiquiátrico-NPI (Cummings et al., 1994).**

El inventario neuropsiquiátrico-NPI fue originalmente diseñado para registrar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos o neuroconductuales en la DTA y otras demencias. Este cuestionario recoge la información suministrada por el cuidador, acerca de la existencia, durante el mes anterior a la visita, de doce manifestaciones psicológicas y conductuales (delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, trastorno del sueño y la alimentación). La severidad de cada síntoma se puntúa en una escala de 0 a 3 puntos y la frecuencia entre 0 y 4 puntos. La intensidad del síntoma se obtiene multiplicando severidad por frecuencia (máximo 12 puntos por síntoma y 144 en la puntuación total). El coeficiente de consistencia interna para la puntuación total fue $\alpha = ,88$ y para las subescalas fue ,87 y ,88 (Cummings et al., 1994) y presenta una sensibilidad de 95,45% para la escala de depresión, de 88,8% para la escala de alucinaciones y de 100% para todas las restantes en su adaptación al español (Vilalta et al., 1999).

Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (Yesavage et al., 1983).

La Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage fue diseñada especialmente para evaluar el estado afectivo de las personas ancianas. Se trata de un cuestionario de 30 respuestas dicotómicas si / no, cuyo contenido se centra en los aspectos cognitivos-conductuales relacionados con las características específicas de la depresión en el anciano.

Su versión original fue concebida para ser auto administrado, si bien, admite también su aplicación heteroadministrada. El sentido de las preguntas está ordenado de forma aleatoria, con el fin de anular, en la medida de lo posible, tendencias a responder en

un solo sentido. Cada ítem se valora como 0 / 1, puntuando la coincidencia con el estado depresivo; es decir, las respuestas afirmativas son indicativas de trastorno afectivo, y las negativas serían indicativas de normalidad afectiva. Los puntos de corte en su versión original serían de 0-9 puntos (ausencia de depresión), 10-19 puntos (depresión moderada), 20-30 puntos (depresión severa). Presenta un coeficiente de consistencia interna ($\alpha = ,94$) y una fiabilidad test-retest de ,85 ($p < .001$) (Yesavage et al., 1983).

Escala de Ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1959).

La escala de Ansiedad de Hamilton es una escala heteroadministrada diseñada para registrar los principales síntomas de la ansiedad (estado de ánimo ansioso, tensión, temor, insomnio, alteraciones de la concentración y memoria, estado de ánimo deprimido, síntomas somáticos generales de naturaleza muscular y sensorial, síntomas cardiovasculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, autónomos y comportamiento durante la entrevista), en el que el entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, en función del grado de intensidad y frecuencia del mismo. Una mayor puntuación indica una mayor intensidad de la ansiedad. El rango de puntuación oscila entre 0 y 56 puntos. Se pueden obtener, además, dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13).

No existen puntos de corte aunque Bech (1993) asume de manera general que puntuaciones entre 0-5 indican ausencia de ansiedad, entre 6-14 sugiere ansiedad menor, = o >15 , se cuantifica como ansiedad mayor (Bech, 1993), mientras que otros autores (Kobak, Reynolds y Greist, 1993) proponen la puntuación = o $>$ de 14 como indicativa de

ansiedad clínicamente manifiesta. Muestra una buena consistencia interna en el coeficiente de alfa de Cronbach que va de 0,79 a 0,86 (Hamilton, 1959).

Escala de medición de la apatía en pacientes con demencia tipo Alzheimer institucionalizados- APADEM-NH (Agüera-Ortiz et al., 2011).

La escala APADEM-NH- es un instrumento válido y fiable para la medición de la apatía en pacientes con demencia institucionalizados. La versión extensa, APADEM-NH-66, consta de 66 ítems, aunque con el fin de facilitar su aplicabilidad en la práctica clínica se creó la versión reducida, es decir, la APADEM-NH. Consta de 26 ítems que miden principalmente tres dimensiones de la apatía: déficit del pensamiento y conductas autogeneradas, aplanamiento emocional e inercia cognitiva. El sistema de puntuación es equivalente a una escala tipo likert (0= ausencia de apatía; 1=apatía leve; 2= apatía moderada y; 3= apatía severa).

La consistencia interna es aceptable para cada una de las dimensiones, con valores del coeficiente α de Cronbach de 0,93 en la dimensión de aplanamiento emocional, de 0,95 en inercia cognitiva y de 0,96 en la dimensión del déficit de pensamiento y conductas autogeneradas. Además presenta buena correlación con el ítem de apatía del Inventario Neuropsiquiátrico ($r_s = 0,64$) y baja correlación con el ítem de depresión del Inventario Neuropsiquiátrico ($r_s = 0,22$) (Agüera-Ortiz et al., 2011).

Capacidades funcionales (CF)

A) AVD Básicas

Índice de Barthel.- IB (Mahoney y Barthel, 1965).

El instrumento es una medida geriátrica que evalúa el nivel de independencia funcional para la realización de las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD): comer

(3 ítems); higiene personal (2 ítems); lavado (3 ítems); baño (2 ítems); vestido (3 ítems); micción (3 ítems); deposición (3 ítems); deambulaci3n (4 ítems); transferencia (4 ítems) y; subir y bajar escaleras (3 ítems). Se puntúa de 0 a100, y la incapacidad funcional se valora como: 80-100 puntos= dependencia ligera; 60-80 puntos= dependencia moderada; 45-59 puntos= dependencia grave; < 45 puntos= dependencia severa.

B) AVD Instrumentales

Escala de Actividades Instrumentales de la vida diaria del Philadelphia Geriatric Centre- PCG-IADL (Lawton y Brody, 1969).

La escala de Actividades Instrumentales de la vida diaria de Lawton y Brody es una escala heteroaplicada que consta de 8 ítems que evalúan la capacidad funcional de lo sujetos a través de: la preparaci3n de comida, lavado de ropa, cuidado de la casa, realizar compras, uso del teléfono, uso de medios de transporte, manejo de asuntos económicos y responsabilidad sobre la medicaci3n. La puntuaci3n de los ítems oscila entre 0 y 1, pero no es una escala dicot3mica clásica porque existen diferentes condiciones que son evaluadas con un 1. A mayor puntuaci3n obtenida por el sujeto, mayor es su grado de independencia.

Puesto que hay tres actividades que por motivos culturales se han considerado más prototípicas de realizar por el sexo femenino, como la preparaci3n de la comida, el cuidado de la casa y el lavado de la ropa, los autores admiten, que en el caso de los hombres, estas actividades pueden obviarse u omitirse de la evaluaci3n funcional. Por esta raz3n, existe una puntuaci3n total para hombres que se codifica de la siguiente manera: 0= dependencia total; 1= dependencia severa; 2-3= dependencia moderada; 4= dependencia leve; 5= autónomo. La puntuaci3n para mujeres se registra de la siguiente manera: 0-1=

dependencia total; 2-3= dependencia severa; 4-5= dependencia moderada; 6-7= dependencia leve; 8= autónoma.

Su coeficiente de fiabilidad interobservador fue de ,85 y presenta una buena validez concurrente con escalas de funcionamiento cognitivo como el MMSE (Lawton y Brody, 1969).

Escala de evaluación cognitiva funcional (FUCAS) (Kounti, Tsolaki y Kiosseoglou, 2006).

FUCAS, es una escala cognitiva-conductual diseñada para valorar los parámetros de FE involucrados en la ejecución de AVD en personas con deterioro cognitivo leve o demencia. Se basa en la asunción de que las AVD son situaciones que requieren la solución de problemas, que incluyen conciencia del problema, planificación de la solución y ejecución de la solución planificada (Levin, Goldstein, Williams y Eisenberg, 1991).

La escala consta de 6 AVD (toma de la medicación, comunicación telefónica, orientación, compra, vestido e higiene personal) y 7 parámetros ejecutivos (conciencia del problema, memoria de trabajo, planificación de la solución, secuencia de pasos, precisión, tiempo de ejecución y ejecución hacia la meta establecida). Se pueden obtener tres puntuaciones principales: puntuación total de una AVD en función de la suma de los parámetros ejecutivos, la puntuación total de un parámetro ejecutivo en función de la suma de todas las AVD y puntuación total de la escala FUCAS que engloba las puntuaciones anteriores.

El análisis del coeficiente α de Cronbach de los diferentes ítems y parámetros del FUCAS reveló un valor aceptablemente alto (0,89 a 0,92) (Kounti et al., 2006).

Calidad de Vida (CV)

Escala de calidad de vida en la Enfermedad de Alzheimer- QOL-AD, versión del paciente (Logsdon et al., 1999).

Es una escala breve de valoración de la calidad de vida en pacientes con DTA, que consta de dos versiones, una aplicada al cuidador principal y otra aplicada al paciente en cuestión. Mide 13 ítems (salud física, energía, estado de ánimo, situación vital, memoria, familia, matrimonio, amigos, la persona en su totalidad, capacidad para realizar tareas en la casa, capacidad para divertirse, dinero y vida en su totalidad) calificado por medio de un sistema de puntuación de 4 puntos (1= malo; 2= regular; 3= bueno y 4= excelente), por lo que el rango de puntuación oscila entre 13 y 52. El índice de consistencia interna reveló valores aceptablemente altos tanto en la versión del paciente ($\alpha=84$) como en la versión del informe del cuidador principal ($\alpha= 86$) (Logsdon et al., 1999).

5.5. Procedimiento

Inicialmente se estableció contacto con el Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (IMSERSO) de Salamanca así como con el Centro de Día San Rafael de la Asociación de Familiares de Alzheimer (AFA) de Tomelloso para solicitar el acuerdo de colaboración que permitiera realizar la investigación. Una vez establecido el acuerdo de colaboración se presentó el proyecto de investigación para que fuera aprobado por el área de Formación, Evaluación, Investigación del Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias así como por la Junta Directiva del Centro de Día de la AFA.

Una vez obtenida la autorización por parte de los organismos y agentes implicados, se realizó una revisión de los historiales clínicos teniendo en cuenta la evaluación médica,

examen neurológico, diagnóstico clínico, tiempo desde el diagnóstico, pruebas de laboratorio, pruebas de neuroimagen, neuropsicológicas, así como los principales antecedentes personales que permitieran descartar la presencia de un cuadro neurológico o psicopatológico clínicamente demostrable, con el objetivo de realizar una confirmación del diagnóstico de DTA. Todos los sujetos fueron previamente diagnosticados de DTA por médicos especialistas en neurología, de acuerdo con los criterios diagnósticos de demencia establecidos en el DSM-IV-TR (APA, 2002) junto con los criterios diagnósticos de probable Enfermedad de Alzheimer establecidos por el NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984).

En función de los criterios de inclusión del estudio se realizó una selección muestral, acompañada de la solicitud el consentimiento informado (CI) tanto de los usuarios como de los familiares, para participar en dicha investigación. Se garantizó a los participantes una absoluta confidencialidad de sus datos personales, así como la disponibilidad de ampliar cuanta información estimasen oportuno o aclarar cualquier tipo de duda que pudiera surgir durante el proceso de valoración. Así mismo, se ofreció la posibilidad de dejar de participar de manera voluntaria en el estudio en el momento en el que el paciente lo considerase conveniente, no afectando esta circunstancia al normal desarrollo del proyecto terapéutico en el centro. Tras la obtención del CI, se realizó una anamnesis con el objetivo de registrar la información biográfica de mayor relevancia.

Se aplicó el protocolo de evaluación de manera pormenorizada comenzando por la aplicación del MMSE, seguido por la aplicación del CAMCOG y de la GDS para determinar el deterioro cognitivo y fase de severidad demencial. Una vez que los participantes habían reunido los criterios de inclusión suficientes para formar parte del estudio se comenzó a implementar el protocolo de valoración neuropsicológica de la FE,

neuroconductual y funcional, así como la evaluación de la calidad de vida con los instrumentos mencionados en el apartado de instrumentos de evaluación. El orden de aplicación del protocolo de valoración neuropsicológica se realizó de la misma manera para todos los participantes. La secuencia de aplicación se dividió en dos secciones:

- Aplicación de test al paciente con DTA:

Test de Alteración de Orientación y Memoria- T@M, Escala de Evaluación Frontal- FAB, Trail Making Test- TMT A y B, Subtest de Span de dígitos en orden directo e inverso- WAIS-III, Test del Zoo versión 1 y 2- BADS, Subtest de semejanzas- WAIS-III, Test de la Llave-BADS, Test de fluencia de acciones, Test de Colores y Palabras de Stroop, Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin, versión abreviada- WCST-64, Cuestionario del Síndrome Disejecutivo, versión del paciente, adaptación española- DEX (BADS), Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage, Escala de Ansiedad de Hamilton-HARS; Escala de evaluación cognitiva funcional- FUCAS, Escala de Calidad de Vida en la Enfermedad de Alzheimer, versión del paciente- QOL- AD.

- Aplicación de test al cuidador principal del paciente con DTA:

Escala de medición de la apatía en pacientes con demencia tipo Alzheimer institucionalizados- APADEM-NH, Escala de Actividades Instrumentales de la vida diaria (PCG-IADL), Índice de BARTHEL-IB e Inventario Neuropsiquiátrico- NPI.

En la selección del grupo de comparación de SSDC se estableció un contacto con el Centro de Mayores de Argamasilla de Alba. Para solicitar el acuerdo de colaboración se tuvo que adjuntar el proyecto de investigación al responsable del Área de Coordinación de Asuntos Sociales del municipio de Argamasilla de Alba.

Una vez obtenida la autorización pertinente, se notificó a los usuarios del centro la importancia de su participación para fomentar la investigación y descartar la presencia de DC asociado a la edad. En función de los criterios de inclusión establecidos para el grupo de comparación se realizó una selección muestral, acompañada del CI para participar en dicha investigación. Tras la obtención del CI, se realizó una anamnesis con el objetivo de registrar la información biográfica y los datos sociodemográficos de mayor relevancia clínica. Una vez cumplidos los criterios de inclusión establecidos anteriormente, se implementó el protocolo de valoración neuropsicológica tanto a los participantes como a la principal persona de referencia, con el objetivo de descartar la presencia de DC y de alteración objetiva de memoria u otra función cognitiva.

Consideraciones éticas para la realización del presente estudio

En la investigación no existió ningún riesgo para los participantes del estudio, sólo se incluyeron pruebas de papel y lápiz que se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica neuropsicológica. Para proteger la confidencialidad de los datos, se asignaron números para identificar a los participantes del estudio.

A los participantes del presente estudio y/o en su caso a los familiares, se les pidió que firmaran un consentimiento informado en el cual: 1) se describió el propósito del estudio y los procedimientos a utilizar, 2) se informó que la participación en el estudio era absolutamente voluntaria y sin ningún costo para la persona, 3) se dejó claro que la persona podía negarse a participar en el estudio o retirarse en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, 4) Se informó que la investigación no representaba ningún riesgo físico para la persona, y que los sujetos seleccionados no recibirían ningún beneficio económico por participar en el estudio, y 6) Se recalcó que la información personal sería

confidencial y únicamente los investigadores del presente estudio serían las personas que podían tener acceso a ella. Todo el procedimiento contó con la revisión y aprobación del Comité de Ética de los centros y del Departamento de Psicología, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Universidad de Salamanca.

5.6. Análisis estadístico

Para el estudio estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistic, versión 22, mediante el cual se han empleado una serie de técnicas y test estadísticos:

- Tablas de frecuencias y porcentajes para variables categóricas con Test Chi-cuadrado de homogeneidad entre categorías cuando se considerado adecuado.
- Datos descriptivos para variables cuantitativas: media, mediana, desviación estándar, asimetría, curtosis, etc.

La realización del análisis estadístico se ha basado en la asunción de una serie de supuestos:

- Test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) de bondad de ajuste al modelo de la curva normal de Gauss, consistente en determinar si se cumple el supuesto de distribución normal.
- Test de Levene, para verificar el supuesto de homogeneidad de las varianzas o homocedasticidad, es decir, determinar que las varianzas sobre las medias de las variables dependientes seleccionadas en la muestra de estudio son idénticas o diferenciales.
- Test de diferencia de medias en muestras independientes: T de Student y Anova de un factor, junto a la alternativas no paramétricas correspondientes, el test de Mann-Whitney y el Kruskal-Wallis.

- Análisis de covarianza, para el control de un posible factor de distorsión cuantitativo.

El nivel de significación fijado es el habitual 5% (significativo si $P < .05$) excepto en el test K-S de bondad de ajuste, donde se consideran significativos solo las desviaciones del modelo cuya significación sea al 1% ($P < .01$).

CAPÍTULO 6
RESULTADOS

- 6.1. Funciones ejecutivas
 - 6.2. Trastornos neuroconductuales
 - 6.3. Capacidades funcionales
 - 6.4. Calidad de vida
 - 6.5. Relación entre los rendimientos ejecutivos y los trastornos neuroconductuales
 - 6.6. Relación entre los rendimientos ejecutivos y las capacidades funcionales
 - 6.7. Relación entre los rendimientos ejecutivos y la calidad de vida
-

6. RESULTADOS

En primer lugar, se realizó un estudio exploratorio y descriptivo de todas las variables seleccionadas en la muestra total de 110 participantes, con el objetivo de determinar si se cumplía el supuesto de normalidad y homocedasticidad y como consecuencia realizar análisis paramétricos o no paramétricos. La mayoría de las variables seleccionadas no se han ajustado al modelo normal por lo que se han tenido que recurrir al empleo de test no-paramétricos.

En segundo lugar, el establecimiento de objetivos generales conlleva asociado varios objetivos específicos y sus correspondientes hipótesis. En general, estas hipótesis plantean que las variables medidas (VD) asociadas a los diferentes constructos presentan peores resultados, de forma significativa al menos con $P < .05$, en los pacientes con DTA en sus diferentes grados de severidad (VI).

La estrategia estadística que se ha empleado consiste en contrastar en primer lugar los sujetos con DTA frente a los SSDC (VI con 2 niveles) mediante test de diferencias entre dos medias de grupos independientes entre sí: T de Student y su alternativa no-paramétrica el test U de Mann-Whitney (MW).

Posteriormente, se incluyen los niveles de severidad para redefinir al factor como una nueva variable independiente ahora de 4 niveles (DTA leve, moderado, moderadamente grave y los casos de SSDC). Los test para el análisis de la significación de las diferencias, en este caso, son: Anova de un factor de efectos fijos acompañado de los test Tukey de contrastes múltiples entre pares y el test de Dunnet de comparación entre los grupos de pacientes con DTA y el grupo de SSDC; así como sus alternativas no-paramétricas: el test H de Kruskal-Wallis (KW) y de nuevo la U de MW. Estos test no permiten valores de P-sig a una sola cola.

Se ha optado por duplicar todos los análisis de diferencias, es decir que en todas las variables se ha usado T de Student junto a la U de MW, así como Anova junto al test H de KW. De esta manera se puede comprobar la similitud de resultados entre ellos, de modo que se aumenta la confiabilidad estadística.

En un tercer paso, se procederá al control de la variable “edad”, ante la sospecha de que ésta pueda ser un factor distorsionador de los resultados de los análisis anteriores. Para esto el procedimiento estadístico utilizado ha sido el Ancova (Análisis de Covarianza) que es un test también de tipo paramétrico.

En todos los casos, y puesto que las VD presentan diferentes unidades de medida, se ha estimado el tamaño de efecto, como una forma de valorar la magnitud de las diferencias observadas. Lógicamente el tamaño del efecto será nulo (prácticamente 0) en aquellos casos donde no exista significación y en los que sí aparezca ($P < .05$ al menos) cuanto más elevado sea, mayor es la intensidad de esta diferencia (más efecto de la VI sobre la VD).

6.1. Funciones ejecutivas (FE)

A) Componente cognitivo

6.1.1. Rendimientos ejecutivos globales

En la Tabla 18 se resumen los análisis estadísticos que comparan los pacientes con DTA frente a los SSDC. Se observan diferencias altamente significativas ($t = -12.77$; $P < .001$) corroboradas por ambas pruebas (Student y MW) tales que los sujetos con DTA efectivamente presentan un valor medio (9.22) significativamente menor que los participantes SSDC (16.23) y que se corresponde con un tamaño del efecto muy grande (.629).

Tabla 18: Test de diferencia entre 2 medias. Rendimientos ejecutivos globales en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	MW		Tamaño del efecto: R ²
				T	GI	P		/Z/	P	
FAB Punt. Total	DTA 50 SSDC 60	9.22 (8.21 – 10.23) 16.23 (15.79 – 16.68)	3.55 1.71	-12.77	108	.000**	5.92 – 8.11	8.20	.000**	.629

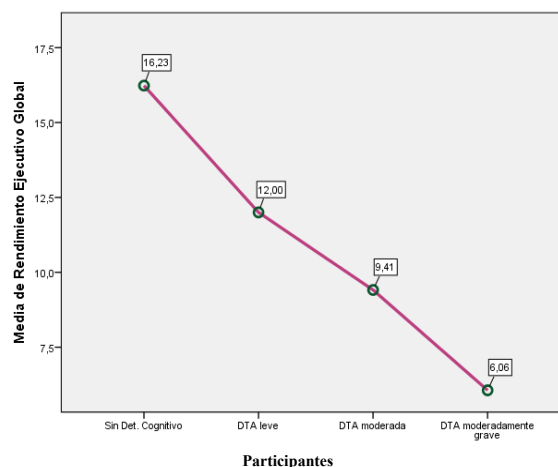
** = Altamente significativo al 1% (P<.01).

Al incorporar el grado de severidad al análisis (Tabla 19) se mantiene la existencia de la diferencia altamente significativa para $P<.001$ con, incluso, un tamaño del efecto aún más fuerte (.766). Estas diferencias se confirman con la alternativa no-paramétrica de KW. Los test múltiples a posteriori indican que los casos con DTA sea cual sea su nivel puntúan por debajo de los SSDC, así como que entre los tres grados de severidad también hay diferencias significativas ($F=115.45$; $P<.001$) de manera que se puede comprobar como cuanto más elevado sea el grado de severidad, menor es la puntuación alcanzada en la variable (Figura 6).

Tabla 19: Test de diferencia de medias: Anova. Rendimientos ejecutivos globales en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test KW.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	GI	P		Chi ²	P	
FAB Punt. Total	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	16.23 (15.79 – 16.68) 12.00 (10.37 – 13.63) 9.41 (8.04 – 10.78) 6.06 (5.06 – 7.06)	1.71 3.16 2.67 1.88	115.45	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC ** Mod < SSDC ** M-G < SSDC ** M-G < Mod < Leve **	75.60	.000**	.766

** = Altamente significativo al 1% (P<.01).

**Figura 6: Diagrama de medias. Rendimientos ejecutivos globales.**

La Tabla 20, resume el Ancova, destinado al control de la Edad. El resultado indica que aunque la edad tiene un efecto significativo para $P < .05$ con un tamaño del efecto pequeño, el grado de Severidad mantiene tanto su alta significación ($F=89.98$; $P < .001$) como el tamaño del efecto parcial muy grande (.720).

Como conclusión global, los resultados obtenidos apoyan la hipótesis planteada.

Tabla 20: Análisis de Covarianza. Rendimientos ejecutivos globales en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
FAB Punt. Total	Severidad	406.57	89.98	3 ; 105	.000**	.720
	Covariable: Edad	25.37	5.62	1 ; 105	.020 *	.051

* = Significativo al 5% ($P < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$).

6.1.2. Programación motora

En la Tabla 21 se ha probado que los casos con DTA presenta puntuaciones significativamente menores ($t=-13.14$; $P < .001$) que los SSDC, con un tamaño del efecto muy grande (.615).

Tabla 21: Test de diferencia entre 2 medias. Programación motora en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test MW		Tamaño del efecto: R ²
				T	Gl	P		/Z/	P	
FAB Series DTA	50	1.00 (0.75 – 1.25)	0.88	-13.14	108	.000**	1.51 – 2.05	8.19	.000**	.615
Motoras SSDC	60	2.78 (2.65 – 2.92)	0.52							

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$).

Estas diferencias se mantienen como altamente significativas ($F=72.59$; $P < .001$) cuando se cambia el factor explicativo al grado de severidad de los casos con DTA (Tabla 22) incrementándose aún más el tamaño del efecto (.679). Los test post-hoc muestran que los sujetos con DTA sea cual sea su grado de severidad puntúan menos que los SSDC ($P < .001$). Entre los diferentes grados de severidad no se han detectado diferencia entre los niveles leve y moderado ($P > .05$), aunque sí se puede afirmar que ambos grupos puntúan más que los que alcanzan un nivel de moderadamente grave ($P < .001$). Los resultados

sugieren que a medida que aumenta la gravedad disminuyen las puntuaciones en la variable, aunque esta reducción es menor en los dos primeros estadios (Figura 7).

Tabla 22: Test de diferencia de medias: Anova. Programación motora en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test KW.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	Gl	P		Chi ²	P	
FAB Series Motoras	SSDC	60	2.78 (2.65 – 2.92)	0.52	74.59	3 ; 106	.000**	72.59	.000**	.679
	Leve	17	1.47 (0.99 – 1.96)	0.94						
	Mod.	17	1.06 (0.63 – 1.48)	0.83						
	M-G	16	0.44 (0.16 – 0.71)	0.51						

** = Altamente significativo al 1% (P<.01).

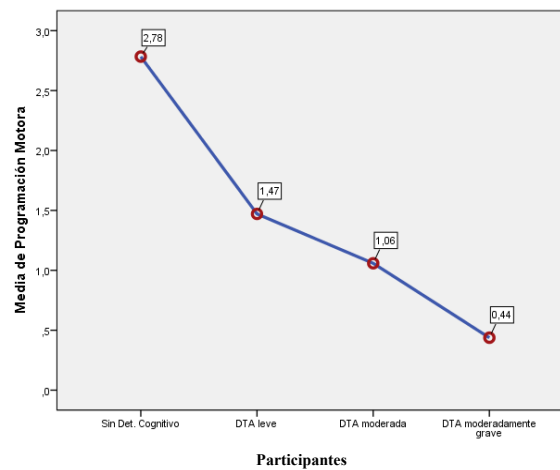


Figura 7: Diagrama de medias. Programación motora.

Por último, en el control estadístico del efecto de la Edad, se comprueba como ésta no se relaciona con la VD (P>.05) y que por tanto no tiene efecto alguno, como muestra que el Ancova (Tabla 23) mantiene la significación ya comentada (F=55.42; P<.001) con un tamaño del efecto aún muy grande. De modo, que los resultados obtenidos apoyan la hipótesis planteada.

Tabla 23: Análisis de Covarianza. Programación motora en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
FAB Series Motoras	Severidad	23.45	55.42	3 ; 105	.000**	.613
	Covariable: Edad	0.87	2.07	1 ; 105	.154 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01).

6.1.3. Planificación

Para el contraste de esta hipótesis se van a contrastar los valores de 11 variables:

- Puntuación total obtenida en el test Zoo de BADS versión A;
- Puntuación secuencia en el test Zoo de BADS versión A;
- Puntuación tiempo de planificación en el test Zoo de BADS versión A;
- Puntuación total errores en el test Zoo de BADS versión A;
- Puntuación total obtenida en el test Zoo de BADS versión A;
- Puntuación secuencia en el test Zoo de BADS versión B;
- Puntuación tiempo de planificación en el test Zoo de BADS versión B;
- Puntuación total errores en el test Zoo de BADS versión B;
- Puntuación total en el test de la Llave (BADS);
- Puntuación de patrón de búsqueda en el test de la Llave (BADS);
- Tiempo total en el test de la Llave (BADS);

La Tabla 24 resume las pruebas estadísticas entre las medias de los dos grupos en todas estas variables. La Tabla 25 contiene los resultados de los Anovas y la Tabla 26 sus correspondientes Ancovas con la eliminación del efecto de la edad. Su interpretación se expone a continuación para cada variable.

Puntuación total en el test Zoo (BADS) versión A. Se observa (Tabla 24) que los sujetos con DTA puntúan menos que los SSDC (Figura 8) de forma significativa ($t=-3.41$; $P<.01$) aunque con un tamaño del efecto leve, casi moderado (.097). Resultado que se confirma con el test alternativo de MW. Al comparar a los casos según el grado de severidad (Tabla 25) se mantiene la significación de las diferencias ($F=4.36$; $P<.01$), si bien el tamaño del efecto se ha reducido (.013). En los contrastes por pares, solo se detecta

diferencia significativa ($P < .05$) entre los sujetos SSDC con la media más elevada y los sujetos con DTA moderado que son quienes tienen la media más baja. Entre los tres niveles de severidad no hay significación ($P > .05$). El Ancova (Tabla 26) revela un efecto significativo de la edad ($P < .01$) sobre esta variable, puesto que cuando se le controla, las diferencias incrementan notablemente tanto su significación ($F = 62.29$; $P < .001$) como el tamaño de su efecto que ya llega a un grado moderado alto (.184).

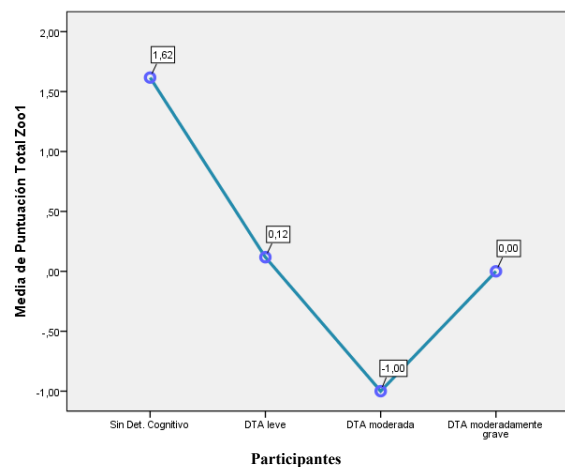


Figura 8: Diagrama de medias. Zoo BADS Puntuación Total versión A.

Puntuación Secuencia en el test Zoo (BADS) versión A. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($P > .05$) entre los casos con DTA y los sujetos SSDC (Tabla 24) confirmado con ambos test estadísticos. Cuando se contrasta en función del grado de severidad de la DTA (Tabla 25) se mantiene la ausencia de significación ($P > .05$). Sin embargo al controlar estadísticamente el efecto de la edad (Tabla 26) ésta tiene una relación altamente significativa ($P < .01$), de modo que esta relación está enmascarando un posible efecto diferencial ($P < .05$; tamaño del efecto pequeño: .073). No obstante, al observar las medias de los grupos no parece que haya una clara relación y se intuye que este resultado es más producto del azar que de la presencia de una auténtica significación.

Puntuación Tiempo en el test Zoo (BADS) versión A. No existe diferencias significativas ($P > .05$) entre los grupos, ni efecto alguno (Tablas 24, 25 y 26).

Puntuación total Errores en el test Zoo (BADS) versión A. Existen diferencias que son altamente significativas ($t=6.30$; $P < .001$), tales que los casos con DTA tienen una media más alta que los SSDC (Tabla 24, Fig. 9) con un tamaño del efecto elevado (.269). Al realizar el contraste con los 4 grupos en función de la severidad (Tabla 25) se mantiene la presencia de significación estadística ($F=16.63$; $P < .001$) y el tamaño del efecto aún se eleva más (.320).

Los test de comparaciones múltiples por pares indican que los SSDC tienen una media significativamente ($P < .001$) menor que los casos con DTA moderada o moderadamente grave, y una diferencia casi significativa ($P < .100$) con los casos con DTA leve. Al realizar el control de la edad (Tabla 26) se encuentra que ésta no tiene relación significativa con este test ($P > .05$) y por ello no produce ninguna distorsión, manteniéndose las diferencias antes comentadas ($F=16.59$; $P < .001$) y con un tamaño del efecto similar (.322).

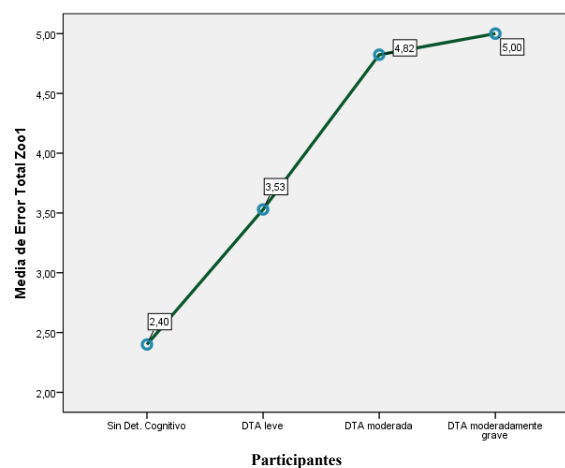


Figura 9: Diagrama de medias. Zoo BADS Errores versión A.

Puntuación total en el test Zoo (BADS) versión B. Los casos con DTA presentan una media significativamente menor ($t=-6.00$; $P < .001$) que los sujetos SSDC (Tabla 24, Fig.

10) y con un tamaño del efecto elevado (.278). En el grado de severidad (Tabla 25) se mantiene la significación de las diferencias ($F=29.44$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto incrementado de forma evidente (.454). En los contrastes múltiples por pares, se detectan diferencias significativas ($P<.05$ y $P<.001$) entre todos los pares (excepto DTA leve con moderada), de lo que deduce la tendencia de que a mayor estadio de gravedad en la DTA, menor puntuación. La edad no tiene significación ($P>.05$) de modo que los resultados anteriores se mantienen similares ($F=27.14$; $P<.001$; tamaño del efecto: .437) (Tabla 26).

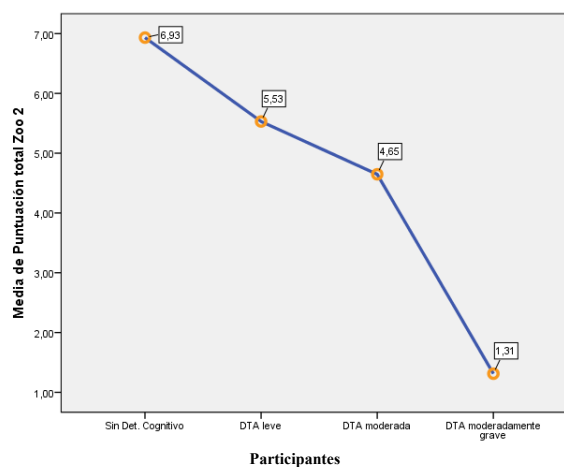


Figura 10: Diagrama de medias. Zoo BADS Puntuación Total versión B.

Puntuación Secuencia en el test Zoo (BADs) versión B. Aparecen diferencias estadísticamente significativas ($t=3.21$; $P<.01$), ya que los casos con DTA puntúan menos que los SSDC (Tabla 24), aunque el tamaño del efecto es moderado (.103). Cuando se contrasta en función del grado de severidad de la DTA (Tabla 25) se mantiene la significación ($F=4,88$; $P<.01$) con un tamaño del efecto algo mayor (.121). Los test por pares indican que tanto los casos con DTA moderadamente grave ($P<.001$) como los DTA leve ($P<.05$) obtienen medias menores que los SSDC (Fig. 11), no así los casos DTA moderada ($P>.05$).

En el estudio del control de la edad (Tabla 26) ésta no tiene efecto significativo sobre la variable medida ($P > .05$) y no modifica la significación anterior ($F=3.93$; $P < .001$; efecto moderado: .101).

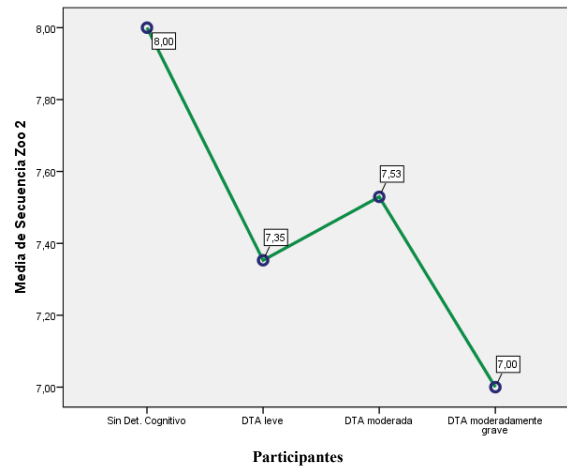


Figura 11: Diagrama de medias. Zoo BADS Secuencia versión B.

Puntuación Tiempo en el test Zoo (BADs) versión B. No existen diferencias significativas ($P > .05$) entre los grupos, ni efecto alguno (Tablas 24, 25 y 26).

Puntuación total Errores en el test Zoo (BADs) versión B. Se han obtenido diferencias altamente significativas ($t=5.55$; $P < .001$) presentando los casos DTA una media más alta que los SSDC (Tabla 24) con un tamaño del efecto moderado-elevado (.245). Al contrastar en función de la severidad (Tabla 25) se mantiene la significación ($F=29.66$; $P < .001$) pero con un tamaño del efecto elevado (.456). Los test de comparaciones múltiples por pares indican que los casos con DTA moderadamente grave tienen una media significativamente mayor con respecto a los demás ($P < .001$) así como los DTA moderada también puntúan más que los SSDC (Fig. 12).

En el control de la edad (Tabla 26) no se obtiene relación significativa ($P > .05$), manteniéndose las diferencias antes explicadas ($F=28.08$; $P < .001$) y con un tamaño del efecto similar (.445).

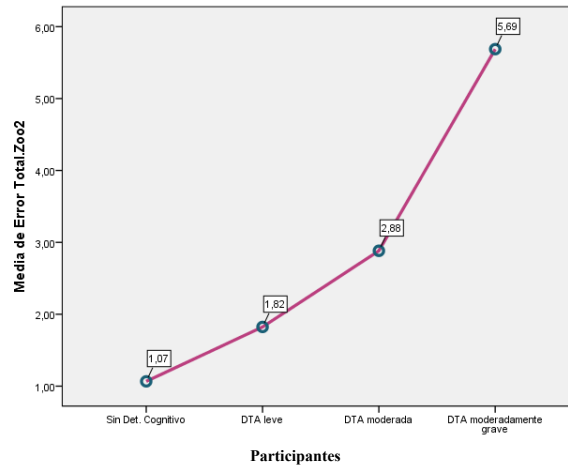


Figura 12: Diagrama de medias. Zoo BADS Errores versión B.

Puntuación total en el test de la Llave (BADS). Se observan diferencias altamente significativas ($t=-5.43$; $P<.001$) tales que los casos DTA tienen una media menor que los SSDC (Tabla 24) con un tamaño del efecto moderado (.215). Al incluir el grado de severidad en DTA se mantienen las diferencias significativas ($F=12.73$; $P<.001$) con un efecto algo mayor (.265), encontrando que en los test múltiples de pares (Tabla 25) los sujetos con DTA moderado y moderadamente grave puntúan significativamente menos ($P<.001$) que los SSDC (Fig. 13), si bien no hay tal diferencia entre éstos y los DTA leve ($P>.05$). Al controlar la edad (Tabla 26) ésta no tiene efecto y los resultados anteriores se mantienen similares ($F=71.44$; $P<.001$; efecto: .209).

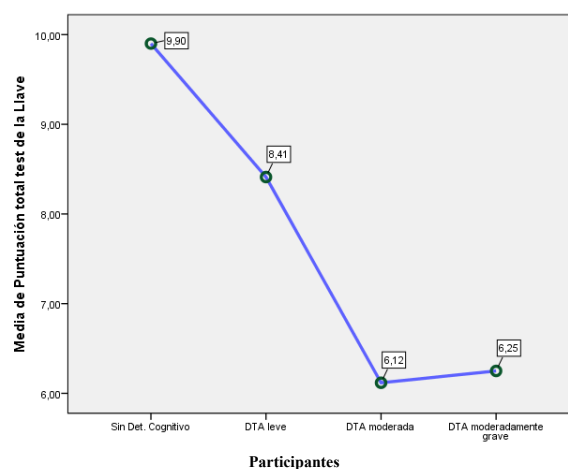


Figura 13: Diagrama de medias. Test de la Llave BADS Puntuación Total.

Puntuación del Patrón de búsqueda en test de la Llave (BADS). Se han encontrado diferencias altamente significativas ($t=-4.65$; $P<.001$) en la que los casos DTA puntúan menos que los SSDC (Tabla 24) con un tamaño del efecto moderado (.167). Considerando el grado de severidad (Tabla 25) se mantienen las diferencias significativas ($F=12.43$; $P<.001$) y se incrementa claramente el tamaño del efecto (.260). Los test de pares indican que los DTA moderados y moderadamente graves puntúan por debajo de los SSDC ($P<.001$) así como en los DTA leve ($P<.05$) (Fig. 14). El control de la edad (Tabla 26) no altera las diferencias significativas ($F=9.33$; $P<.001$; efecto: .210).

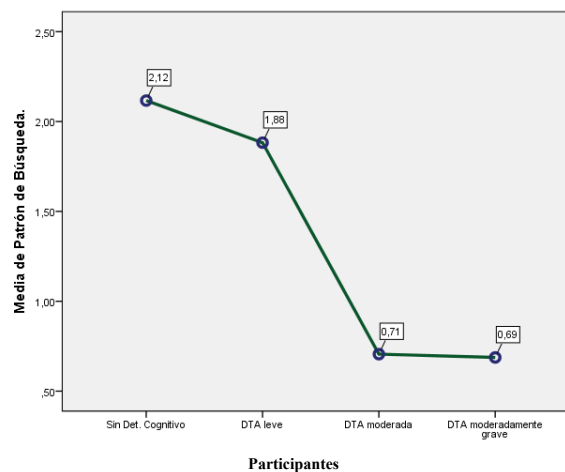


Figura 14: Diagrama de medias. Test de la Llave BADS patrón de búsqueda.

Tiempo total en test de la Llave (BADS). Existen diferencias altamente significativas ($t=4.18$; $P<.001$) según las cuales los sujetos DTA tienen una media mayor que los casos SSDC (Tabla 24) con un tamaño del efecto moderado (.157). En función del estadio se mantiene la significación ($F=6.64$; $P<.001$) y el tamaño del efecto es casi igual (Tabla 25). Los test de pares muestran que todos los casos con DTA, de cualquier nivel, tienen medias mayores que los SSDC (Fig. 15). El control de la edad (Tabla 26) no altera los resultados anteriores, al no tener significación sobre esta variable ($F=6.39$; $P<.001$; efecto: .154).

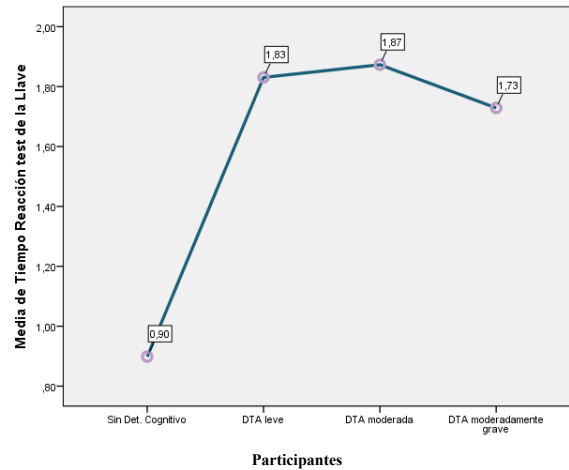


Figura 15: Diagrama de medias. Test de la Llave BADS tiempo.

Tabla 24: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidad de Planificación en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²
				T	Gl	P		/Z/	P	
Zoo BADS A - P. Total	50	-0.30 (-1.22 – 0.63)	3.27	-3.41	108	.001**	0.80 – 3.03	2.97	.003**	.097
Zoo BADS A – Secuencia	50	4.10 (3.45 – 4.75)	2.28	0.21	108	.832 ^{NS}	N.S.	0.10	.919 ^{NS}	--
Zoo BADS A – Tiempo	50	0.31 (0.20 – 0.43)	0.41	1.58	108	.117 ^{NS}	N.S.	0.55	.582 ^{NS}	--
Zoo BADS A – Errores	50	4.44 (3.92 – 4.96)	1.83	6.30	108	.000**	1.40 – 2.68	5.44	.000**	.269
Zoo BADS B - P. Total	50	3.88 (2.90 – 4.86)	3.43	-6.00	108	.000**	2.11 – 3.99	5.97	.000**	.278
Zoo BADS B – Secuencia	50	7.30 (6.86 – 7.74)	1.54	-3.21	108	.002**	0.26 – 1.34	3.81	.000**	.103
Zoo BADS B – Tiempo	50	0.11 (0.07 – 0.14)	0.13	1.97	108	.052 ^{NS}	N.S.	1.56	.117 ^{NS}	--
Zoo BADS B – Errores	50	3.42 (2.63 – 4.22)	2.79	5.55	108	.000**	1.50 – 3.20	5.43	.000**	.245
Llave BADS - Punt. Total	50	6.94 (6.02 – 7.86)	3.24	-5.43	108	.000**	1.88 – 4.04	4.86	.000**	.215
Llave BADS - Patrón de búsqueda	50	1.10 (0.76 – 1.44)	1.18	-4.65	108	.000**	0.58 – 1.45	4.66	.000**	.167
Llave BADS - Tiempo total	50	1.81 (1.40 – 2.23)	1.46	4.18	108	.000**	0.48 – 1.35	3.90	.000**	.157
	60	0.90 (0.76 – 1.04)	0.54							

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.05)

** = Altamente significativo al 1% (P<.01).

Tabla 25: Test de diferencia de medias: Anova. Planificación en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	gl	P		Chi ²	P	
Zoo BADS A - P. Total	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	1.62 (0.94 – 2.29) 0.12 (-1.37 – 1.54) -1.00 (-2.67 – 0.67) 0.00 (-2.04 – 2.04)	2.62 2.76 3.24 3.83	4.36	3 ; 106	.006**	Mod < SSDC *	10.75	.013 *	.013
Zoo BADS A - Secuencia	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	4.02 (3.54 – 4.49) 3.53 (2.57 – 4.49) 3.82 (2.95 – 4.70) 5.00 (3.42 – 6.58)	1.84 1.87 1.70 2.97	1.62	3 ; 106	.187 ^{NS}	N.S.	2.90	.407 ^{NS}	--
Zoo BADS A - Tiempo	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	0.22 (0.17 – 0.27) 0.28 (0.12 – 0.44) 0.29 (0.06 – 0.53) 0.37 (0.13 – 0.61)	0.19 0.32 0.46 0.45	1.10	3 ; 106	.355 ^{NS}	N.S.	0.89	.828 ^{NS}	--
Zoo BADS A - Errores	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	2.40 (2.00 – 2.80) 3.53 (2.82 – 4.24) 4.82 (3.84 – 5.81) 5.00 (3.99 – 6.01)	1.56 1.37 1.91 1.90	16.63	3 ; 106	.000**	SSDC < Mod ** SSDC < M-G **	33.95	.000**	.320
Zoo BADS B - P. Total	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	6.93 (6.63 – 7.24) 5.53 (4.53 – 6.53) 4.65 (3.05 – 6.24) 1.31 (-0.64 – 3.27)	1.19 1.94 3.10 3.66	29.44	3 ; 106	.000**	SSDC > Leve * SSDC > Mod** SSDC > M-G** M-G < Mod** M-G < Leve**	46.28	.000**	.454
Zoo BADS B - Secuencia	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	8.00 (cte) 7.35 (6.44 – 8.26) 7.53 (6.82 – 8.24) 7.00 (6.20 – 7.80)	0.00 0.43 0.33 0.38	4.88	3 ; 106	.003**	Leve < SSDC * M-G < SSDC**	20.56	.000**	.121
Zoo BADS B - Tiempo	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	0.07 (0.05 – 0.08) 0.09 (0.01 – 0.17) 0.12 (0.05 – 0.19) 0.10 (0.06 – 0.15)	0.07 0.16 0.13 0.09	1.66	3 ; 106	.180 ^{NS}	N.S.	5.08	.166 ^{NS}	--
Zoo BADS B - Errores	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	1.07 (0.76 – 1.37) 1.82 (1.07 – 2.58) 2.88 (1.79 – 3.97) 5.69 (4.03 – 7.35)	1.91 1.47 2.12 3.11	29.66	3 ; 106	.000**	M-G > Mod** M-G > Leve** M-G > SSDC** Mod > SSDC**	42.49	.000**	.456
Llave BADS - Punt. Total	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	9.90 (9.26 – 10.54) 8.41 (6.79 – 10.04) 6.12 (4.90 – 7.34) 6.25 (4.26 – 8.24)	2.46 3.16 2.37 3.73	12.73	3 ; 106	.000**	Mod < SSDC** M-G < SSDC**	29.83	.000**	.265
Llave BADS - Patrón de búsqueda	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	2.12 (1.84 – 2.40) 1.88 (1.18 – 2.58) 0.71 (0.27 – 1.14) 0.69 (0.22 – 1.15)	1.11 1.36 0.85 0.87	12.43	3 ; 106	.000**	Mod < SSDC** M-G < SSDC** Mod < Leve * M-G < Leve *	32.06	.000**	.260
Llave BADS Tiempo total	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	0.90 (0.76 – 1.04) 1.83 (1.14 – 2.52) 1.87 (1.01 – 2.73) 1.72 (0.96 – 2.50)	0.54 1.34 1.67 1.45	6.64	3 ; 106	.000**	Leve > SSDC** Mod > SSDC** M-G > SSDC**	15.45	.000**	.158

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.05)

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 26: Análisis de Covarianza. Planificación en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
Zoo BADS A - P. Total	Severidad	62.29	7.87	3 ; 105	.000**	.184
	Covariable: Edad	85.08	10.75	1 ; 105	.001**	.093
Zoo BADS A – Secuencia	Severidad	10.25	2.76	3 ; 105	.046 *	.073
	Covariable: Edad	43.78	11.79	1 ; 105	.001**	.101
Zoo BADS A – Tiempo	Severidad	0.06	0.60	3 ; 105	.624 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	0.10	1.02	1 ; 105	.314 ^{NS}	--
Zoo BADS A – Errores	Severidad	44.45	16.59	3 ; 105	.000**	.322
	Covariable: Edad	5.69	2.12	1 ; 105	.148 ^{NS}	--
Zoo BADS B - P. Total	Severidad	128.41	27.14	3 ; 105	.000**	.437
	Covariable: Edad	2.03	0.43	1 ; 105	.514 ^{NS}	--
Zoo BADS B – Secuencia	Severidad	4.27	3.93	3 ; 105	.000**	.101
	Covariable: Edad	0.00	0.00	1 ; 105	.995 ^{NS}	--
Zoo BADS B – Tiempo	Severidad	0.01	0.78	3 ; 105	.504 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	0.02	1.59	1 ; 105	.210 ^{NS}	--
Zoo BADS B – Errores	Severidad	89.15	28.08	3 ; 105	.000**	.445
	Covariable: Edad	2.01	0.63	1 ; 105	.428 ^{NS}	--
Llave BADS - Punt. Total	Severidad	71.44	9.26	3 ; 105	.000**	.209
	Covariable: Edad	7.94	1.03	1 ; 105	.313 ^{NS}	--
Llave BADS - Patrón de búsqueda	Severidad	10.83	9.33	3 ; 105	.000**	.210
	Covariable: Edad	3.02	2.60	1 ; 105	.110 ^{NS}	--
Llave BADS Tiempo total	Severidad	7.36	6.39	3 ; 105	.000**	.154
	Covariable: Edad	1.09	0.94	1 ; 105	.334 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.1.4. Flexibilidad cognitiva

Para verificar esta hipótesis se van a contrastar las puntuaciones de 8 variables:

- Número total de aciertos en WCST-64;
- Número total de errores en WCST-64;
- Número de respuestas perseverativas en WCST-64;
- Número de errores perseverativos en WCST-64;
- Número de errores no perseverativos en WCST-64;
- Número total de categorías completadas en WCST-64;
- Puntuación número de errores en el test TMT A;
- Puntuación número de errores en el test TMT B;

Siguiendo el esquema de análisis anterior, la Tabla 27 resume los contrastes entre las medias de los dos grupos (DTA vs SSDC) en todas estas variables. La Tabla 28 contiene los resultados de los Anovas y la Tabla 29 sus correspondientes Ancovas.

Puntuación Número total de aciertos (WCST-64). Se ha encontrado una diferencia altamente significativa ($t=-5.24$; $P<.001$) según la cual los casos DTA puntúan menos que los SSDC (Tabla 27) con un tamaño del efecto moderado alto (.205). Incorporando el grado de severidad (Tabla 28, Fig. 16) se mantiene la significación de las diferencias ($F=9.12$; $P<.001$) así como el tamaño del efecto (.207). Los test de pares indican que sujetos SSDC puntúan por encima ($P<.001$) que todos los grupos con DTA independientemente de su nivel de gravedad, sin que entre los niveles existan diferencias. El control de la edad (Tabla 29) mediante Ancova revela un efecto significativo de la misma ($P<.01$) sobre esta VD que sí que tiene alguna consecuencia en el anterior análisis puesto que cuando se le elimina este efecto, la diferencia anterior reduce tanto su significación ($F=3.70$; $P<.05$) como el tamaño de su efecto, parcial, que disminuye hasta un nivel moderado bajo (.096).

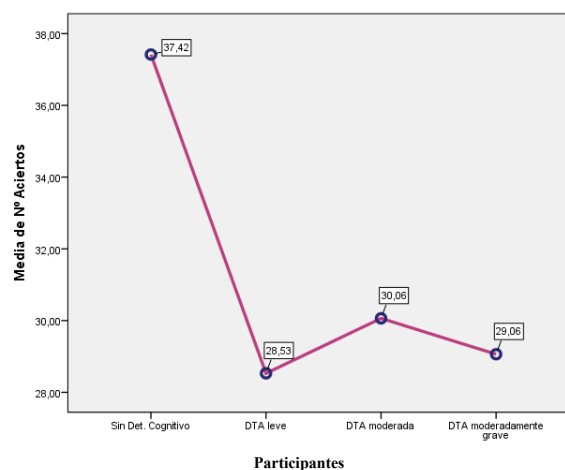


Figura 16: Diagrama de medias. Número de aciertos en WCST-64.

Puntuación Número total de errores (WCST-64). Se ha encontrado (Tabla 27) que los casos con DTA presentan una media significativamente mayor ($t=4.99$; $P<.001$) que los sujetos SSDC con un tamaño del efecto moderado (.189). En la comparación de los casos por el grado de severidad (Tabla 28, Fig. 17) se mantiene la significación de las diferencias ($F=8.25$; $P<.001$) con un tamaño casi idéntico (.191). En los contrastes múltiples por pares, los SSDC tienen siempre una media menor ($P<.05$ y $P<.01$) con respecto a los casos DTA de cualquier nivel. Entre los grupos, no existen diferencias significativas ($P>.05$). El control de la edad (Tabla 29) muestra de nuevo un efecto significativo ($P<.01$) que sí tiene consecuencias en las diferencias del análisis anterior, dado que su control, reduce tanto la significación ($F=3.29$; $P<.05$) como el tamaño de su efecto, con tendencia a ser bajo (.087).

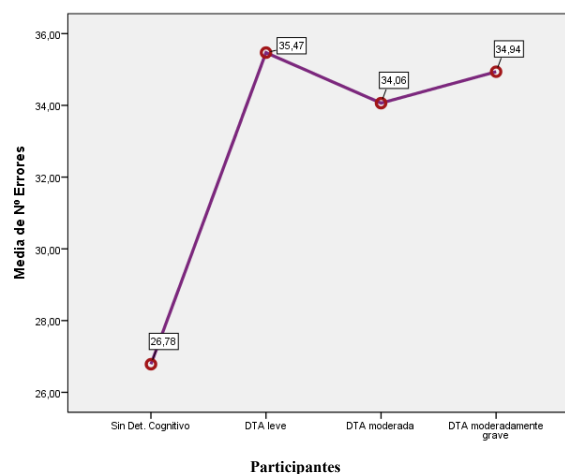


Figura 17: Diagrama de medias. Número de errores en WCST-64.

Puntuación Número de respuestas perseverativas (WCST-64). Los casos DTA tienen una media superior a los sujetos SSDC (Tabla 27) diferencia que alcanza significación estadística ($t=3.24$; $P<.01$) con un tamaño del efecto moderado bajo (.098). Incluyendo el grado de severidad del deterioro (Tabla 28, Fig. 18) se mantiene la significación ($F=4.16$; $P<.01$) y la magnitud del tamaño del efecto (.106).

Los test de pares, indican que solamente habría un par significativo ($P < .05$) según la cual solo los DTA moderados-graves tiene una media superior a los sujetos SSDC. Sin embargo, los resultados del Ancova para el control de la edad indican que ésta tiene un efecto significativo ($P < .05$) (Tabla 29) que ejerce una clara distorsión sobre los resultados anteriores, puesto que al eliminarlo, las diferencias antes comentadas pierden su significación ($P > .05$) por lo que en realidad no habrá diferencias entre los casos SSDC y los DTA.

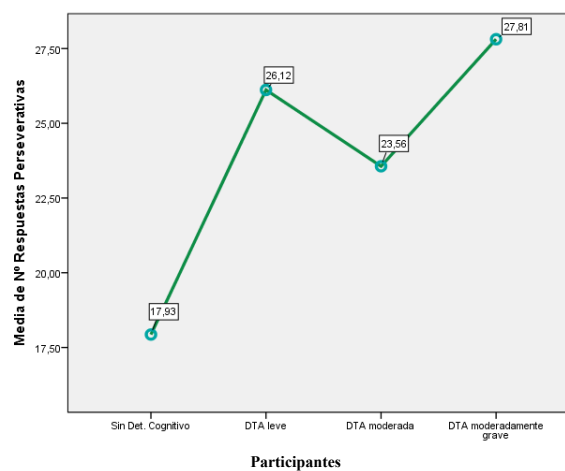


Figura 18: Diagrama de medias. Número de respuestas perseverativas en WCST-64.

Puntuación Número de errores perseverativos (WCST-64). Se ha encontrado que la diferencia entre los sujetos con DTA y los SSDC alcanza significación estadística ($t=3.22$; $P < .01$) tal que la media de DTA es superior (Tabla 27) con un tamaño del efecto moderado bajo (.094). Según el grado de severidad del deterioro (Tabla 28) (Fig. 19) se sostiene la significación ($F=4.32$; $P < .01$) con efecto moderado (.110). Al controlar la edad (Tabla 29), ésta presenta un efecto significativo ($P < .01$) que altera los resultados anteriores que ahora perderían su significación ($P > .05$).

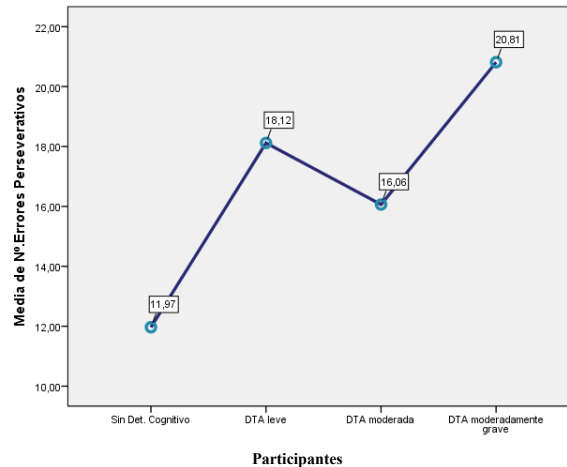


Figura 19: Diagrama de medias. Número de errores perseverativos en WCST-64.

Puntuación Número de errores no perseverativos (WCST-64). En esta variable únicamente se observa una diferencia (Tabla 27) entre los casos con DTA y los SSDC, aunque no se puede considerar como estadísticamente significativa ($P > .05$). Y cuando se analizan las diferencias en función del grado de severidad (Tabla 28) se mantiene la situación de ausencia de significación estadística ($P > .05$). Al controlar la edad (Tabla 29) los resultados indican que ésta no tiene efecto alguno en el análisis anterior ($P > .05$) y por tanto no modifica los resultados previos.

Número total de categorías completadas (WCST-64). Se observan diferencias altamente significativas ($t = -8.08$; $P < .001$) tales que los casos DTA puntúan menos que sujetos SSDC (Tabla 27) con un tamaño del efecto grande (.379). Cuando se contrasta en función del grado de severidad de la DTA (Tabla 28, Fig. 20) se mantiene la significación ($F = 14.34$; $P < .001$) con un tamaño del efecto similar (.394). Los test por pares indican que todos los casos DTA sea cual sea su grado obtienen medias menores que los SSDC ($P < .01$). En el estudio del control de la edad (Tabla 29) ésta tiene efecto significativo sobre la variable medida ($P < .01$) pero éste no modifica la significación anterior ($F = 10.18$; $P < .001$; efecto elevado: .279).

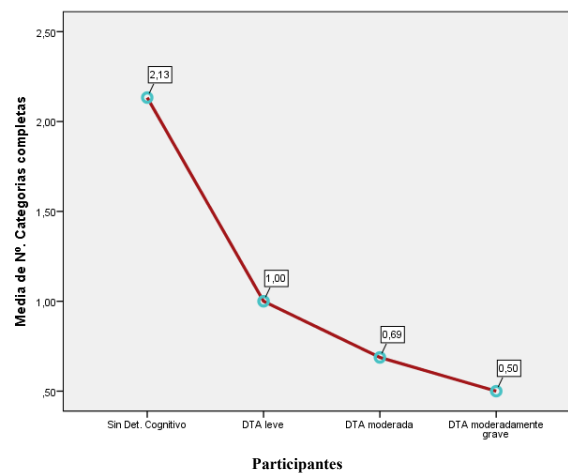


Figura 20: Diagrama de medias. Número de categorías completas en WCST-64.

Puntuación Número de errores en el TMT A. Se han encontrado diferencias que son altamente significativas ($t=4.63$; $P<.001$). Las diferencias revelan que los casos DTA tienen una media más alta que los SSDC (Tabla 27) con un tamaño del efecto moderado (.187). Al realizar el contraste dividiendo los casos DTA en función de su severidad (Tabla 28, Fig. 21) se mantiene la presencia de significación estadística ($F=14.34$; $P<.001$) y el tamaño del efecto es ligeramente superior (.291).

Los test de comparaciones múltiples por pares indican que los casos con DTA moderada y moderada-grave puntúan más que los SSDC ($P<.01$) en tanto que también los casos DTA moderada-grave también puntúan por encima de los DTA leves. Al realizar el control de la edad (Tabla 29) se encuentra que ésta no tiene relación significativa con este test ($P>.05$) y por ello no produce ninguna distorsión, manteniéndose las diferencias antes comentadas ($F=16.12$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto similar a los ya encontrados (.264).

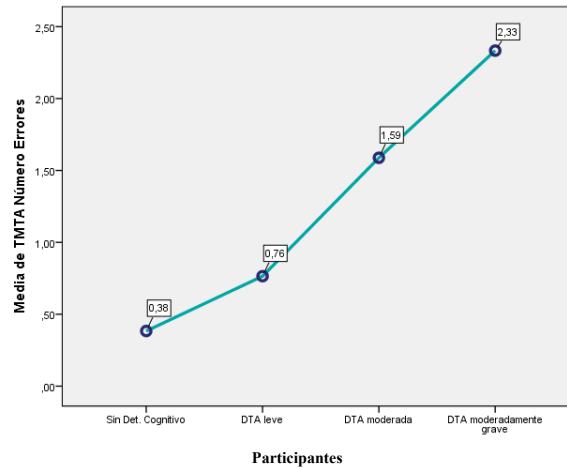


Figura 21: Diagrama de medias. Número de errores TMT-A.

Puntuación Número de errores en el TMT B. Los casos con DTA tienen una media (Tabla 27) significativamente superior ($t=8.58$; $P<.001$) que los SSDC, con un tamaño del efecto muy grande (.440). Al detallar el contraste con el grado de severidad (Tabla 28, Fig. 22) se mantiene la significación ($F=44.53$; $P<.001$) incrementándose el tamaño del efecto de forma notable (.565). Los test post-hoc de pares indican que todos los casos con DTA sea cual sea su grado tienen una media superior ($P<.01$) a los sujetos SSDC, pero que también los DTA moderada y moderada-grave, la tienen superior ($P<.01$) a los DTA leve. El control de la edad (Tabla 29) indica que ésta no tiene efecto ($P>.05$) y no altera las significaciones anteriores ($F=68.37$; $P<.001$ y tamaño del efecto muy grande: .503).

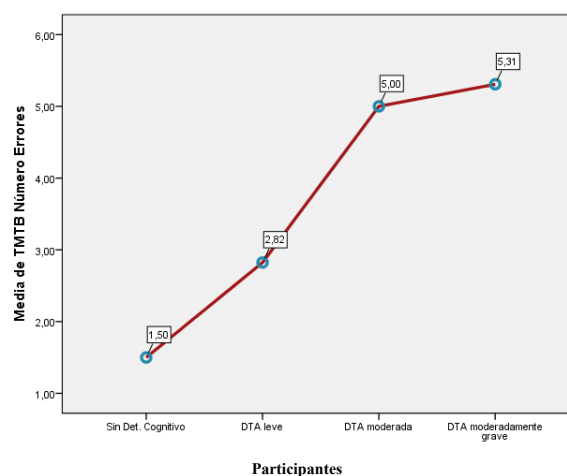


Figura 22: Diagrama de medias. Número de errores TMT-B.

Los resultados obtenidos apoyan parcialmente, solo, la hipótesis planteada.

Tabla 27: Test de diferencia entre 2 medias. Flexibilidad cognitiva en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	gl	P		/Z/	P		
Núm. aciertos WCST-64	DTA	50	29.20 (26.67 – 31.73)	8.81	-5.24	108	.000**	5.11 – 11.32	4.76	.000**	.205
	SSDC	60	37.41 (35.47 – 39.36)	7.54							
Núm. errores WCST-64	DTA	50	34.84 (32.11 – 37.56)	9.48	4.99	108	.000**	4.86 – 11.25	4.51	.000**	.189
	SSDC	60	26.78 (24.88 – 28.68)	7.36							
Resp. Perseverativas WCST-64	DTA	50	25.84 (21.69 – 29.98)	14.42	3.24	108	.002**	3.10 – 12.70	2.93	.003**	.098
	SSDC	60	17.93 (15.42 – 20.45)	9.73							
Errores Perseverativos WCST-64	DTA	50	18.33 (14.97 – 21.68)	11.69	3.22	108	.002**	2.43 – 10.29	2.80	.005**	.094
	SSDC	60	11.97 (9.85 – 14.08)	8.18							
Errores no perseverativos WCST-64	DTA	50	10.69 (8.36 – 13.03)	8.13	1.50	108	.139 ^{NS}	N.S.	0.97	.335 ^{NS}	--
	SSDC	60	8.72 (7.46 – 9.98)	4.88							
Núm. categorías WCST-64	DTA	50	0.73 (0.53 – 0.94)	0.73	-8.08	108	.000**	1.06 – 1.74	6.71	.000**	.379
	SSDC	60	2.13 (1.87 – 2.40)	1.02							
Núm. errores TMT A	DTA	50	1.53 (1.07 – 1.99)	1.61	4.63	108	.000**	0.65 – 1.64	4.52	.000**	.187
	SSDC	60	0.38 (0.20 – 0.57)	0.72							
Núm. errores TMT B	DTA	50	4.30 (3.72 – 4.88)	1.97	8.58	108	.000**	2.15 – 3.45	6.81	.000**	.440
	SSDC	60	1.50 (1.19 – 1.81)	1.20							

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 28: Test de diferencia de medias: Anova. Flexibilidad cognitiva en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	gl	P		Chi ²	P		
Núm. aciertos WCST-64	SSDC	60	37.42 (35.47 – 39.36)	7.54	9.12	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC** Mod < SSDC** M-G < SSDC**	22.92	.000**	.207
	Leve	17	28.53 (23.53 – 33.53)	9.72							
	Mod.	17	30.06 (25.04 – 35.09)	9.43							
	M-G	16	29.06 (25.03 – 33.09)	7.57							
Núm. errores WCST-64	SSDC	60	26.78 (24.88 – 28.68)	7.36	8.25	3 ; 106	.000**	Leve > SSDC** Mod > SSDC * M-G > SSDC**	20.98	.000**	.191
	Leve	17	35.47 (30.48 – 40.47)	9.72							
	Mod.	17	34.06 (28.02 – 40.11)	11.35							
	M-G	16	34.94 (30.91 – 38.97)	5.57							
Resp. Perseverativas WCST-64	SSDC	60	17.93 (15.42 – 20.45)	9.73	4.16	3 ; 106	.008**	M-G > SSDC *	8.95	.030 *	.106
	Leve	17	26.12 (18.77 – 33.46)	14.28							
	Mod.	17	23.56 (16.85 – 30.27)	12.59							
	M-G	16	27.81 (18.90 – 36.73)	16.73							
Errores Perseverativos WCST-64	SSDC	60	11.97 (9.85 – 14.08)	8.18	4.32	3 ; 106	.007**	M-G > SSDC *	9.07	.028 *	.110
	Leve	17	18.12 (12.12 – 24.11)	11.66							
	Mod.	17	16.06 (10.24 – 21.88)	10.93							
	M-G	16	20.81 (14.06 – 27.56)	12.67							
Errores no perseverativos WCST-64	SSDC	60	8.72 (7.46 – 9.98)	4.88	1.07	3 ; 106	.366 ^{NS}	N.S.	3.01	.391 ^{NS}	--
	Leve	17	10.18 (5.43 – 14.92)	9.23							
	Mod.	17	11.87 (7.94 – 15.80)	7.37							
	M-G	16	10.06 (5.80 – 14.33)	8.00							
Núm. categorías WCST-64	SSDC	60	2.13 (1.87 – 2.40)	1.02	22.77	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC** Mod < SSDC** M-G < SSDC**	47.10	.000**	.394
	Leve	17	1.00 (0.52 – 1.48)	0.94							
	Mod.	17	0.69 (0.37 – 1.01)	0.60							
	M-G	16	0.50 (0.22 – 0.78)	0.52							
Núm. errores TMT A	SSDC	60	0.38 (0.20 – 0.57)	0.72	14.34	3 ; 106	.000**	Mod > SSDC** M-G > SSDC** M-G > Leve**	29.02	.000**	.291
	Leve	17	0.76 (0.27 – 1.26)	0.97							
	Mod.	17	1.59 (0.64 – 2.53)	1.84							
	M-G	16	2.33 (1.45 – 3.21)	1.59							
Núm. errores TMT B	SSDC	60	1.50 (1.20 – 1.81)	1.20	44.53	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC** Mod < SSDC** M-G < SSDC** Leve < Mod** Leve < M-G**	55.88	.000**	.565
	Leve	17	2.82 (2.01 – 3.64)	1.59							
	Mod.	17	5.00 (4.19 – 5.81)	1.58							
	M-G	16	5.30 (4.22 – 6.39)	1.80							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 29: Análisis de Covarianza. Flexibilidad cognitiva en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
Núm. aciertos WCST-64	Severidad	231.74	3.70	3 ; 105	.014 *	.096
	Covariable: Edad	541.24	8.64	1 ; 105	.004**	.077
Núm. errores WCST-64	Severidad	220.09	3.29	3 ; 105	.024 *	.087
	Covariable: Edad	531.754	7.94	1 ; 105	.006**	.071
Resp. Perseverativas WCST-64	Severidad	210.86	1.51	3 ; 105	.217 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	888.15	6.35	1 ; 105	.013 *	.058
Errores Perseverativos WCST-64	Severidad	138.59	1.54	3 ; 105	.209 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	943.60	10.46	1 ; 105	.002**	.091
Errores no perseverativos WCST-64	Severidad	34.78	0.80	3 ; 105	.498 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	1.66	0.04	1 ; 105	.846 ^{NS}	--
Núm. categorías WCST-64	Severidad	10.18	13.44	3 ; 105	.000**	.279
	Covariable: Edad	5.63	7.43	1 ; 105	.008**	.067
Núm. errores TMT A	Severidad	16.12	12.46	3 ; 105	.000**	.264
	Covariable: Edad	0.08	0.06	1 ; 105	.805 ^{NS}	--
Núm. errores TMT B	Severidad	68.37	34.44	3 ; 105	.000**	.503
	Covariable: Edad	1.74	0.88	1 ; 105	.351 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.1.5. Memoria de trabajo

Esta hipótesis se comprueba con la información de 4 variables:

- Número total de dígitos en orden directo en el test Span (WAIS-III);
- Número total de dígitos en orden inverso en el test Span (WAIS-III);
- Número total de dígitos en el test Span (WAIS-III);
- Número de fallos para mantener la actitud en WCST-64.

Puntuación número total de dígitos en orden directo (WAIS-III). Los sujetos con DTA puntúan menos que los SSDC de forma significativa ($t=-6.02$; $P<.001$) con un tamaño del efecto moderado (.252) (Tabla 30). Según el grado de severidad (Tabla 31, Fig. 23) se mantiene la significación ($F=14.53$; $P<.001$) y el tamaño del efecto aunque algo mayor (.291). En los contrastes por pares, se comprueba que todas las diferencias significativas ($P<.01$) se dan entre los sujetos SSDC con la media más elevada y los sujetos con DTA sea cual sea su severidad, mientras que entre ellos no hay significación ($P>.05$). El Ancova (Tabla 32) revela un efecto significativo de la edad ($P<.05$), aunque las diferencias se mantienen tanto en su significación ($F=17.26$; $P<.001$) como en el tamaño de su efecto aunque éste se reduzca algo (.206).

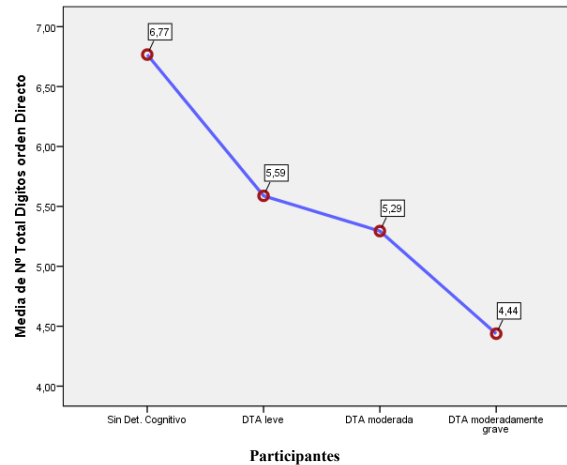


Figura 23: Diagrama de medias. Dígitos en orden directo WAIS-III.

Puntuación número total de dígitos en orden inverso (WAIS-III). Surge una diferencia altamente significativa entre los grupos ($t=-4.17$; $P<.001$) por la cual los casos con DTA tienen puntuaciones inferiores que los SSDC (Tabla 30) con un tamaño del efecto moderado (.165). Analizando según el nivel de severidad (Tabla 31, Fig. 24) se mantiene la significación ($F=9.35$; $P<.001$) con un tamaño del efecto algo superior (.209). Los test a posteriori por pares indican que solo los casos con DTA moderado y moderadamente grave tienen una media menor que los SSDC. Al controlar la influencia de la edad (Tabla 32) ésta no ejerce significación ($P>.05$) por lo que no modifica apenas el análisis anterior ($F=6.23$; $P<.001$; tamaño del efecto moderado: .151).

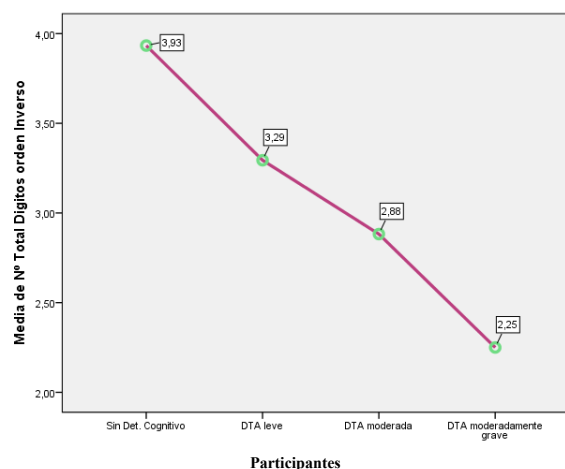


Figura 24: Diagrama de medias. Dígitos en orden inverso WAIS-III.

Puntuación número total de dígitos (WAIS-III). Se observan diferencias significativas, de forma que los casos DTA tienen una media menor que los participantes del grupo de comparación (Tabla 30) siendo la diferencia altamente significativa ($t=-6.59$; $P<.001$) con un tamaño del efecto moderado alto (.286). Separando los casos por su grado de severidad (Tabla 31, Fig. 25) se mantiene la significación ($F=18.46$; $P<.001$) y se incrementa el efecto hasta un nivel casi elevado (.343). Los test múltiples entre pares indican que todos los casos DTA sea cual sea su grado puntúan por debajo ($P<.01$) que los sujetos SSDC y además que los DTA moderadamente grave también puntúan menos que los DTA leve ($P<.05$). En el análisis destinado a controlar la edad (Tabla 32) aunque ésta tiene un efecto significativo ($P<.05$) con la variable medida, este efecto no altera los resultados anteriores que se mantienen similares ($F=51.90$; $P<.001$) aunque reduce el tamaño del efecto hasta un nivel moderado (.256).

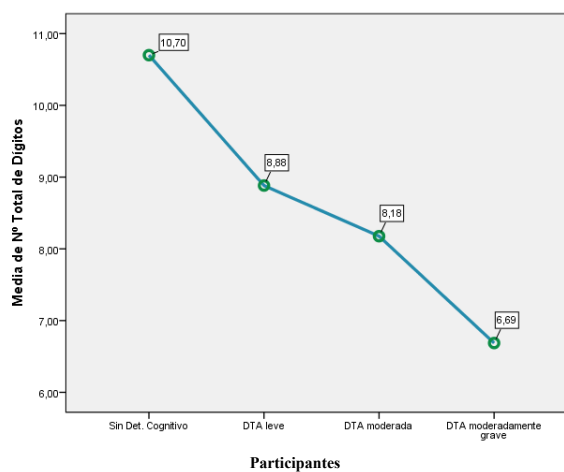


Figura 25: Diagrama de medias. Dígitos totales WAIS-III.

Puntuación Número de fallos para mantener la actitud del WCST-64. No existen diferencias significativas ($P>.05$) entre los grupos, ni efecto alguno (Tablas 30, 31 y 32).

Estos resultados, de modo general, confirman la hipótesis; aunque no en todas las variables.

Tabla 30: Test de diferencia entre 2 medias. Memoria de trabajo en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	gl	P		/Z/	P		
Dígitos Directo WAIS III	DTA	50	5.12 (4.76 – 5.48)	1.27	-6.02	108	.000**	1.10 – 2.19	5.35	.000**	.252
	SSDC	60	6.77 (6.37 – 7.17)	1.54							
Dígitos Inverso WAIS III	DTA	50	2.82 (2.51 – 3.13)	1.10	-4.17	108	.000**	0.64 – 1.59	4.26	.000**	.165
	SSDC	60	3.93 (3.58 – 4.29)	1.38							
Total Dígitos WAIS III	DTA	50	7.94 (7.39 – 8.49)	1.94	-6.59	108	.000**	1.93 – 3.59	5.70	.003**	.286
	SSDC	60	10.70 (10.09 – 11.31)	2.37							
Núm. Fallos WCST-64	DTA	50	1.00 (0.66 – 1.34)	1.17	1.92	108	.059 ^{NS}	N.S.	1.23	.218 ^{NS}	--
	SSDC	60	0.63 (0.45 – 0.82)	0.71							

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 31: Test de diferencia de medias: Anova. Memoria de trabajo en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	gl	P		Chi ²	P		
Dígitos Directo WAIS III	SSDC	60	6.77 (6.37 – 7.17)	1.54	14.53	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC** Mod < SSDC** M-G < SSDC**	32.36	.000**	.291
	Leve	17	5.59 (4.88 – 6.29)	1.37							
	Mod.	17	5.29 (4.82 – 5.77)	0.92							
	M-G	16	4.44 (3.76 – 5.11)	1.26							
Dígitos Inverso WAIS III	SSDC	60	3.93 (3.58 – 4.29)	1.38	9.35	3 ; 106	.000**	Mod < SSDC** M-G < SSDC**	23.09	.000**	.209
	Leve	17	3.29 (2.67 – 3.92)	1.21							
	Mod.	17	2.88 (2.44 – 3.32)	0.86							
	M-G	16	2.25 (1.72 – 2.78)	1.00							
Total Dígitos WAIS III	SSDC	60	10.70 (10.09 – 11.31)	2.37	18.46	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC** Mod < SSDC** M-G < SSDC** M-G < Leve *	37.68	.000**	.343
	Leve	17	8.88 (7.95 – 9.86)	1.90							
	Mod.	17	8.18 (7.49 – 8.86)	1.33							
	M-G	16	6.69 (5.64 – 7.73)	1.95							
Núm. Fallos WCST-64	SSDC	60	0.63 (0.45 – 0.82)	0.71	1.51	3 ; 106	.215 ^{NS}	N.S.	3.31	.346 ^{NS}	--
	Leve	17	1.00 (0.37 – 1.63)	1.22							
	Mod.	17	0.88 (0.17 – 1.57)	1.31							
	M-G	16	1.12 (0.58 – 1.67)	1.02							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 32: Análisis de Covarianza. Memoria de trabajo en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	gl	P	Eta ² parcial
Dígitos Directo WAIS III	Severidad	17.26	9.08	3 ; 105	.000**	.206
	Covariable: Edad	8.75	4.61	1 ; 105	.034*	.042
Dígitos Inverso WAIS III	Severidad	9.40	6.23	3 ; 105	.001**	.151
	Covariable: Edad	2.44	2.44	1 ; 105	.122 ^{NS}	--
Total Dígitos WAIS III	Severidad	51.90	12.04	3 ; 105	.000**	.256
	Covariable: Edad	23.77	5.52	1 ; 105	.021*	.050
Núm. Fallos WCST-64	Severidad	2.03	2.27	3 ; 105	.085 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	2.10	2.35	1 ; 105	.129 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.1.6. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia

Para someter a prueba esta hipótesis disponemos de la información de 4 variables:

- Puntuación en el subtest Instrucciones conflictivas del FAB;
- Puntuación en el subtest Control Inhibitorio del FAB;
- Puntuación en la condición Palabra-Color del STROOP;
- Puntuación en la condición Interferencia del STROOP;

Puntuación en el subtest Instrucciones conflictivas (FAB). Se ha encontrado (Tabla 33) que los casos con DTA presentan una media significativamente menor ($t=-7.52$; $P<.001$) que los sujetos SSDC con un tamaño del efecto grande (.361). En la comparación de los casos por el grado de severidad (Tabla 34, Fig. 26) se mantiene la significación de las diferencias ($F=29.30$; $P<.001$) con un tamaño que se incrementa llegando ya a ser muy grande (.453). En los contrastes múltiples por pares, se detectan que los casos con DTA de cualquier nivel tienen siempre una media menor ($P <.01$) con respecto a los SSDC. Además los casos con DTA moderadamente-grave también tiene una media menor que los casos DTA leve ($P<.01$). El control de la edad (Tabla 35) muestra que ésta no tiene significación ($P>.05$) y no afecta al anterior análisis manteniendo la significación ($F=21.72$; $P<.001$) aunque reduce al tamaño del efecto que aún es grande (.383).

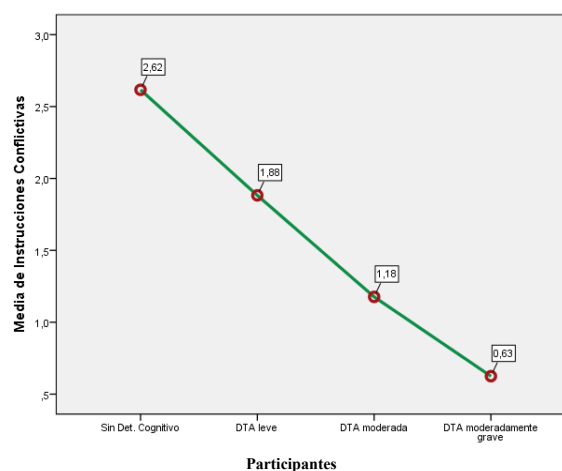


Figura 26: Diagrama de medias. FAB instrucciones conflictivas.

Puntuación en el subtest Control Inhibitorio (FAB). Como en el anterior, los casos DTA tienen una media inferior a los sujetos SSDC (Tabla 33), diferencia que alcanza significación estadística ($t=-8.37$; $P<.001$) con un tamaño del efecto grande (.393). Incluyendo el grado de severidad del deterioro (Tabla 34, Fig. 27) se mantiene la significación ($F=36.90$; $P<.001$) y la magnitud del tamaño del efecto de nuevo se incrementa sensiblemente (.511). Los test de pares, indican que los casos DTA de cualquier nivel tienen siempre una media menor ($P<.01$) con respecto a los SSDC. Así, los DTA moderado y moderadamente-grave tienen una media menor ($P<.01$) que los casos DTA leves.

Los resultados del Ancova para el control de la edad (Tabla 35) muestran que ésta no tiene un efecto significativo ($P>.05$), no alterando los resultados ($F=17.33$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto que se mantiene muy grande (.445).

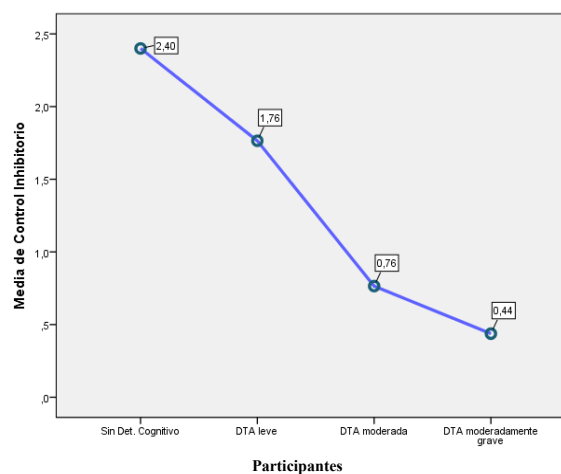


Figura 27: Diagrama de medias. FAB control inhibitorio.

Puntuación en la condición Palabra-Color (STROOP). Una vez más los sujetos DTA tienen una media (Tabla 33) que es significativamente menor ($t=-6.90$; $P<.001$) que las media de los SSDC, con un tamaño del efecto elevado (.308).

Analizando según el grado de Severidad (Tabla 34, Fig. 28) se siguen encontrando diferencias significativas ($F=21.94$; $P<.001$) con un tamaño del efecto algo superior al ya indicado (.385).

Los test a posteriori señalan que las medias de todos los casos con DTA en cualquier nivel es inferior ($P<.01$) a los SSDC; y además que los DTA moderadamente-grave tienen una media menor ($P<.01$) tanto con los DTA leve como incluso con los DTA moderada. Al controlar la edad (Tabla 35) se comprueba que ésta no tiene efecto alguno ($P>.05$) y que por ello no modifica los resultados anteriores ($F=19.56$; $P<.001$) con un tamaño del efecto que sigue siendo elevado (.361).

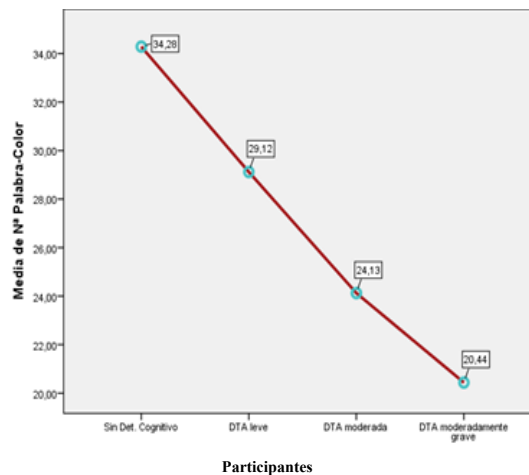


Figura 28: Diagrama de medias. STROOP palabra-color.

Puntuación en la condición Interferencia (STROOP). Se observa que ni al comparar las medias en dos grupos (Tabla 33) ni en los grupos según el grado de DTA (Tabla 34), aparecen diferencias que se puedan considerar como significativas ($P>.05$). Al controlar la edad (Tabla 35) aunque se aprecia efecto ($P<.05$) de ésta, no altera los resultados anteriores que mantienen su falta de significación ($P>.05$).

En general, estos resultados apoyan la hipótesis.

Tabla 33: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	gl	P		/Z/	P		
FAB – Instrucciones conflictivas	DTA	50	1.24 (0.92 – 1.56)	1.12	-7.52	108	.000**	1.01 – 1.74	6.22	.000**	.361
	SSDC	60	2.62 (2.43 – 2.80)	0.71							
FAB – Control Inhibitorio	DTA	50	1.00 (0.72 – 1.28)	0.99	-8.37	108	.000**	1.07 – 1.73	6.49	.000**	.393
	SSDC	60	2.40 (2.20 – 2.60)	0.76							
STROOP – Palabra-color	DTA	50	24.65 (22.52 – 26.78)	7.40	-6.90	108	.000**	6.86 – 12.40	6.26	.003**	.308
	SSDC	60	34.28 (32.44 – 36.12)	7.12							
STROOP – Interferencia	DTA	50	2.33 (0.41 – 4.26)	6.70	1.19	108	.235 ^{NS}	N.S.	0.98	.328 ^{NS}	--
	SSDC	60	0.67 (-1.29 – 2.64)	7.61							

Tabla 34: Test de diferencia de medias: Anova. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	Gl	P		Chi ²	P		
FAB – Instrucciones conflictivas	SSDC	60	2.62 (2.43 – 2.80)	29.30	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC * Mod < SSDC** M-G < SSDC** M-G < Leve**	45.81	.000**	.453	
	Leve	17	1.88 (1.41 – 2.36)								0.93
	Mod.	17	1.18 (0.57 – 1.79)								1.18
	M-G	16	0.63 (0.15 – 1.10)								0.88
FAB – Control Inhibitorio	SSDC	60	2.40 (2.20 – 2.60)	36.90	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC** Mod < SSDC** M-G < SSDC** Leve < Mod** Leve < M-G**	53.21	.000**	.511	
	Leve	17	1.76 (1.27 – 2.26)								0.97
	Mod.	17	0.76 (0.34 – 1.19)								0.83
	M-G	16	0.44 (0.10 – 0.77)								0.63
STROOP – Palabra-color	SSDC	60	34.28 (32.44 – 36.12)	21.94	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC * Mod < SSDC** M-G < SSDC** M-G < Leve**	49.38	.000**	.385	
	Leve	17	29.12 (26.21 – 32.02)								5.66
	Mod.	17	24.12 (19.12 – 29.13)								9.39
	M-G	16	20.44 (18.69 – 22.19)								3.29
STROOP – Interferencia	SSDC	60	0.67 (-1.29 – 2.64)	0.61	3 ; 106	.610 ^{NS}	N.S.	2.63	.452 ^{NS}	--	
	Leve	17	1.70 (-2.27 – 5.68)								7.73
	Mod.	17	2.05 (-2.33 – 6.44)								8.24
	M-G	16	3.29 (1.53 – 5.04)								3.30

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 35: Análisis de Covarianza. Capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
FAB – Instrucciones conflictivas	Severidad	15.81	21.72	3 ; 105	.000**	.383
	Covariable: Edad	1.75	2.41	1 ; 105	.124 ^{NS}	--
FAB – Control Inhibitorio	Severidad	17.33	28.08	3 ; 105	.000**	.445
	Covariable: Edad	1.64	2.65	1 ; 105	.106 ^{NS}	--
STROOP – Palabra-color	Severidad	935.17	19.56	3 ; 105	.000**	.361
	Covariable: Edad	19.91	0.42	1 ; 105	.520 ^{NS}	--
STROOP – Interferencia	Severidad	11.41	0.22	3 ; 105	.880 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	261.79	5.14	1 ; 105	.025*	.047

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.1.7. Fluencia verbal

Esta hipótesis se somete a prueba a partir de los datos de 3 variables:

- Puntuación en el subtest Fluencia léxica del FAB;
- Puntuación en el subtest Fluencia semántica del CAMCOG;
- Puntuación en el Test de Fluencia de acciones.

Puntuación en el subtest de Fluencia Léxica (FAB). Se ha encontrado una diferencia altamente significativa ($t=-8.2364$; $P<.001$) tal que los casos con DTA puntúan menos que los SSDC (Tabla 36) con un tamaño del efecto moderado elevado (.393). Al analizar en función del grado de severidad (Tabla 37) se mantiene la significación de las diferencias ($F=35.73$; $P<.001$) y el tamaño del efecto se incrementa muy notablemente para llegar al grado de muy elevado (.503). Los test entre pares indican que los casos con DTA puntúan menos ($P<.001$) con independencia de su nivel de gravedad, que los SSDC (Fig. 29). Así mismo se observa que los casos con DTA moderada-grave también tienen una media menor ($P<.01$) que los casos con DTA tanto leve como moderada. El control de la edad mediante Ancova (Tabla 38) revela que no hay efecto significativo de ella ($P>.05$) sobre esta VD de modo que no afecta al anterior análisis que mantiene la significación ($F=17.13$; $P<.001$) y el tamaño del efecto (.454).

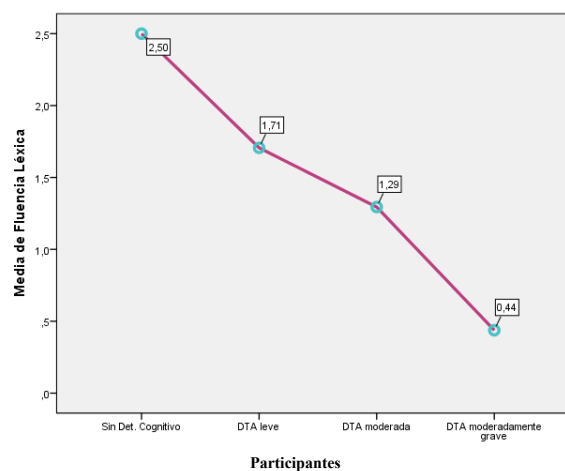


Figura 29: Diagrama de medias. FAB fluencia léxica.

Puntuación en el subtest de Fluencia Semántica (CAMCOG). Se ha encontrado (Tabla 36) que los casos con DTA presentan una media significativamente mayor ($t=-10.98$; $P<.001$) que los SSDC con un tamaño del efecto muy grande (.528). En la comparación de los casos por el grado de severidad (Tabla 37) se mantiene la significación de las diferencias ($F=43.30$; $P<.001$) con un tamaño del efecto incluso algo más elevado (.551). En los contrastes múltiples por pares, se detecta que los casos con DTA de los tres niveles tiene una media menor ($P <.01$) con respecto a los SSDC (Fig. 30).

El control de la edad (Tabla 38) muestra un efecto significativo de ésta ($P<.01$) pero sin consecuencias en el análisis anterior ya que tras el control, la diferencia mantiene tanto su significación ($F=27.49$; $P<.001$) como el tamaño de su efecto aunque con cierta disminución (.440).

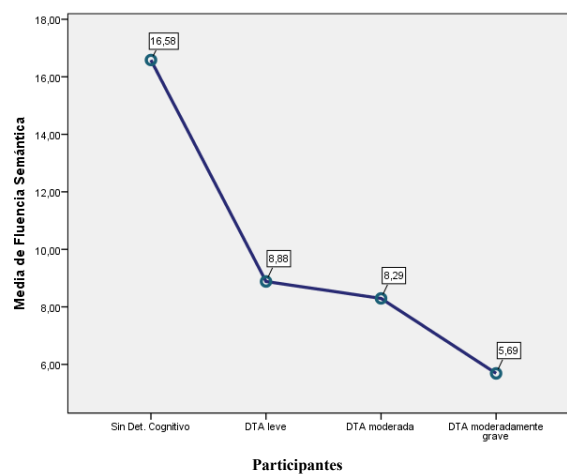


Figura 30: Diagrama de medias. CAMCOG fluencia semántica.

Puntuación en el Test de Fluencia de Acciones. Los resultados obtenidos muestran que los pacientes con DTA alcanzan una media muy inferior a los SSDC (Tabla 36) diferencia que resulta tener significación estadística ($t=-9.73$; $P<.001$) con un tamaño del efecto muy elevado (.443).

Incluyendo el grado de severidad en el análisis del deterioro (Tabla 37) se mantiene la significación ($F=32.84$; $P<.001$) y la magnitud del tamaño del efecto (.482) similar. Los test múltiples de pares, indican que todos los pacientes con DTA con independencia del grado de severidad tienen una media menor que los SSDC (Fig. 31). Los resultados del Ancova para el control de la edad (Tabla 38) indican que ésta tiene un efecto significativo ($P<.01$) pero que no altera demasiado los resultados anteriores puesto que al eliminarlo, las diferencias mantienen su significación ($F=21.18$; $P<.001$) aunque se reduce algo el tamaño del efecto (.377).

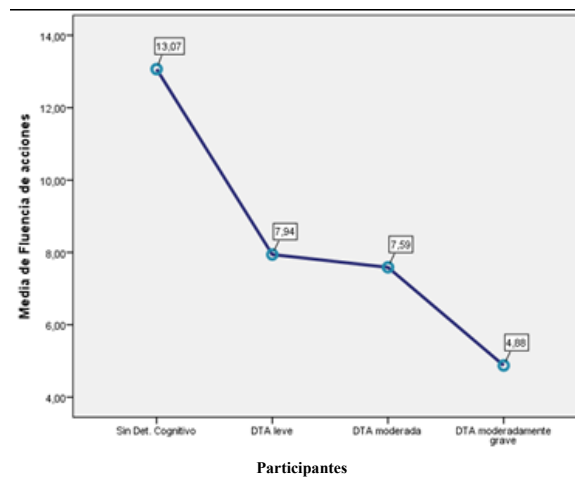


Figura 31: Diagrama de medias. Fluencia de acciones.

En general, los resultados apoyan la hipótesis planteada.

Tabla 36: Test de diferencia de medias. Fluencia verbal en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R^2
				T	Gl	P		/Z/	P	
FAB – Fluencia Léxica	DTA 50 SSDC 60	1.16 (0.89 – 1.43) 2.50 (2.31 – 2.69)	0.96 0.72	-8.36	108	.000**	1.02 – 1.66	6.54	.000**	.393
CAMCOG – Fluencia semántica	DTA 50 SSDC 60	7.66 (6.74 – 8.58) 16.58 (15.31 – 17.86)	3.23 4.93	-10.98	108	.000**	7.31 – 10.53	7.97	.000**	.528
Fluencia de acciones	DTA 50 SSDC 60	6.84 (6.17 – 7.51) 13.07 (11.97 – 14.16)	2.36 4.23	-9.73	108	.000**	4.96 – 7.50	7.66	.000**	.443

** = Altamente significativo al 1% ($P<.01$)

Tabla 37: Test de diferencia de medias: Anova. Fluencia verbal en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	Gl	P		Chi ²	P	
FAB – Fluencia Léxica	SSDC	60	2.50 (2.31 – 2.69)	0.72	35.73	3 ; 106	.000**	52.51	.000**	.503
	Leve	17	1.71 (1.20 – 2.21)	0.99						
	Mod.	17	1.29 (0.86 – 1.73)	0.85						
	M-G	16	0.44 (0.16 – 0.71)	0.51						
CAMCOG – Fluencia semántica	SSDC	60	16.58 (15.31 – 17.86)	4.93	43.30	3 ; 106	.000**	66.76	.000**	.551
	Leve	17	8.88 (7.05 – 10.72)	3.57						
	Mod.	17	8.29 (6.89 – 9.70)	2.73						
	M-G	16	5.69 – 7.02)	2.50						
Fluencia de acciones	SSDC	60	13.07 (11.97 – 14.16)	4.23	32.84	3 ; 106	.000**	64.51	.000**	.482
	Leve	17	7.94 (6.91 – 8.98)	2.01						
	Mod.	17	7.59 (6.48 – 8.69)	2.15						
	M-G	16	4.88 (3.99 – 5.76)	1.67						

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 38: Análisis de Covarianza. Fluencia verbal en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
FAB – Fluencia Léxica	Severidad	17.13	29.05	3 ; 105	.000**	.454
	Covariable: Edad	0.07	0.11	1 ; 105	.739 ^{NS}	--
CAMCOG – Fluencia semántica	Severidad	434.16	27.49	3 ; 105	.000**	.440
	Covariable: Edad	190.70	12.07	1 ; 105	.001**	.103
Fluencia de acciones	Severidad	232.96	21.18	3 ; 105	.000**	.377
	Covariable: Edad	81.90	7.45	1 ; 105	.007**	.066

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.1.8. Razonamiento y abstracción

Esta hipótesis se comprueba con la información de otras 3 variables:

- Puntuación total en el subtest de Semejanzas (FAB);
- Puntuación en el subtest de Semejanzas (WAIS-III);
- Puntuación Número de respuestas a nivel conceptual (WCST-64).

Puntuación total en el subtest de Semejanzas (FAB). Se observa (Tabla 39) que los sujetos con DTA puntúan menos que los SSDC de forma significativa ($t=-7.62$; $P<.001$) con un tamaño del efecto grande (.383). Al comparar a los casos según el grado de severidad (Tabla 40, Fig. 32) se mantiene la significación de las diferencias ($F=35.19$; $P<.001$) con un notable incremento del tamaño del efecto (.499).

En los contrastes por pares, se comprueba que hay diferencias significativas ($P < .01$) porque los sujetos con DTA sea cual sea su severidad, puntúan menos que los SSDC; y así mismo los casos con DTA moderada-grave también tienen una media inferior que los DTA leves y moderados ($P < .01$). El Ancova (Tabla 41) revela que no hay efecto significativo de la edad ($P > .05$) sobre esta VD por lo que no tiene consecuencias sobre el anterior análisis y por ello las diferencias se mantienen tanto en su significación ($F = 26.22$; $P < .001$) como en su tamaño de su efecto aunque se reduce ligeramente (.428).

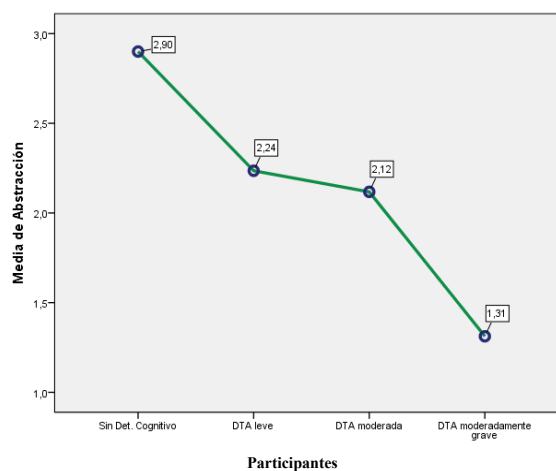


Figura 32: Diagrama de medias. FAB semejanzas (abstracción).

Puntuación en el subtest de Semejanzas (WAIS-III). Existe una diferencia altamente significativa ($t = -10.15$; $P < .001$) ya que los casos con DTA tienen puntuaciones inferiores que los SSDC (Tabla 39) con un tamaño del efecto muy grande (.488). Al incorporar el nivel de severidad (Tabla 40) se mantiene la significación ($F = 53.13$; $P < .001$) con un tamaño del efecto que se incrementa (.601). Los test de pares indican que los casos con DTA de cualquier nivel tienen valores menores que los sujetos SSDC ($P < .01$) así como que los casos DTA moderada-grave tienen una media menor que los pacientes con DTA leves o moderados ($P < .01$) (Fig. 33). La edad (Tabla 41) no modifica el análisis anterior ($F = 39.35$; $P < .001$; tamaño del efecto moderado: .529).

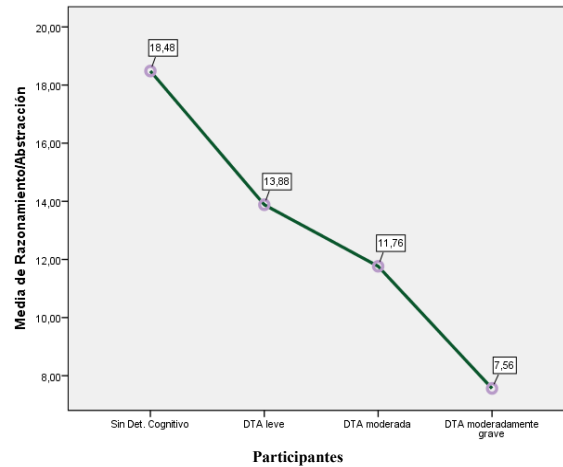


Figura 33: Diagrama de medias. WAIS-III Semejanzas.

Puntuación número de respuestas a nivel conceptual (WAIS-III). No se encontraron diferencias significativas ($P > .05$; Tabla 39) entre los dos grupos; pero separando los casos por su grado de severidad (Tabla 40, Fig. 34) sí que aparece significación estadística ($F=6.00$; $P < .01$) aunque con un tamaño del efecto solo moderado (.146). Los test entre pares indican que los sujetos SSDC y los DTA leves tienen puntuaciones menores que los DTA moderada-grave ($P < .05$ y $P < .01$) y además que los sujetos DTA leve también tienen una media menor que los DTA moderada ($P < .05$). En el análisis de la edad (Tabla 41) ésta no tiene un efecto significativo ($P > .05$) sobre la variable, y por ello no altera los resultados anteriores que se mantienen similares ($F=7.15$; $P < .001$; tamaño del efecto: .151).

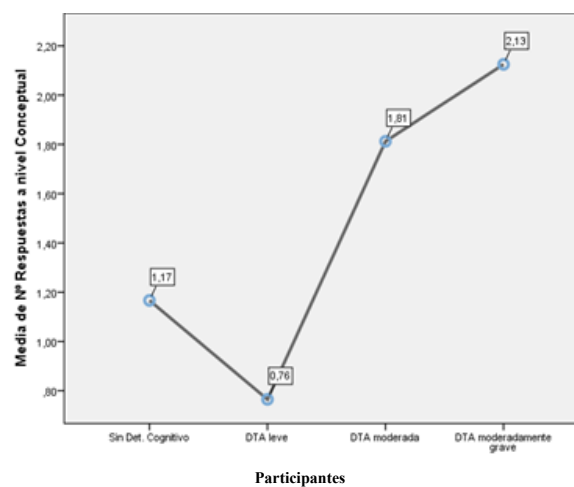


Figura 34: Diagrama de medias. Respuestas conceptuales WCST-64.

Estos resultados, en general, confirman la hipótesis planteada.

Tabla 39: Test de diferencia entre 2 medias. Razonamiento y abstracción en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	Gl	P		/Z/	P		
FAB – Semejanzas	DTA	50	1.90 (1.65 – 2.15)	0.89	-7.62	108	.000**	0.74 – 1.26	6.92	.000**	.383
	SSDC	60	2.90 – 2.82 – 2.98)	0.30							
WAIS III – Semejanzas	DTA	50	11.14 (10.00 – 12.28)	4.01	-10.15	108	.000**	5.91 – 8.78	7.56	.000**	.488
	SSDC	60	18.48 (17.56 – 19.41)	3.58							
Nº Resp. Conceptual WCST-64	DTA	50	1.55 (1.18 – 1.93)	1.31	1.76	108	.082 ^{NS}	N.S.	1.46	.144 ^{NS}	--
	SSDC	60	1.17 (0.91 – 1.42)	0.98							

N.S. = NO significativo (P>.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 40: Test de diferencia de medias: Anova. Razonamiento y abstracción en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	gl	P		Chi ²	P	
FAB – Semejanzas	SSDC	60	2.90 (2.82 – 2.98)	0.30	35.19	3 ; 106	.000**	54.61	.000**	.499
	Leve	17	2.24 (1.81 – 2.66)	0.83						
	Mod.	17	2.12 (1.81 – 2.43)	0.60						
	M-G	16	1.31 (0.81 – 1.82)	0.95						
WAIS III – Semejanzas	SSDC	60	18.48 (17.56 – 19.41)	3.58	53.13	3 ; 106	.000**	65.30	.000**	.601
	Leve	17	13.88 (12.46 – 15.30)	2.76						
	Mod.	17	11.76 (10.33 – 12.20)	2.80						
	M-G	16	7.56 (5.61 – 9.52)	3.67						
Nº Resp. Conceptual WCST-64	SSDC	60	1.17 (0.91 – 1.42)	0.98	6.00	3 ; 106	.001**	14.63	.000**	.146
	Leve	17	0.76 (0.34 – 1.19)	0.83						
	Mod.	17	1.81 (1.01 – 2.62)	1.52						
	M-G	16	2.12 (1.51 – 2.74)	1.15						

*= Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 41: Análisis de Covarianza. Razonamiento y abstracción en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
FAB – Semejanzas	Severidad	8.64	26.22	3 ; 105	.000**	.428
	Covariable: Edad	1.05	3.17	1 ; 105	.078 ^{NS}	--
WAIS III – Semejanzas	Severidad	426.96	39.35	3 ; 105	.000**	.529
	Covariable: Edad	64.40	5.93	1 ; 105	.017*	.053
Nº Resp. Conceptual WCST-64	Severidad	7.15	6.15	3 ; 105	.001**	.151
	Covariable: Edad	0.59	0.51	1 ; 105	.478 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.1.9. Velocidad de procesamiento

Para someter a verificación esta hipótesis se utilizan los datos de 7 variables:

- Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del TMT A;
- Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del TMT B;

- Tiempo total (seg.) empleado en la ejecución del Test de Zoo A;
- Tiempo total (seg.) empleado en la ejecución del Test de Zoo B;
- Tiempo (seg.) empleado en la ejecución del Test de la Llave;
- Puntuación Número de estímulos “palabra” (STROOP);
- Puntuación Número de estímulos “color” (STROOP);

Tiempo empleado en la ejecución del TMT-A. La media del tiempo de ejecución de los casos DTA es superior (Tabla 42) a la media de los SSDC (Fig. 35), siendo esta diferencia significativa ($t=5.56$; $P<.001$) y equivalente a un tamaño del efecto elevado (.257). En el nivel de severidad (Tabla 43) se aprecia que se mantiene la significación ($F=51.05$; $P<.001$) con un tamaño del efecto bastante más alto (.455). Los test de pares a posteriori indican que los casos DTA moderada-grave tienen una media superior ($P<.01$) a todos los demás grupos, así como que los DTA moderada también la tienen más alta ($P<.01$) que los DTA leve y los SSDC. El Ancova (Tabla 44) revela que la edad no alcanza significación ($P>.05$) y por ello tampoco influye en los resultados anteriores, que se mantienen en valores similares ($F=23.76$; $P<.001$; tamaño del efecto: .407).

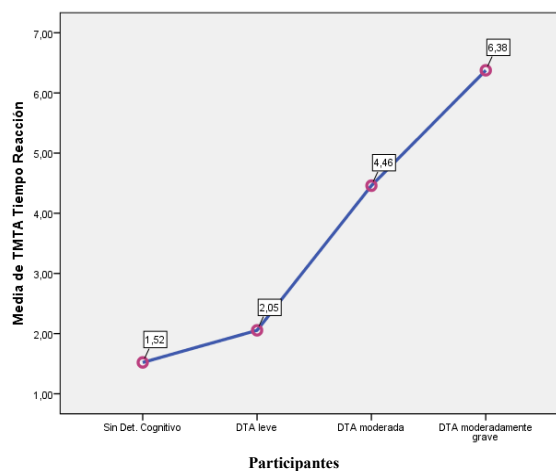


Figura 35: Diagrama de medias. Tiempo TMT A.

Tiempo empleado en la ejecución del TMT-B. La media de los sujetos DTA es muy superior (Tabla 42) de forma significativa ($t=7.99$; $P<.001$) a los SSDC (Fig. 36), con un tamaño del efecto grande (.419). En el nivel de gravedad en la DTA (Tabla 43) se mantiene significación ($F=51.05$; $P<.001$) y el tamaño del efecto se incrementa (.598). Los test de pares muestran diferencias de modo que cuanto mayor es el grado de la DTA, más alto es el tiempo de ejecución ($P<.01$). El Ancova (Tabla 44) indica que la edad no tiene efecto ($P>.05$) y no altera los resultados ($F=23.76$; $P>.001$; tamaño del efecto: .539).

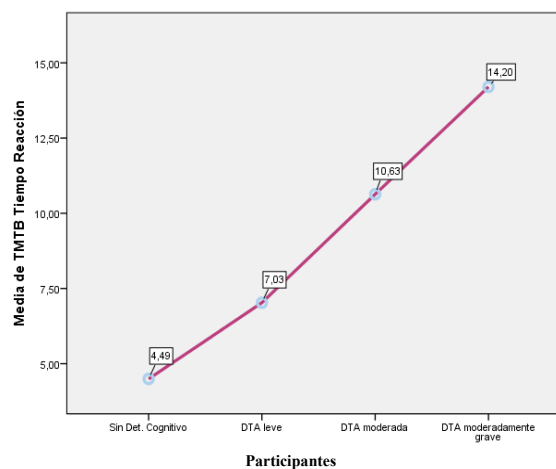


Figura 36: Diagrama de medias. Tiempo TMT B.

Tiempo total empleado en la ejecución del test del Zoo-A. La media de los casos DTA es más elevada (Tabla 42) que los SSDC (Fig. 37), siendo la diferencia significativa ($t=5.75$; $P<.001$) con un tamaño del efecto moderado (.260). Incluyendo el grado de severidad (Tabla 43) se mantiene la significación ($F=16.69$; $P<.001$) equivalente a un tamaño del efecto algo más intenso (.321). Los test entre pares indican que todos los pacientes con DTA sea cual sea su grado tienen una media más alta que los SSDC ($P<.01$) así como que los DTA moderada-grave también tienen un tiempo medio superior a los DTA leve ($P<.05$). El control de la edad (Tabla 44) indica que ésta no tiene efecto ($P>.05$) y no altera los resultados anteriores ($F=12.98$; $P<.001$; tamaño del efecto: .271).

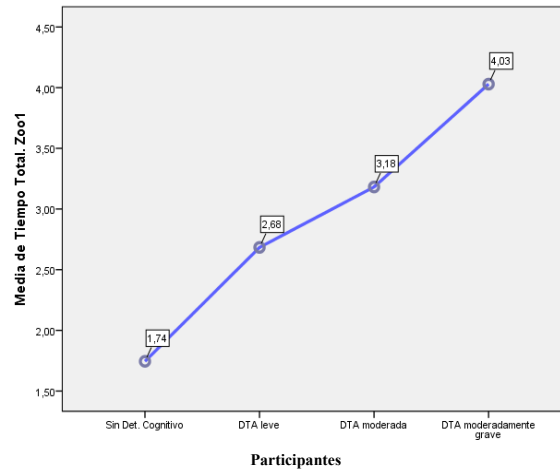


Figura 37: Diagrama de medias. Tiempo ZOO A.

Tiempo total empleado en la ejecución del test del Zoo-B. Hay diferencia altamente significativa ($t=6.73$; $P<.001$) tal que los casos con DTA tardan más tiempo en realizar la prueba (Tabla 42) siendo la diferencia equivalente a un tamaño del efecto elevado (.328). Según el grado de deterioro (Tabla 43, Fig. 38) se mantiene la significación ($F=26.26$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto más elevado aún (.426). Los test de pares indican que todos los DTA tienen una media de tiempo superior a los SSSC y además los DTA moderada-grave también tardan más que los DTA leve. El control de la edad (Tabla 44) nos confirma la ausencia de efecto de la misma ($P>.05$) y se mantienen los resultados anteriores en valores semejantes ($F=21.95$; $P<.001$; efecto: .385).

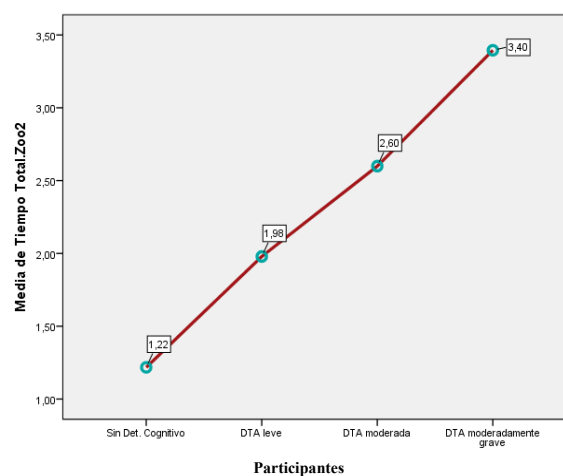


Figura 38: Diagrama de medias. Tiempo ZOO B.

Tiempo de ejecución en el Test de la Llave. La media de los DTA es superior a la media de los SSDC (Tabla 42, Fig. 39) siendo la diferencia significativa ($t=4.18$; $P<.001$) con un tamaño del efecto moderado (.157). En el grado de severidad (Tabla 43) se aprecian diferencias significativas ($F=6.64$; $P<.001$) con un tamaño del efecto grande (.426) y según los test a posteriori se mantienen las diferencias entre los casos con DTA de cualquier nivel y los SSDC ($P<.01$ y $P<.05$). El Ancova revela que la edad (Tabla 44) no ejerce efecto alguno ($P>.05$) y no cambia los resultados ($F=6.39$; $P<.01$; efecto: .154).

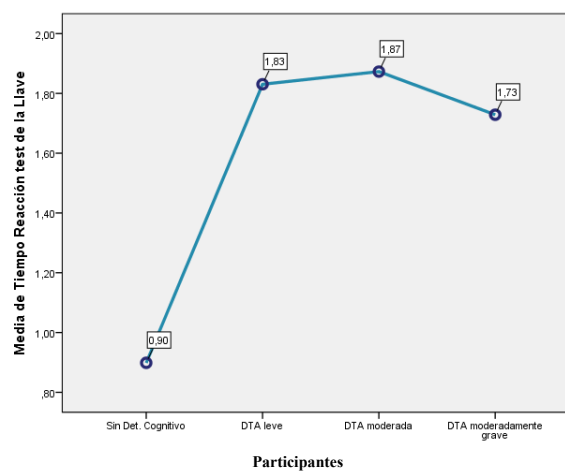


Figura 39: Diagrama de medias. Tiempo test de la Llave.

Puntuación Número de estímulos “palabra” (STROOP). Existe una diferencia significativa ($t=-7.65$; $P<.001$) tal que la media de los casos DTA es menor que la media de los SSDC (Tabla 42, Fig. 40), con un tamaño del efecto grande (.354). En el grado de severidad (Tabla 43) se mantiene la significación ($F=34.32$; $P<.001$) y se incrementa el tamaño del efecto (.495). Los test por pares muestran que la media de todos los sujetos DTA puntúan menos que los SSDC ($P<.01$) y también que los de DTA moderada-grave y moderada, tienen una media menor que los DTA leve ($P<.01$). El Ancova (Tabla 44) muestra que la edad tiene un efecto significativo ($P<.05$) aunque se mantiene tanto su significación ($F=25.90$; $P>.001$) como el tamaño del efecto (.428).

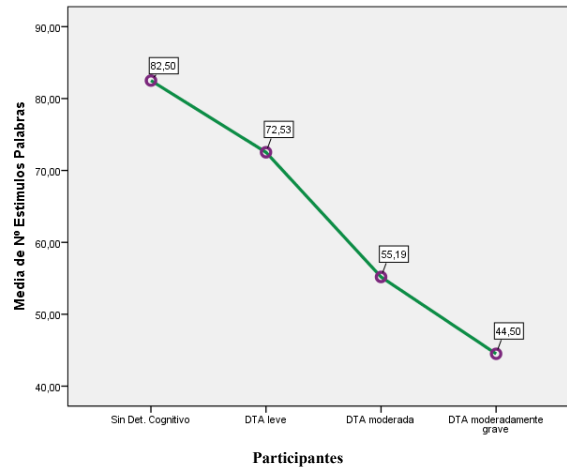


Figura 40: Diagrama de medias. STROP Número de estímulos palabra.

Puntuación Número de estímulos "color" (STROOP). Existe una diferencia altamente significativa ($t=-8.19$; $P<.001$) en la que los DTA tienen una media menor que los SSDC (Tabla 42) siendo el tamaño del efecto grande (.385). En los niveles de severidad (Tabla 43, Fig. 41) existen diferencias significativas ($F=36.55$; $P<.001$) con un tamaño del efecto más alto aún (.511). Los test de pares revelan que los casos DTA tienen medias menores ($P<.01$) que los SSDC; y que los DTA moderada-grave tiene menor media que los DTA leve y moderada ($P<.01$). La edad (Tabla 44) no ejerce significación ($P>.05$) y no altera los resultados ($F=28.83$; $P<.001$; tamaños del efecto: .454).

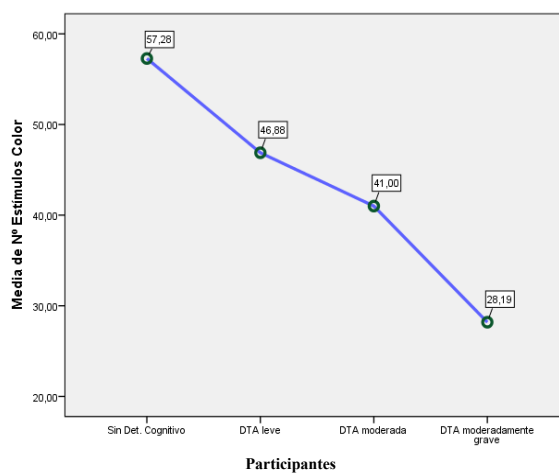


Figura 41: Diagrama de medias. STROOP número de estímulos color.

Estos resultados, confirman el cumplimiento de la hipótesis.

Tabla 42: Test de diferencia entre 2 medias. Velocidad de procesamiento en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²
				T	GI	P		/Z/	P	
Tiempo ejecución TMT A	DTA 50 SSDC 60	4.21 (3.26 – 5.16) 1.52 (1.31 – 1.73)	3.31 0.83	5.56	108	.000**	1.72 – 3.66	6.37	.000**	.257
Tiempo ejecución TMT B	DTA 50 SSDC 60	10.32 (8.94 – 11.69) 4.49 (3.98 – 5.01)	4.67 2.00	7.99	108	.000**	4.36 – 7.28	6.83	.000**	.419
Tiempo ejecución ZOO A	DTA 50 SSDC 60	3.28 (2.78 – 3.79) 1.74 (1.57 – 1.92)	1.79 0.68	5.75	108	.000**	1.00 – 2.07	5.74	.003**	.260
Tiempo ejecución ZOO B	DTA 50 SSDC 60	2.64 (2.23 – 3.05) 1.22 (1.10 – 1.33)	1.44 0.45	6.73	108	.000**	1.00 – 1.85	6.48	.000**	.328
Tiempo ejecución Test de la Llave	DTA 50 SSDC 60	1.81 (1.40 – 2.23) 0.90 (0.76 – 1.04)	1.46 0.54	4.18	108	.000**	0.47 – 1.35	3.90	.000**	.157
STROOP – N° est. Palabra	DTA 50 SSDC 60	57.71 (52.29 – 63.14) 82.50 (78.64 – 86.36)	18.87 14.95	-7.65	108	.000**	18.36 – 31.21	6.15	.000**	.354
STROOP – N° est. color	DTA 50 SSDC 60	38.86 (35.17 – 42.54) 57.28 (54.52 – 60.04)	12.82 10.68	-8.19	108	.000**	13.96 – 22.89	6.47	.000**	.385

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 43: Test de diferencia de medias: Anova. Velocidad de procesamiento en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	GI	P		Chi ²	P	
Tiempo ejecución TMT A	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	1.52 (1.31 – 1.73) 2.05 (1.66 – 2.44) 4.46 (2.71 – 6.21) 6.38 (4.39 – 8.36)	0.83 0.76 3.40 3.59	29.20	3 ; 106	.000**	M-G > Mod** M-G > Leve** M-G > SSDC * Mod > Leve** Mod > SSDC *	51.83	.000**	.455
Tiempo ejecución TMT B	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	4.49 (3.98 – 5.01) 7.03 (5.41 – 8.65) 10.63 (8.57 – 12.70) 14.20 (11.71 – 16.70)	2.00 3.15 4.02 1.13	51.05	3 ; 106	.000**	M-G > Mod** M-G > Leve** M-G > SSDC** Mod > Leve** Mod > SSDC** Leve > SSDC**	58.20	.000**	.598
Tiempo ejecución ZOO A	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	1.74 (1.57 – 1.92) 2.68 (1.94 – 3.43) 3.18 (2.55 – 3.82) 4.03 (2.78 – 5.28)	0.68 1.45 1.23 2.35	16.69	3 ; 106	.000**	M-G > Leve * M-G > SSDC** Mod > SSDC** Leve > SSDC *	35.72	.000**	.321
Tiempo ejecución ZOO B	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	1.22 (1.10 – 1.33) 1.98 (1.47 – 2.48) 2.60 (1.93 – 3.27) 3.39 (2.50 – 4.29)	0.45 0.98 1.31 1.68	26.26	3 ; 106	.000**	M-G > Leve** M-G > SSDC** Mod > SSDC** Leve > SSDC *	46.19	.000**	.426
Tiempo ejecución Test de la Llave	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	0.90 (0.76 – 1.04) 1.83 (1.14 – 2.52) 1.87 (1.01 – 2.73) 1.73 (0.96 – 2.50)	0.54 1.34 1.67 1.45	6.64	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC** Mod > SSDC** Leve > SSDC *	15.45	.001**	.158
STROOP – N° est. Palabra	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	82.50 (78.64 – 86.36) 72.53 (64.78 – 80.28) 55.19 (46.35 – 64.03) 44.50 (37.34 – 51.66)	14.95 15.07 16.59 1.44	34.32	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC * Mod < SSDC** M-G < SSDC** Leve < Mod** Leve < M-G**	49.81	.000**	.495
STROOP – N° est. Color	SSDC 60 Leve 17 Mod. 17 M-G 16	57.28 (54.52 – 60.04) 46.88 (41.95 – 51.82) 41.00 (34.03 – 47.97) 28.19 (24.14 – 32.23)	10.68 9.60 13.07 7.59	36.55	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC** Mod > SSDC** Leve > SSDC** M-G > Mod** M-G > Leve**	51.44	.000**	.511

*= Significativo al 5% (P<.05)

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 44: Análisis de Covarianza. Velocidad de procesamiento en función de la Severidad, control del efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
Tiempo ejecución TMT A	Severidad	93.97	23.76	3 ; 105	.000**	.407
	Covariable: Edad	3.13	0.79	1 ; 105	.376 ^{NS}	--
Tiempo ejecución TMT B	Severidad	326.15	39.74	3 ; 105	.000**	.539
	Covariable: Edad	20.48	2.49	1 ; 105	.117 ^{NS}	--
Tiempo ejecución ZOO A	Severidad	20.82	12.98	3 ; 105	.000**	.271
	Covariable: Edad	0.45	0.28	1 ; 105	.598 ^{NS}	--
Tiempo ejecución ZOO B	Severidad	20.25	21.95	3 ; 105	.000**	.385
	Covariable: Edad	0.00	0.00	1 ; 105	.974 ^{NS}	--
Tiempo ejecución Test de la Llave	Severidad	7.36	6.39	3 ; 105	.001**	.154
	Covariable: Edad	1.09	0.94	1 ; 105	.334 ^{NS}	--
STROOP – N° est. Palabra	Severidad	5537.31	25.90	3 ; 105	.000**	.428
	Covariable: Edad	1416.26	6.62	1 ; 105	.011*	.060
STROOP – N° est. Color	Severidad	3197.09	28.83	3 ; 105	.000**	.454
	Covariable: Edad	100.50	0.91	1 ; 105	.343 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

B) Componente conductual

6.1.10. Rendimiento disejecutivo global

Esta hipótesis se contrasta con los datos de una única variable:

- Puntuación en el cuestionario Disejecutivo DEX del test BADS.

Puntuación en el Cuestionario Disejecutivo DEX del test BADS. Al contrastar la diferencia entre los dos grupos (Tabla 45) se ha encontrado una diferencia altamente significativa ($t=9.66$; $P<.001$) según la cual los casos con DTA tienen una media más elevada con los SSDC equivalente a un tamaño del efecto muy grande (.505).

Separando los casos por el grado de deterioro (Tabla 46) se mantiene la significación ($F=53.11$; $P<.001$) con un efecto que aún es más intenso (.601). Los test por pares, nos indican que los pacientes con DTA de todos los grados tienen una media mayor que los SSDC ($P<.01$); así como que los casos con DTA moderada-grave también tienen una media más alta que los DTA leve y moderada ($P<.01$) (Fig. 42).

El control de la edad (Tabla 47) no cambia la situación puesto que esta variable no alcanza significación ($P > .05$) y por ello los valores de los análisis anteriores se mantienen similares ($F=43.76$; $P < .001$; tamaño del efecto: .556).

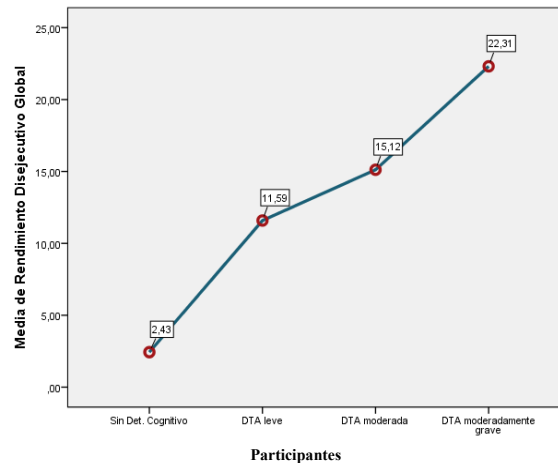


Figura 42: Diagrama de medias. Rendimiento disejecutivo global.

Tabla 45: Test de diferencia entre 2 medias. Rendimiento disejecutivo global en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R^2	
				T	Gl	P		/Z/	P		
DEX – BADS	DTA	50	16.22 (13.41 – 19.03)	9.89							
	SSDC	60	2.43 (1.86 – 3.01)	2.22	9.66	108	.000**	10.92 – 16.65	8.55	.000**	.505

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Tabla 46: Test de diferencia de medias: Anova. Rendimiento disejecutivo global en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R^2
				Valor F	gl	P		Chi ²	P	
DEX – BADS	SSDC	60	2.43 (1.86 – 3.01)	2.21			M-G > SSDC**			
	Leve	17	11.59 (6.77 – 16.40)	9.37	53.11	3 ; 106	Mod > SSDC**	78.15	.000**	.601
	Mod.	17	15.12 (11.38 – 18.86)	7.28			Leve > SSDC**			
	M-G	16	22.31 (16.88 – 27.74)	10.19			M-G > Mod**			
							M-G > Leve**			

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Tabla 47: Análisis de Covarianza. Rendimiento disejecutivo global en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
DEX – BADS	Severidad	1708.61	43.76	3 ; 105	.000**	.556
	Covariable: Edad	0.42	0.01	1 ; 105	.918 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo ($P > .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

6.2. Trastornos neuroconductuales (TNC)

6.2.1. Depresión

Puntuación total subtest Depresión/Disforia (NPI). Los sujetos con DTA presentan una media (Tabla 48) significativamente mayor que en los SSDC ($t=3.63$; $P<.001$) (Fig. 43) aunque equivalente a un tamaño del efecto moderado bajo (.124). En los niveles de severidad (Tabla 49) se observan diferencias significativas ($F=6.09$; $P<.001$) con un efecto algo mayor (.147). Los test múltiples muestran que los casos con DTA moderadamente-grave y moderada tienen una media más alta ($P<.01$ y $P<.05$) que los SSDC. El Ancova (Tabla 50) comprueba que la edad no tiene efecto significativo ($P>.05$), aunque se pierde algo de significación ($F=3.60$; $P<.05$) y de tamaño del efecto (.093) que se queda en leve, casi moderado.

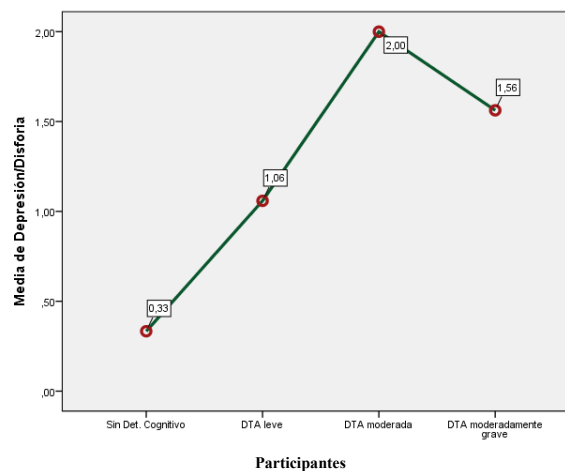


Figura 43: Diagrama de medias. NPI Depresión/Disforia.

Puntuación de la Escala geriátrica de Depresión (YASAVAGE). Los casos con DTA tienen una media más elevada que los SSDC (Tabla 48, Fig. 44) siendo la diferencia altamente significativa ($t=9.68$; $P<.001$) equivalente a un tamaño del efecto muy grande (.488). En función del grado de deterioro (Tabla 49) se mantiene la significación ($F=38.30$; $P<.001$) con un ligero aumento del efecto (.520).

Los test a posteriori indican que todos los sujetos con DTA tienen puntuaciones superiores que los SSDC ($P < .01$) y que los casos DTA moderadamente-grave puntúan más que los DTA leve ($P < .05$). El Ancova determina que la edad no tiene efecto ($P > .05$) (Tabla 50) y que se mantiene en niveles similares de significación ($F = 26.12$; $P < .001$) y del tamaño del efecto (.427).

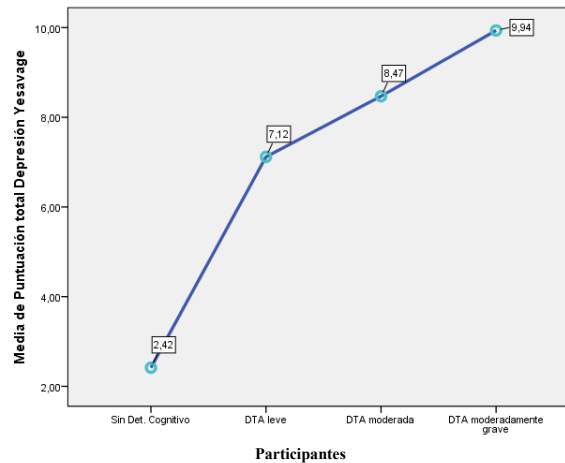


Figura 44: Diagrama de medias. Yesavage Depresión.

6.2.2. Ansiedad

Puntuación total subtest Ansiedad (NPI). Se ha observado que la diferencia es estadísticamente significativa ($t = 4.76$; $P < .001$) y tal que los sujetos DTA tienen una media superior a la de los SSDC (Tabla 48, Fig. 45) si bien se corresponde a un tamaño del efecto moderado (.198). Analizando según el grado de deterioro (Tabla 49) se mantienen las diferencias significativas ($F = 13.27$; $P < .001$) con un efecto incrementado (.273). Los test entre pares indican que los casos DTA moderada y moderadamente-grave puntúan más que los SSDC y que los DTA moderada lo hacen por encima de los DTA leve ($P < .05$). Al controlar el posible efecto de la edad (Tabla 50) se verifica que ésta no tiene significación ($P < .05$) y por ello no produce cambios en los resultados comentados ($F = 10.70$; $P < .001$; efecto: 234).

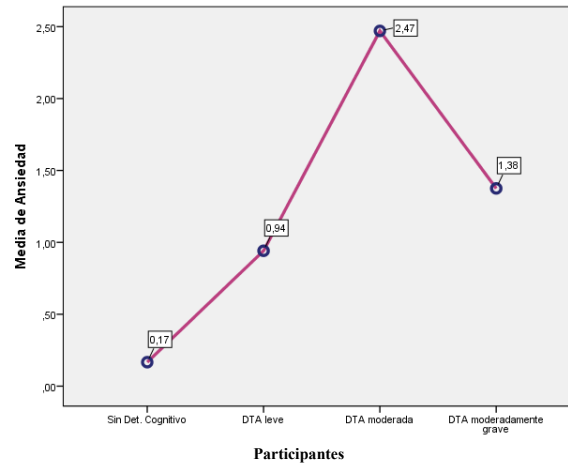


Figura 45: Diagrama de medias. NPI Ansiedad.

Puntuación total en la escala de Hamilton para la ansiedad (HARS). La media de los DTA es superior a la media de los SSDC (Tabla 48, Fig. 46) siendo altamente significativa ($t=6.89$; $P>.001$) y equivalente a un tamaño del efecto grande (.342). Segmentando a los casos por su nivel se observan diferencias significativas ($F=21.88$; $P<.001$) con un tamaño del efecto algo más intenso (.382) (Tabla 49). Los test a posteriori muestran que todos los DTA sea cual sea el grado tienen una media superior al de los SSDC ($P<.01$). Al controlar la edad (Tabla 50) no se ha encontrado significación, no altera los resultados y mantiene su significación ($F=16.29$; $P<.001$) y tamaño del efecto (.318).

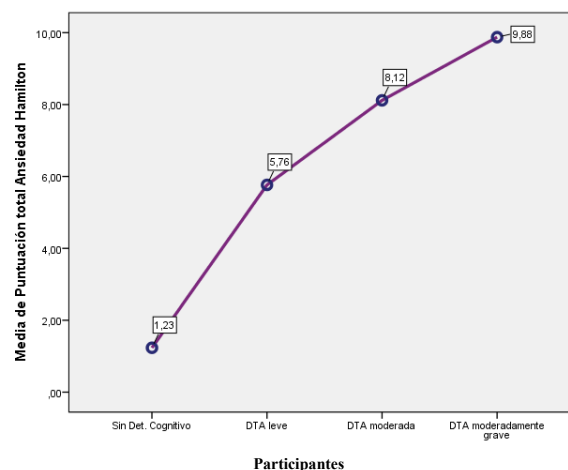


Figura 46: Diagrama de medias. HARS Ansiedad.

Puntuación en el subtest de Ansiedad psíquica (HARS). Los datos indican que la diferencia es altamente significativa ($t=7.33$; $P<.001$) de modo que la media de los DTA es más elevada que la del grupo de comparación (Tabla 48, Fig. 47) con un tamaño del efecto elevado (.368). Considerando la severidad (Tabla 49) se siguen observando las diferencias significativas ($F=25.97$; $P<.001$) con un efecto aún más intenso (.424). Los test post-hoc indican que todos los sujetos con DTA de cualquier grado tienen puntuaciones superiores que los SSDC ($P<.01$) así como que los casos DTA moderadamente-grave puntúan más que los DTA leve ($P<.05$). Como en las anteriores, la edad (Tabla 50) no tiene ningún efecto significativo ($P>.05$) y se mantienen los análisis anteriores en valores similares ($F=19.47$; $P<.001$; tamaño del efecto: .357).

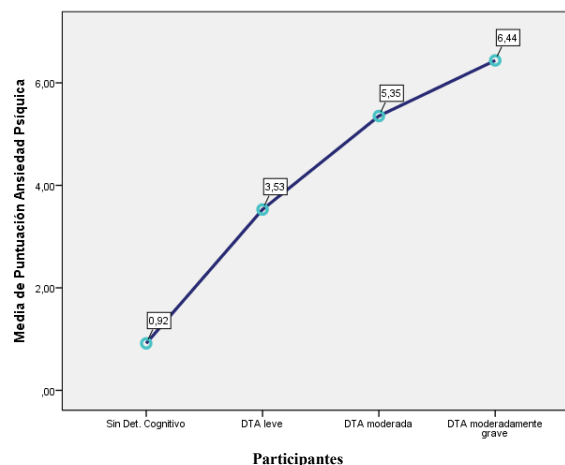


Figura 47: Diagrama de medias. HARS Ansiedad psíquica.

Puntuación en el subtest de Ansiedad somática (HARS). De nuevo se observan diferencias significativas según la cual los casos DTA presentan una media más elevada (Tabla 48, Fig. 48) que los SSDC, con un tamaño del efecto elevado (.243). Incluyendo los diferentes niveles del deterioro (Tabla 49), sigue habiendo significación ($F=12.41$; $P<.001$) con un efecto semejante (.260).

Los test a posteriori de pares muestran que todos los DTA con independencia de su grado tienen una media superior a la de los SSDC ($P < .01$).

Y en el control de un posible efecto distorsionador de la edad (Tabla 50) como está siendo habitual en este tipo de variables, se constata que no ejerce significación alguna ($P > .05$) y por tanto no altera las diferencias anteriores ($F = 9.18$; $P < .001$; tamaño del efecto: .208).

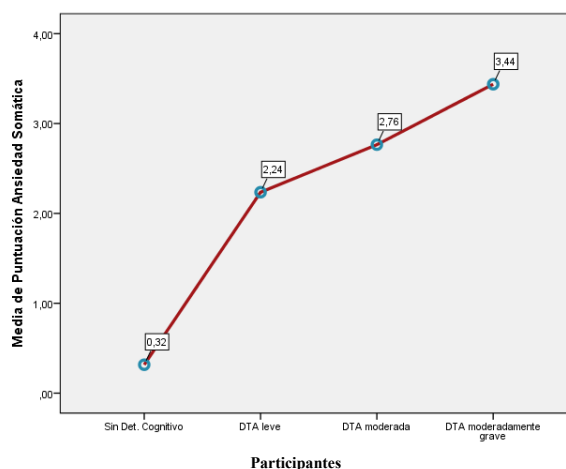


Figura 48: Diagrama de medias. HARS Ansiedad somática.

Tabla 48: Test de diferencia entre 2 medias. Depresión y Ansiedad en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R^2	
				T	gl	P		/Z/	P		
NPI- Depresión/Disforia	DTA	50	1.54 (0.90 – 2.18)	2.24	3.63	108	.001**	0.54 – 1.87	3.32	.001**	.124
	SSDC	60	0.33 (0.13 – 0.53)	0.77							
Yesavage – Depresión	DTA	50	8.48 (7.36 – 9.60)	3.93	9.68	108	.000**	4.82 – 7.31	7.56	.000**	.488
	SSDC	60	2.42 (1.84 – 2.99)	2.23							
NPI- Ansiedad	DTA	50	1.60 (1.01 – 2.19)	2.09	4.76	108	.000**	0.83 – 2.04	4.39	.000**	.198
	SSDC	60	0.17 (0.05 – 0.28)	0.46							
HARS- Ansiedad	DTA	50	7.88 (5.97 – 9.79)	6.71	6.89	108	.000**	4.71 – 8.58	7.25	.000**	.342
	SSDC	60	1.23 (0.89 – 1.58)	1.33							
HARS- Ansiedad psíquica	DTA	50	5.08 (3.97 – 6.19)	3.89	7.33	108	.000**	3.03 – 5.30	7.18	.000**	.368
	SSDC	60	0.92 (0.63 – 1.20)	1.09							
HARS- Ansiedad somática	DTA	50	2.80 (1.89 – 3.71)	3.21	5.40	108	.000**	1.56 – 3.41	5.24	.000**	.243
	SSDC	60	0.32 (0.17 – 0.46)	0.57)							

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Tabla 49: Test de diferencia de medias: Anova. Depresión y Ansiedad en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	GI	P		Chi ²	P		
NPI- Depresión/Disforia	SSDC	60	0.33 (0.13 – 0.53)	0.77							
	Leve	17	1.06 (0.26 – 1.86)	1.56	6.09	3 ; 106	.001**	M-G > SSDC *	15.37	.000**	.147
	Mod.	17	2.00 (0.92 – 3.08)	2.09							
	M-G	16	1.56 (0.00 – 3.13)	2.94							
Yesavage – Depresión	SSDC	60	2.42 (1.84 – 2.99)	2.23							
	Leve	17	7.12 (5.14 – 9.10)	3.85	38.30	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC**	59.47	.000**	.520
	Mod.	17	8.47 (6.59 – 10.35)	3.66							
	M-G	16	9.94 (7.81 – 12.06)	3.99							
NPI- Ansiedad	SSDC	60	0.17 (0.05 – 0.28)	0.46							
	Leve	17	0.94 (0.06 – 1.82)	1.71	13.27	3 ; 106	.000**	Mod > Leve *	24.48	.000**	.273
	Mod.	17	2.47 (1.25 – 3.69)	2.37							
	M-G	16	1.38 (0.35 – 2.40)	1.93							
HARS- Ansiedad	SSDC	60	1.23 (0.89 – 1.58)	1.33							
	Leve	17	5.76 (2.45 – 9.08)	6.45	21.88	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC**	57.14	.001**	.382
	Mod.	17	8.12 (5.24 – 10.99)	5.59							
	M-G	16	7.76 (5.74 – 14.01)	7.76							
HARS- Ansiedad psíquica	SSDC	60	0.92 (9.63 – 1.20)	1.09							
	Leve	17	3.53 (1.67 – 5.39)	3.62	25.97	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC**	57.21	.000**	.424
	Mod.	17	5.35 (3.70 – 7.01)	3.22							
	M-G	16	6.44 (4.08 – 8.80)	4.43							
HARS- Ansiedad somática	SSDC	60	0.32 (0.17 – 0.46)	0.57							
	Leve	17	2.24 (0.62 – 3.85)	3.13	12.41	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC**	29.75	.000**	.260
	Mod.	17	2.76 (1.23 – 4.30)	2.99							
	M-G	16	3.44 (1.52 – 5.35)	3.59							

* = Significativo al 5% (P<.05)

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 50: Análisis de Covarianza. Depresión y Ansiedad en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
NPI- Depresión/Disforia	Severidad	9.18	3.60	3 ; 105	.016 *	.093
	Covariable: Edad	6.54	2.57	1 ; 105	.112 ^{NS}	--
Yesavage – Depresión	Severidad	236.76	26.12	3 ; 105	.000**	.427
	Covariable: Edad	33.67	3.71	1 ; 105	.057 ^{NS}	--
NPI- Ansiedad	Severidad	20.89	10.70	3 ; 105	.000**	.234
	Covariable: Edad	0.21	0.11	1 ; 105	.744 ^{NS}	--
HARS- Ansiedad	Severidad	335.70	16.29	3 ; 105	.001**	.318
	Covariable: Edad	9.90	0.48	1 ; 105	.490 ^{NS}	--
HARS- Ansiedad psíquica	Severidad	136.45	19.47	3 ; 105	.000**	.357
	Covariable: Edad	4.91	0.70	1 ; 105	.405 ^{NS}	--
HARS- Ansiedad somática	Severidad	44.75	9.18	3 ; 105	.000**	.208
	Covariable: Edad	0.86	0.18	1 ; 105	.674 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05)

* = Significativo al 5% (P<.05)

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.2.3. Apatía

Puntuación en el subtest de Apatía/Indiferencia (NPI). Los datos indican la existencia de diferencias significativas ($t=3.19$; $P<.01$) de forma que los casos con DTA han obtenido puntuaciones más altas que el grupo de SSDC (Tabla 51) aunque con un tamaño del efecto moderado bajo (.101). Analizando la situación en función del grado de severidad (Tabla 52) se mantienen las diferencias significativas ($F=10.20$; $P<.001$) aunque con un claro incremento del tamaño del efecto (.224). Los test post-hoc por pares indican que son los pacientes con DTA moderadamente-grave quienes tienen una media más elevada que el grupo con DTA moderada, DTA leve y los SSDC ($P<.01$ y $P<.05$) (Fig. 49). En el test Ancova para el control de la edad (Tabla 53) se comprueba que esta variable no ejerce efecto significativo ($P>.05$) sobre esta VD y que por ello tampoco modifica de forma sustancial los análisis previos que siguen manteniendo unos valores similares a los obtenidos anteriormente ($F=8.79$; $P<.001$, y tamaño del efecto: .201).

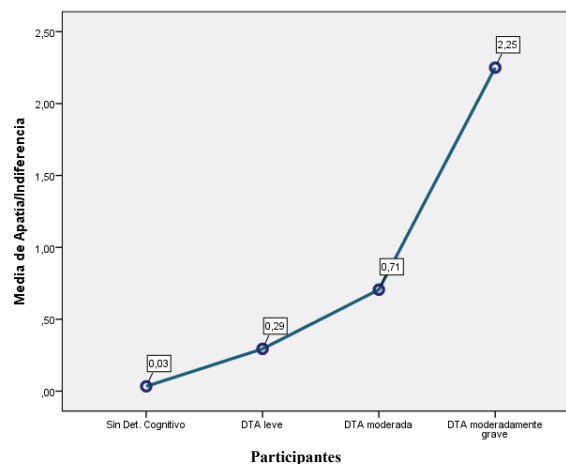


Figura 49: Diagrama de medias. NPI Apatía/Indiferencia.

Puntuación en la escala de Apatía (APADEM-NH). Se ha comprobado que la media de los casos con DTA es superior a la media de los SSDC (Tabla 51, Fig. 50) siendo la diferencia entre ellos significativa ($t=4.59$; $P<.001$), que se corresponde con un tamaño del efecto moderado (.189).

Al observar los casos en función del grado de severidad (Tabla 52) se mantienen las diferencias significativas ($F=17.71$; $P<.001$) con claro aumento en el efecto (.334) que ya es bastante elevado. Los test de pares vuelven a indicar que los casos con DTA moderadamente-grave obtienen valores superiores a todos los demás sujetos ($P<.01$ y $P<.05$). En el estudio del posible efecto de la edad (Tabla 53) no se ha encontrado significación por parte de la misma ($P>.05$) de modo que apenas altera los resultados ya comentados ($F=18.26$; $P<.001$; tamaños del efecto: .343).

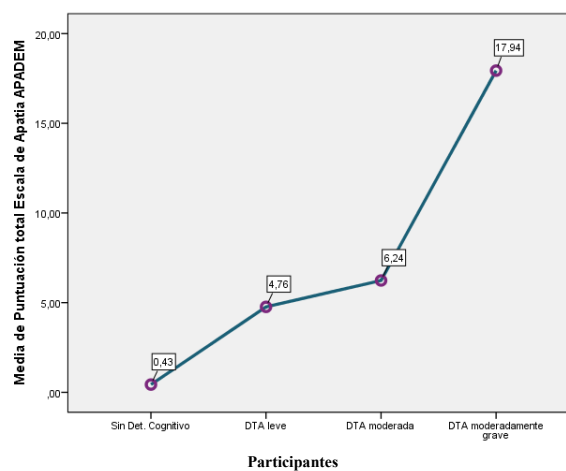


Figura 50: Diagrama de medias. APADEM-NH Apatía.

Puntuación en el subtest de Déficit de pensamiento y conductas autogeneradas (APADEM-NH). La media en los casos con DTA es superior a la media de los SSDC (Tabla 51, Fig. 51) siendo la diferencia significativa ($t=3.99$; $P<.001$) equivalente a un efecto moderado (.151). En el grado de severidad, se encuentran diferencias significativas ($F=13.25$; $P<.001$) con un tamaño del efecto que se incrementa (.273) siendo ya elevado (Tabla 52). Los test a posteriori indican que los casos con DTA moderada-grave puntúan más alto que el resto de sujetos ($P<.05$ y $P<.01$). En el Ancova (Tabla 53) se verifica que la edad no tiene efecto significativo ($P>.05$) y no afecta los resultados, que siguen siendo similares ($F=14.86$; $P<.001$ y tamaño del efecto elevado: .298).

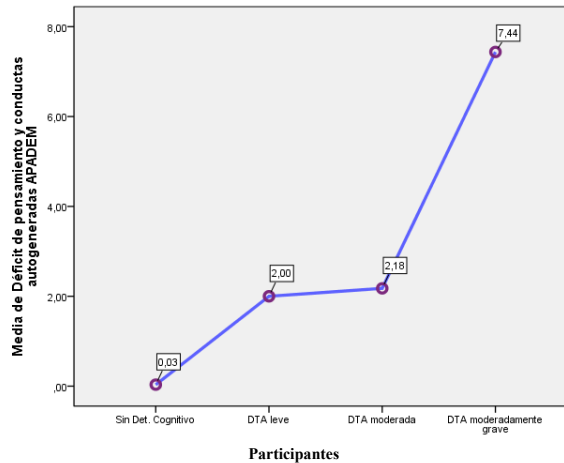


Figura 51: Diagrama de medias. APADEN-NH déficit de pensamiento y conductas autogeneradas.

Puntuación en el subtest de Aplanamiento emocional afectivo (APADEN-NH). La diferencia entre los dos grupos es significativa ($t=4.20$; $P<.001$) tal que los sujetos DTA tienen valores superiores a los SSDC (Tabla 51, Fig. 52) aunque con un tamaño del efecto moderado (.164). En función del nivel de DC (Tabla 52) se mantiene la significación $F=12.80$; $P<.001$) con un efecto que ya es elevado (.266). Los test múltiples determinan que los sujetos con DTA moderada-grave tienen una media más elevada que el resto de sujetos ($P<.01$ y $P<.05$). La edad (Tabla 53) no alcanza significación ($P<.05$) y por ello no altera los resultados anteriores ($F=12.91$; $P<.001$; efecto. 270).

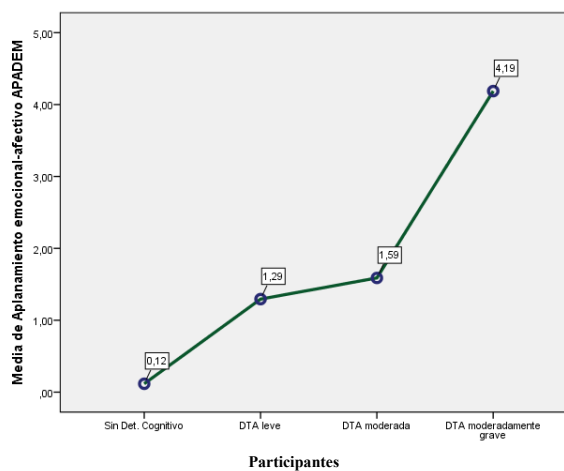


Figura 52: Diagrama de medias. APADEN-NH aplanamiento emocional afectivo.

Puntuación en el subtest de Inercia cognitiva (APADEM-NH). La media de los pacientes con DTA es superior a la media de los SSDC (Tabla 51, Fig. 53) siendo esta diferencia significativa ($t=4.98$; $P<.001$) y equivalente a un tamaño del efecto moderado alto (.215). Al comparar los casos en función del grado de severidad (Tabla 52), se mantienen las diferencias significativas ($F=23.00$; $P<.001$) con un tamaño del efecto que ya es grande (.394). Los test entre pares detectan la habitual diferencia por la que los casos con DTA moderadamente-grave tienen valores superiores a los demás ($P<.01$) pero además también que los DTA moderada puntúan más alto que los SSDC ($P<.05$).

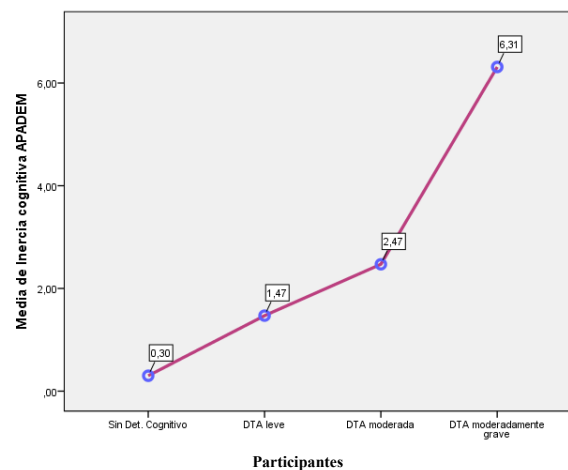


Figura 53: Diagrama de medias. APADEM-NH Inercia cognitiva.

En el análisis del Ancova para el control de la edad (Tabla 53) se encuentra que esta variable no tiene significación alguna ($P>.05$) y en consecuencia no afecta a los resultados previos que se mantienen en niveles parecidos ($F=21.80$; $P<.001$ y efecto: .384).

6.2.4. Sueño

Puntuación total en el subtest de Sueño (NPI). Al realizar el contraste entre los dos grupos (Tabla 51) no se encuentran diferencias significativas ($P>.05$). Sin embargo al hacer el estudio en función del grado de deterioro (Tabla 52) sí que aparece significación

estadística ($F=6.70$; $P<.001$) si bien con un tamaño del efecto moderado. Los test a posteriori entre pares vuelven a demostrar que los casos con DTA moderadamente-grave son los que obtienen unos valores superiores a todos los demás grupos de comparación ($P<.01$ y $P<.05$) (Fig. 54). En el estudio del efecto de la edad realizado por el Ancova (Tabla 53) se aprecia que no hay un efecto significativo de dicha variable ($P>.05$) y que por ello apenas modifica el análisis anteriormente comentado ($F=6.20$; $P<.001$ y efecto: .151).

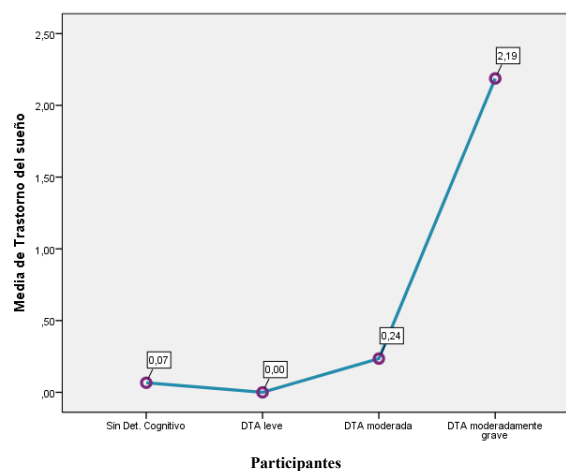


Figura 54: Diagrama de medias. NPI Trastorno del sueño.

Tabla 51: Test de diferencia entre 2 medias. Apatía y Sueño en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R^2	
				T	GI	P		/Z/	P		
NPI- Apatía/Indiferencia	DTA	50	1.06 (0.42 – 1.70)	2.26	3.19	108	.002**	0.38 – 1.67	4.19	.001**	.101
	SSDC	60	0.03 (-0.03 – 0.10)	0.26							
APADEM-NH Apatía	DTA	50	9.48 (5.53 – 13.43)	13.91	4.59	108	.000**	5.08 – 13.01	7.27	.000**	.189
	SSDC	60	0.43 (0.16 – 0.71)	1.06							
APADEM-NH Déficit de pensamiento ...	DTA	50	3.80 (1.91 – 5.69)	6.66	3.99	108	.000**	1.87 – 5.66	7.04	.000**	.151
	SSDC	60	0.03 (-0.01 – 0.08)	0.18							
APADEM-NH Aplanamiento emocional	DTA	50	2.32 (1.27 – 3.37)	3.67	4.20	108	.000**	1.15 – 3.26	5.86	.000**	.164
	SSDC	60	0.12 (0.00 – 0.24)	0.49							
APADEM-NH Inercia cognitiva	DTA	50	3.36 (2.14 – 4.58)	4.29	4.98	108	.000**	1.83 – 4.29	6.27	.000**	.215
	SSDC	60	0.30 (0.10 – 0.50)	0.77							
NPI- Trast. Sueño	DTA	50	0.78 (0.01 – 1.55)	2.71	185	108	.071 ^{NS}	N.S.	1.48	.140 ^{NS}	--
	SSDC	60	0.07 (-0.04 – 0.17)	0.41							

N.S. = NO significativo ($P>.05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P<.01$)

Tabla 52: Test de diferencia de medias: Anova. Apatía y Sueño en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	gl	P		Chi ²	P		
NPI- Apatía/Indiferencia	SSDC	60	0.03 (-0.03 – 0.10)	0.26	10.20	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC**	26.29	.000**	.224
	Leve	17	0.29 (-0.06 – 0.65)	0.68							
	Mod.	17	0.71 (-0.02 – 1.43)	1.40							
	M-G	16	2.25 (0.42 – 4.08)	3.44							
APADEM-NH Apatía	SSDC	60	.043 (0.16 – 0.71)	1.06	17.71	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC**	65.20	.000**	.334
	Leve	17	4.76 (0.96 – 8.57)	7.40							
	Mod.	17	6.24 (3.55 – 8.92)	5.23							
	M-G	16	17.94 (6.87 – 29.01)	20.77							
APADEM-NH Déficit de pensamiento ...	SSDC	60	0.03 (-0.01 – 0.08)	0.18	13.25	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC**	61.30	.000**	.273
	Leve	17	2.00 (0.28 – 3.72)	3.35							
	Mod.	17	2.18 (0.97 – 3.39)	2.35							
	M-G	16	7.44 (1.95 – 12.93)	10.30							
APADEM-NH Aplanamiento emocional	SSDC	60	0.12 (0.00 – 0.24)	0.49	12.80	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC**	48.31	.001**	.266
	Leve	17	1.29 (-0.05 – 2.64)	2.62							
	Mod.	17	1.59 (0.48 – 2.69)	2.15							
	M-G	16	4.19 (1.45 – 6.93)	5.14							
APADEM-NH Inercia cognitiva	SSDC	60	0.30 (0.10 – 0.50)	0.77	23.00	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC** Mod > SSDC *	50.15	.000**	.394
	Leve	17	1.47 (0.32 – 2.62)	2.24							
	Mod.	17	2.47 (1.41 – 3.53)	2.07							
	M-G	16	6.31 (3.12 – 9.50)	5.99							
NPI- Trast. Sueño	SSDC	60	0.07 (-0.04 – 0.17)	0.41	6.70	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC**	11.82	.000**	.160
	Leve	17	0.00 (Cte)	0.00							
	Mod.	17	0.24 (-0.26 – 0.73)	0.97							
	M-G	16	2.19 (-0.18 – 4.56)	4.45							

*= Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 53: Análisis de Covarianza. Apatía y Sueño en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
NPI- Apatía/Indiferencia	Severidad	18.34	8.79	3 ; 105	.000**	.201
	Covariable: Edad	0.83	0.40	1 ; 105	.529 ^{NS}	--
APADEM-NH Apatía	Severidad	1336.60	18.26	3 ; 105	.000**	.343
	Covariable: Edad	164.98	2.25	1 ; 105	.136 ^{NS}	--
APADEM-NH Déficit de pensamiento ...	Severidad	254.12	14.86	3 ; 105	.000**	.298
	Covariable: Edad	66.16	3.87	1 ; 105	.052 ^{NS}	--
APADEM-NH Aplanamiento emocional afectivo	Severidad	72.11	12.91	3 ; 105	.000**	.270
	Covariable: Edad	7.96	1.43	1 ; 105	.235 ^{NS}	--
APADEM-NH Inercia cognitiva	Severidad	148.75	21.80	3 ; 105	.000**	.384
	Covariable: Edad	3.90	0.57	1 ; 105	.451 ^{NS}	--
NPI- Trastorno del Sueño	Severidad	18.93	6.20	3 ; 105	.001**	.151
	Covariable: Edad	0.81	0.27	1 ; 105	.607 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) *** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.2.5. Delirios

Puntuación en el subtest de Delirios (NPI). Aunque se ha encontrado que los casos DTA (Tabla 54) tienen una media significativamente superior ($t=2.03$; $P<.05$) que los SSDC (Fig. 55), el tamaño del efecto es muy pequeño (.037).

Incluyendo en el análisis el grado de deterioro (Tabla 55) se mantiene la significación ($F=2,87$; $P<.001$) y el tamaño del efecto bajo (.075). Los test de pares solo detectan diferencias entre el DTA moderadamente-grave y los casos con DTA leve y los SSDC. El control de la edad (Tabla 56) sobre esta variable no es significativa ($P>.05$) y los resultados son muy similares ($F=0,90$; $P<.05$ y efecto bajo: .076).

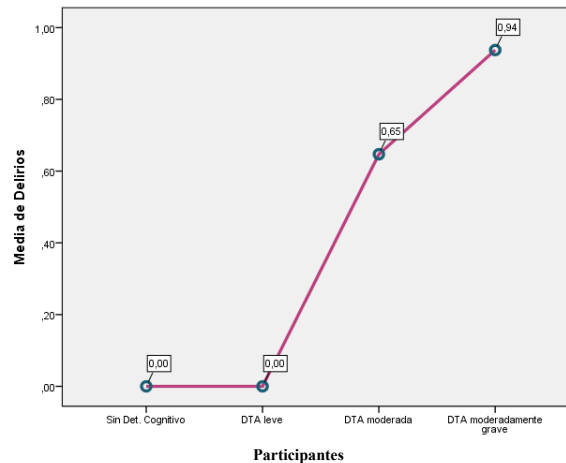


Figura 55: Diagrama de medias. NPI Delirios.

6.2.6. Alucinaciones

Puntuación en el subtest de Alucinaciones (NPI). No se han encontrado ni diferencias ni efectos significativos ($P>.05$) en todos los test estadísticos realizados (Tablas 54, 55 y 56).

6.2.7. Agitación

Puntuación en el subtest Agitación/Agresión (NPI). En los resultados se ha encontrado que existe una diferencia significativa ($t=2,72$; $P<.01$) tal que los casos con DTA tienen puntuaciones más elevadas que los SSDC (Tabla 54, Fig. 56) siendo el tamaño del efecto bajo (.076). Considerando los grados de severidad se mantiene la significación ($F=3,97$; $P<.05$) manteniendo el efecto en nivel bajo (.096); mientras que los

test post-hoc por pares solo han determinado una diferencia significativa entre los DTA moderadamente-grave y los SSDC (Tabla 55). Al realizar el Ancova para controlar la edad (Tabla 56) se encuentra que ésta no alcanza significación ($P > .05$) y por ello se mantienen los resultados previamente obtenidos ($F = 2.86$; $P < .05$ y tamaño del efecto bajo: $.076$).

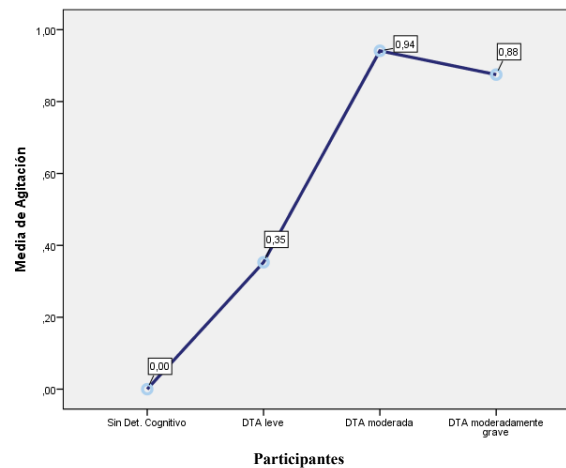


Figura 56: Diagrama de medias. NPI Agitación/Agresión.

6.2.8. Exaltación

Puntuación en el subtest de Exaltación/Euforia (NPI). Se han encontrado diferencias significativas ($t = 2.33$; $P < .05$) tales que los casos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 54, Fig. 57) aunque el tamaño del efecto es bajo ($.057$). Considerando el grado de deterioro (Tabla 55) se siguen observando diferencias significativas ($F = 3.47$; $P < .05$) con un efecto leve ($.079$) y que según los test a posteriori entre pares se debe a que los casos con DTA moderadamente-grave tienen una media más elevada que los SSDC ($P < .05$). En el control de la edad (Tabla 56) ésta no tiene ninguna significación ($P > .05$) y no altera los resultados anteriores ($F = 2.71$; $P < .05$; efecto leve: $.072$).

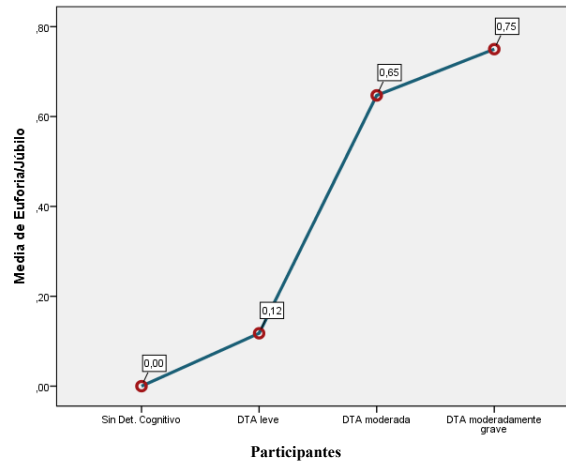


Figura 57: Diagrama de medias. NPI Exaltación/Enfuria.

6.2.9 Irritabilidad

Puntuación en el subtest de Irritabilidad/Labilidad (NPI). La media de los casos con DTA es superior a los SSDC (Tabla 54, Fig. 58) y alcanza significación estadística ($t=2.53$; $P<.05$) aunque con un tamaño del efecto muy bajo (.067). En el nivel de severidad (Tabla 55) se mantiene la significación ($F=2.88$; $P<.05$) y el efecto leve (.075); de modo que los test por pares indican que solo hay diferencia entre los DTA moderadamente-grave y los SSDC. El Ancova evidencia que aunque la edad (Tabla 56) no tiene significación ($P>.05$), su efecto produce que las diferencias anteriores ya no sean significativas ($P>.05$).

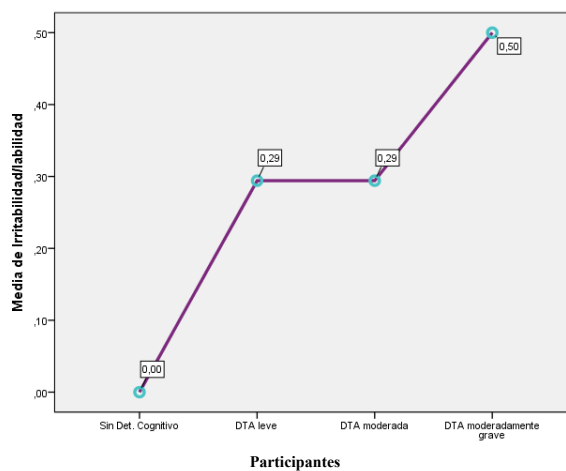


Figura 58: Diagrama de medias. NPI Irritabilidad/Labilidad.

Tabla 54: Test de diferencia entre 2 medias. Otros trastornos neuroconductuales -1-, en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	GI	P		/Z/	P		
NPI- Delirios	DTA	50	0.52 (-0.04 – 1.08)	1.98	2.03	108	.044 *	0.01 – 0.1.03	2.49	.001**	.037
	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
NPI- Alucinaciones	DTA	50	0.04 (-0.04 – 0.12)	0.28	1.10	108	.275 ^{NS}	N.S.	1.10	.273 ^{NS}	--
	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
NPI- Agitación/Agresión	DTA	50	0.72 (0.19 – 1.25)	1.87	2.72	108	.009**	0.19 – 1.25	3.20	.000**	.076
	SSDC	60	0.0 (Cte)	0.00							
NPI- Exaltación/Euforia	DTA	50	0.50 (0.07 – 0.93)	1.51	2.33	108	.024 *	0.07 – 0.93	2.75	.006**	.057
	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
NPI- Irritabilidad/Labilidad	DTA	50	0.36 (0.07 – 0.65)	1.00	2.53	108	.015 *	0.07 – 0.65	2.98	.003**	.067
	SSDC	60	0.0 (Cte)	0.00							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 55: Test de diferencia de medias: Anova. Otros trastornos neuroconductuales-1- en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	GI	P		Chi ²	P		
NPI- Delirios	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
	Leve	17	0.00 (Cte)	0.00							
	Mod.	17	0.65 (-0.22 – 1.52)	1.69	2.87	3 ; 106	.040 *	M-G > SSDC *	12.56	.006**	.075
	M-G	16	0.94 (-0.68 – 2.56)	3.04				M-G > Leve *			
NPI- Alucinaciones	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
	Leve	17	0.00 (Cte)	0.00							
	Mod.	17	0.00 (Cte)	0.00	2.01	3 ; 106	.117 ^{NS}	N.S.	5.88	.118 ^{NS}	--
	M-G	16	0.12 (-0.14 – 0.39)	0.50							
NPI- Agitación/Agresión	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
	Leve	17	0.35 (-0.39 – 1.10)	1.46	3.97	3 ; 106	.014 *	M-G > SSDC *	14.56	.002**	.095
	Mod.	17	0.94 (-0.16 – 2.04)	2.14							
	M-G	16	0.88 (-0.21 – 1.96)	2.03							
NPI- Exaltación/Euforia	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
	Leve	17	0.12 (-0.13 – 0.37)	0.49	3.47	3 ; 106	.019 *	M-G > SSDC *	9.91	.019 *	.019
	Mod.	17	0.65 (-0.10 – 1.39)	1.46							
	M-G	16	0.75 (-0.41 – 1.91)	2.18							
NPI- Irritabilidad/Labilidad	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
	Leve	17	0.29 (-0.10 – 0.69)	0.77	2.88	3 ; 106	.040 *	M-G > SSDC *	9.33	.025 *	.075
	Mod.	17	0.29 (-0.14 – 0.73)	0.85							
	M-G	16	0.50 (-0.23 – 1.23)	1.37							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 56: Análisis de Covarianza. Otros trastornos neuroconductuales-1- en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
NPI- Delirios	Severidad	5.09	0.90	3 ; 105	.039 *	.076
	Covariable: Edad	0.48	0.27	1 ; 105	.601 ^{NS}	--
NPI- Alucinaciones	Severidad	0.07	1.96	3 ; 105	.125 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	0.00	0.01	1 ; 105	.923 ^{NS}	--
NPI- Agitación/Agresión	Severidad	4.59	2.86	3 ; 105	.040 *	.076
	Covariable: Edad	0.13	0.08	1 ; 105	.777 ^{NS}	--
NPI- Exaltación/Euforia	Severidad	2.80	2.71	3 ; 105	.048 *	.072
	Covariable: Edad	0.30	0.29	1 ; 105	.593 ^{NS}	--
NPI- Irritabilidad/Labilidad	Severidad	0.89	1.92	3 ; 105	.131 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	0.15	0.32	1 ; 105	.575 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05)

6.2.10. Desinhibición

Puntuación en el subtest de Desinhibición (NPI). Existen diferencias estadísticamente significativas ($t=3.04$; $P<.01$) tal que los casos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 57, Fig. 59) aunque con un tamaño del efecto bajo (.093). Incluyendo el grado de severidad en el análisis (Tabla 58) sigue apareciendo la significación ($F=6.09$; $P<.01$) con un tamaño del efecto algo mayor, próximo al moderado (.147). Los test entre pares solo detectan diferencias en uno de ellos: entre la media más alta de los casos con DTA moderado y la más baja de los SSDC. Al controlar el efecto de la edad (Tabla 59) se observa que ésta no tiene relación significativa ($P>.05$) con la variable que se evalúa y por ello no afecta a los resultados anteriores que mantienen significación ($F=4.65$; $P<.01$) y tamaño del efecto (.117) en los valores ya comentados.

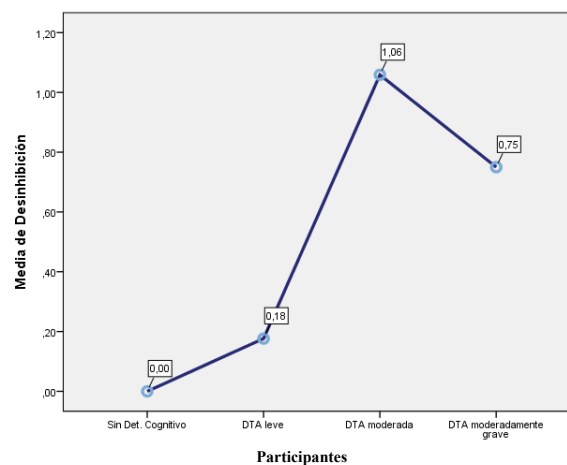


Figura 59: Diagrama de medias. NPI Desinhibición.

6.2.11. Conducta motora anómala

Puntuación en el subtest de Conducta motora anómala (NPI). El contraste entre las medias de los dos grupos no detecta diferencia significativa en el test de Student ($P>.05$) aunque si en la alternativa no-paramétrica de MW ($P<.05$) puntuando más los casos DTA (Tabla 57, Fig. 60) aunque con escasa diferencia.

Al incluir el grado de deterioro (Tabla 58) sí que se confirman las diferencias significativas ($F=1.99$; $P<.05$) y por ambas técnicas estadísticas, aunque el tamaño del efecto es bajo (.083) como era previsible a la vista de lo anterior. Los test post-hoc indican que solamente habría un par con significación: la media de los casos con DTA moderadamente-grave es superior a la media de los SSDC ($P<.05$). Tras el control de la edad (Tabla 59) los resultados apenas varían ($F=3.23$; $P<.05$; efecto: .084) ya que la edad no tiene significación ($P>.05$).

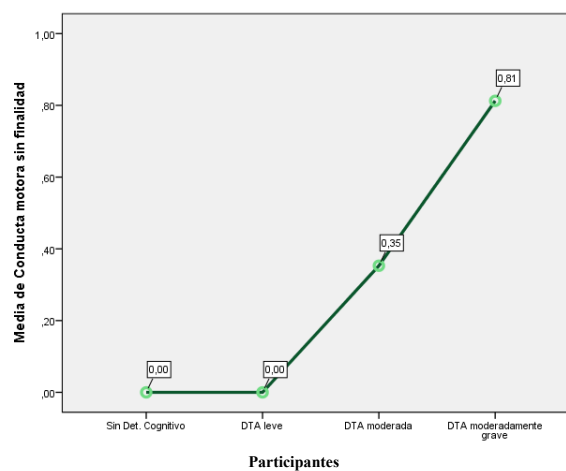


Figura 60: Diagrama de medias. NPI Conducta motora anómala.

6.2.12. Alimentación

Puntuación en el subtest Alimentación/Apetito (NPI). Los resultados de esta variable son muy similares a los de la anterior. En el primer contraste entre los dos grupos (DTA vs SSDC) el test de Student no encuentra diferencias ($P>.05$) mientras que su alternativa sí lo hace ($P<.05$) e indicarían que los casos con DTA puntúan más (Tabla 57, Fig. 61). Al considerar los grados de severidad (Tabla 58), ambos test ahora sí coinciden en detectar diferencias significativas ($F=3.59$; $P<.05$; efecto bajo: .092) que, según los test de pares, se localizan en que la media de los casos con DTA moderadamente-grave tienen una media más elevada que los SSDC.

Y cuando se procede al control de la edad (Tabla 59) ésta no es significativa ($P>.05$) y no altera los resultados anteriores ($F=17.51$; $P<.05$; efecto: .083).

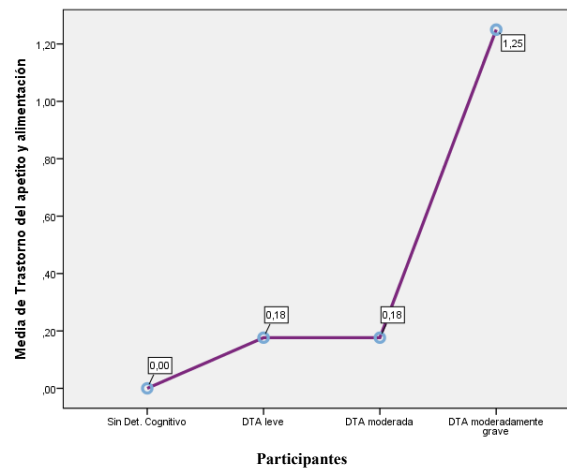


Figura 61: Diagrama de medias. NPI Alimentación/Apetito.

6.2.13. Situación neuroconductual global

Puntuación total en el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI). La puntuación total del NPI que valora la situación global, nos muestra la existencia de diferencias altamente significativas ($t=5.64$; $P<.001$) tales que los casos con DTA puntúan con valores superiores a los SSDC (Tabla 57, Fig. 62) con un tamaño del efecto ya elevado (.261). Incluyendo la severidad (Tabla 58) se mantiene la alta significación ($F=21.87$; $P<.001$) con un tamaño del efecto incrementado (.382).

Los test múltiples entre pares, indican que hay diferencia significativa ($P<.01$) tal que los pacientes con DTA moderadamente-grave como los DTA moderada tienen valores superiores a los SSDC, así como con los casos DTA leve ($P<.05$). El control de la edad (Tabla 59) no cambia los resultados anteriores ($P>.05$) que siguen teniendo similar significación y efecto ($F=17.51$; $P<.001$; efecto: .333).

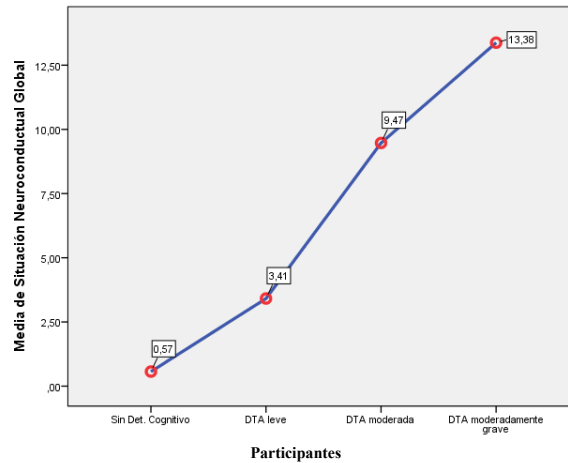


Figura 62: Diagrama de medias. NPI Situación neuroconductual global.

Tabla 57: Test de diferencia entre 2 medias. Otros trastornos neuroconductuales-2- en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	Gl	P		/Z/	P		
NPI- Desinhibición	DTA	50	0.66 (0.22 – 1.10)	1.53	3.04	108	.004**	0.22 – 1.10	3.81	.000**	.093
	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
NPI- Conducta motora anómala	DTA	50	0.38 (-0.05 – 0.81)	1.50	1.99	108	.079 NS	N.S.	2.22	.026 *	---
	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
NPI- Alimentación/Apetito	DTA	50	0.52 (-0.07 – 1.11)	2.06	1.78	108	.081 NS	N.S.	2.49	.013 *	---
	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00							
Situación neuroconductual global	DTA	50	8.66 (5.79 – 11.53)	10.10	5.64	108	.000**	5.21 – 10.98	6.79	.000**	.261
	SSDC	60	0.57 (0.28 – 0.86)	1.12							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 58: Test de diferencia de medias: Anova. Otros trastornos neuroconductuales-2- en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	Gl	P		Chi ²	P		
NPI- Desinhibición	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00	6.09	3 ; 106	.001**	ModG > SSDC*	21.74	.000**	.147
	Leve	17	0.18 (-0.20 – 0.55)	0.73							
	Mod.	17	1.06 (-0.05 – 2.17)	0.52							
	M-G	16	0.75 (0.06 – 1.44)	1.29							
NPI- Conducta motora anómala	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00	3.18	3 ; 106	.027 *	M-G > SSDC*	9.62	.022 *	.083
	Leve	17	0.00 (Cte)	0.00							
	Mod.	17	0.35 (-0.19 – 0.90)	1.06							
	M-G	16	0.81 (-0.47 – 2.09)	2.40							
NPI- Alimentación/Apetito	SSDC	60	0.00 (Cte)	0.00	3.59	3 ; 106	.016 *	M-G > SSDC**	9.26	.029 *	.092
	Leve	17	0.18 (-0.20 – 0.55)	0.73							
	Mod.	17	0.18 (-0.10 – 0.45)	0.53							
	M-G	16	1.25 (-0.61 – 3.11)	3.49							
Situación neuroconductual global	SSDC	60	0.57 (0.28 – 0.86)	1.12	21.87	3 ; 106	.000**	M-G > SSDC** Mod > SSDC** M-G > Leve * Mod > Leve *	53.36	.000**	.382
	Leve	17	3.41 (1.39 – 5.44)	3.94							
	Mod.	17	9.47 (6.09 – 12.85)	6.56							
	M-G	16	13.38 (5.57 – 21.18)	14.66							

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 59: Análisis de Covarianza. Otros trastornos neuroconductuales-2- en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
NPI- Desinhibición	Severidad	4.77	4.65	3 ; 105	.004**	.117
	Covariable: Edad	0.75	0.74	1 ; 105	.393 ^{NS}	--
NPI- Conducta motora anómala	Severidad	3.20	3.23	3 ; 105	.025*	.084
	Covariable: Edad	0.30	0.31	1 ; 105	.581 ^{NS}	--
NPI- Alimentación/Apetito	Severidad	5.91	3.17	3 ; 105	.027*	.083
	Covariable: Edad	0.21	0.11	1 ; 105	.737 ^{NS}	--
Situación neuroconductual global	Severidad	700.22	17.51	3 ; 105	.000**	.333
	Covariable: Edad	35.30	0.88	1 ; 105	.350 ^{NS}	--

*= Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.3. Capacidades funcionales (CF) para realizar las Actividades de la Vida diaria (AVD), básicas e instrumentales

Actividades Básicas de la Vida diaria (ABVD)

6.3.1. Capacidad funcional global básica

Capacidad funcional básica: puntuación en el Índice de Barthel (IB). Los casos con DTA alcanzan una media menor que los SSDC (Tabla 60, Fig. 63) siendo la diferencia significativa ($t=-5.25$; $P<.001$) equivalente a un tamaño del efecto casi elevado (.233). Al considerar el grado de deterioro (Tabla 61) se mantiene la significación ($F=14.94$; $P<.001$) con un ligero aumento del tamaño del efecto (.297). Los test entre pares indican que los casos con DTA moderadamente-grave y moderada puntúan más que los SSDC ($P<.01$) así como los DTA moderadamente-grave obtienen puntuaciones mayores que los DTA leve ($P<.05$). La edad (Tabla 62) no influye ($P>.05$) y por ello los resultados mantienen significación ($F=10.46$; $P<.001$) y tamaño del efecto (.230).

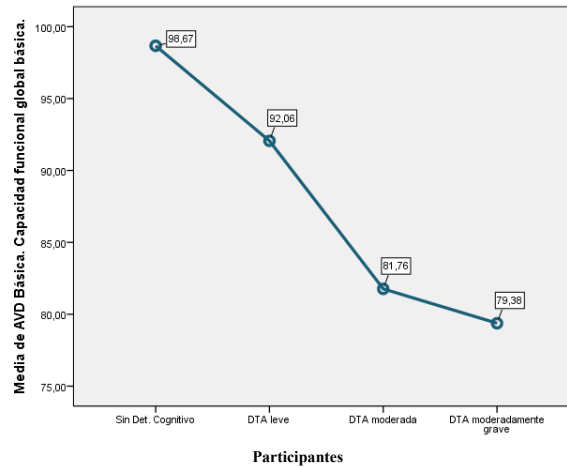


Figura 63: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Capacidad funcional básica global.

6.3.2. Comida

Puntuación en el subtest de Comida (IB). Existe una diferencia significativa ($t=-2.64$; $P<.05$) ya que los casos con DTA tienen valores menores que los SSDC (Tabla 60, Fig. 64) con un tamaño del efecto bajo (.073). En la severidad (Tabla 61) se mantienen las diferencias ($F=4.61$; $P<.01$) con un incremento del tamaño del efecto (.115). Los test entre pares han encontrado una significación entre los DTA moderadamente-grave con la media inferior y los SSDC con la mayor ($P<.01$). El control de la edad (Tabla 62) revela una relación significativa ($P<.05$), pero sin efecto sobre el análisis anterior que mantiene la significación ($F=6.19$; $P<.01$) y el tamaño del efecto (.150).

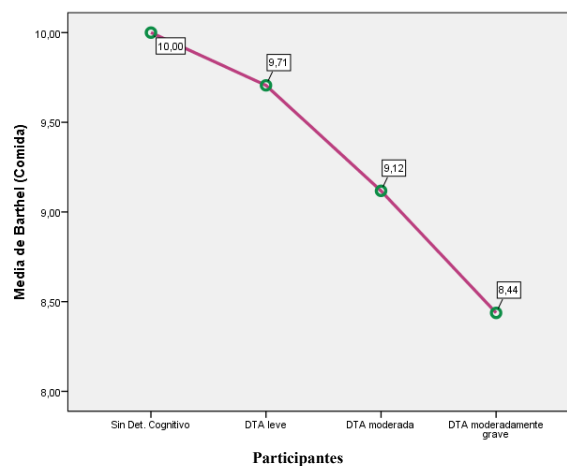


Figura 64: Diagrama de medias. Índice de Barthel: comida.

6.3.3. Lavado

Puntuación en el subtest de Lavado (IB). Los casos con DTA presentan una media menor (Tabla 60) que los SSDC (Fig. 65), siendo esta diferencia significativa ($t=-5.81$; $P<.001$) con un tamaño del efecto elevado (.269). Al considerar la severidad (Tabla 61) se aprecian diferencias significativas ($F=22.43$; $P<.001$) y un aumento del efecto (.388). Los test múltiples han determinado que tanto los sujetos con DTA moderadamente-grave como los DTA moderada, tienen puntuaciones inferiores a los sujetos sin DC ($P<.01$) y también a los casos con DTA leve ($P<.05$). El Ancova (Tabla 62) ha mostrado que la edad no tiene significación ($P>.05$) y por ello no alteran los resultados anteriores que se mantienen similares ($F=17.24$; $P<.001$; tamaño del efecto: .330).

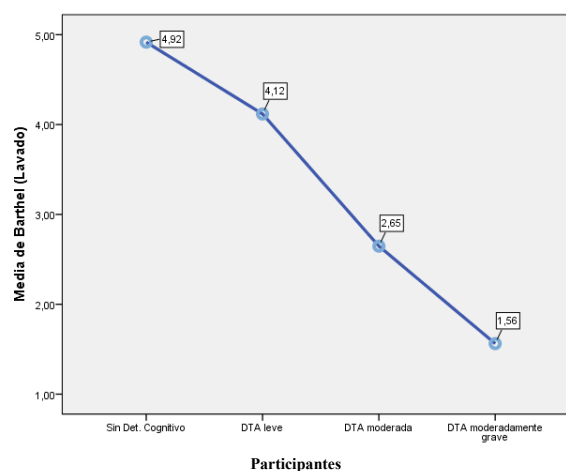


Figura 65: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Lavado.

Puntuación en el subtest de Lavado (FUCAS). Los casos DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 60, Fig. 66) siendo esta diferencia significativa ($t=4.58$; $P<.001$) con un tamaño del efecto moderado (.188). Al considerar el grado de deterioro (Tabla 61) se sigue presentando la significación ($F=15.71$; $P<.001$) con un muy notable incremento del tamaño del efecto que ya es elevado (.308).

Los test a posteriori indican, como en la variable anterior, que los casos con DTA moderadamente-grave y moderada tienen una media, esta vez mayor, que los SSDC ($P < .01$) y los DTA leve ($P < .05$). En el control de la edad (Tabla 62) ésta no tiene relación ($P > .05$) y ello implica que no hay alteración en los resultados ($F = 15.06$; $P < .001$ y tamaño del efecto: .301, elevado).

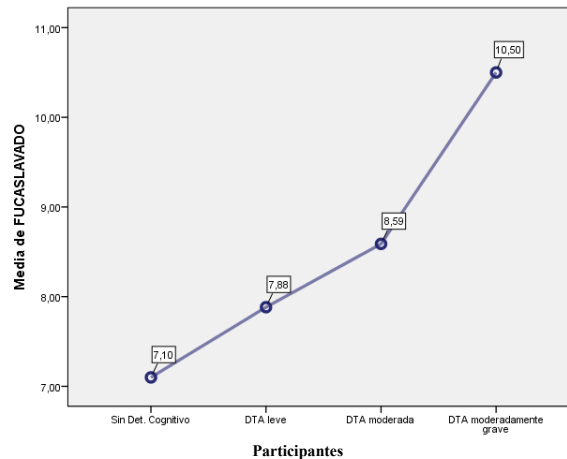


Figura 66: Diagrama de medias. FUCAS: Lavado.

6.3.4. Vestido

Puntuación en el subtest de Vestido (IB). Los casos con DTA tienen una media menor que los SSDC (Tabla 60, Fig. 67) siendo la diferencia significativa ($t = -6.06$; $P < .001$) correspondiéndose a un tamaño del efecto elevado (.285). Analizando según el grado de severidad (Tabla 61) se mantienen las diferencias ($F = 28.62$; $P < .001$) y se incrementa el efecto hasta un nivel muy grande (.448). Los test múltiples entre pares han determinado que las diferencias se dan entre los casos DTA moderadamente-grave y moderada, quienes tienen medias menores que los casos DTA leve y los SSDC ($P < .01$). El control de la edad (Tabla 62) indica que ésta no tiene efecto significativo ($P > .05$) y como consecuencia no varían los resultados ($F = 23.80$; $P < .001$, y tamaño del efecto grande: .405).

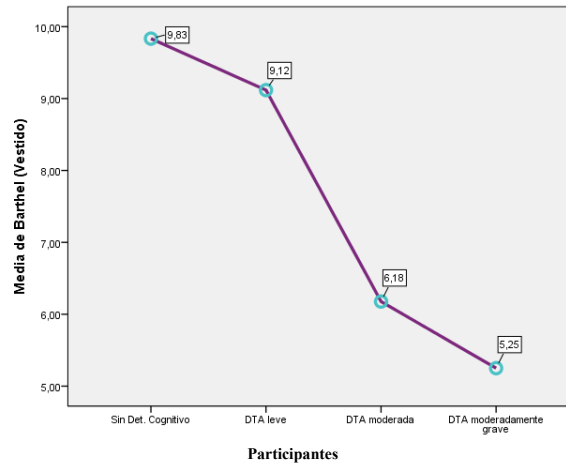


Figura 67: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Vestido.

Puntuación en el subtest de Ropa (FUCAS). La media de los DTA es superior a la de los SSDC (Tabla 60, Fig. 68) con una diferencia significativa ($t=5.90$; $P<.001$) y un tamaño del efecto elevado (.278). En el grado de deterioro (Tabla 61) se siguen encontrando diferencias significativas ($F=25.87$; $P<.001$) con un efecto más elevado (.423). Los test entre pares muestran que los casos con DTA moderadamente-grave tienen puntuaciones superiores a todos los demás participantes ($P<.01$) así como los DTA moderada también puntúan por encima de los SSDC ($P<.01$). En el análisis del control de la edad (Tabla 62) se determina que ésta no influye ($P>.05$) y no altera los análisis anteriormente comentados que se mantienen similares ($F=22.98$; $P<.001$; y tamaño del efecto grande: .396).

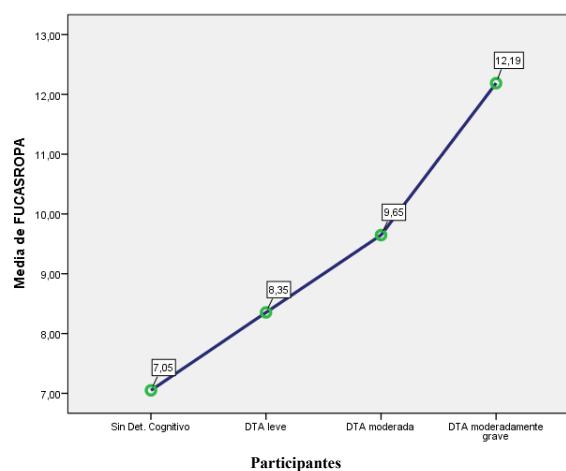


Figura 68: Diagrama de medias. FUCAS: vestido.

6.3.5. Arreglo

Puntuación en el subtest de Arreglo (IB). Existe diferencia estadísticamente significativa ($t=-3.14$; $P<.01$) según la cual los casos DTA tienen un valor medio menor que los SSDC (Tabla 60, Fig. 69) aunque con un tamaño del efecto bajo (.099). Incorporando el grado de severidad al análisis (Tabla 61) se siguen observando diferencias significativas ($F=5.26$; $P<.01$) con un efecto algo mayor (.129) tales que según los test post-hoc, solo se encuentra una significación ($P<.01$) por la que los casos con DTA moderadamente-grave tienen una media menor que los SSDC.

En el Ancova para el control de la edad (Tabla 62) se encuentra que ésta no tiene efecto ($P>.05$) y como consecuencia los resultados anteriores apenas varían ($F=3,88$; $P<.05$; efecto: .100).

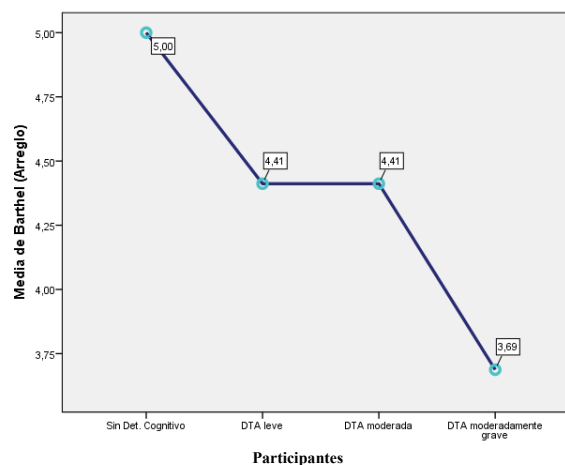


Figura 69: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Arreglo.

6.3.6. Deposición

Puntuación en el subtest de Deposición (IB). Los análisis estadísticos realizados indican que no existen diferencias significativas ($P>.05$) entre los grupos, ni efecto alguno sobre esta variable (Tabla 60, 61 y 62).

6.3.7. Micción

Puntuación en el subtest de Micción (IB). La media de los casos DTA es menor que la de los SSDC (Tabla 60, Fig. 70) diferencia significativa ($t=-2.48$; $P<.05$) aunque con un tamaño del efecto bajo (.061). En el grado de severidad (Tabla 61) se mantiene la significación ($F=4.14$; $P<.01$) y se incrementa el efecto (.105). Los test de pares indican que los casos con DTA moderadamente-grave tienen valores inferiores a los SSDC y que los DTA leve ($P<.01$), así como los DTA moderada también puntúan menos que los SSDC ($P<.05$). Controlando la edad (Tabla 62) ni se encuentra significación ($P>.05$) ni se alteran los resultados ($F=2.98$; $P<.05$; y efecto bajo: .078).

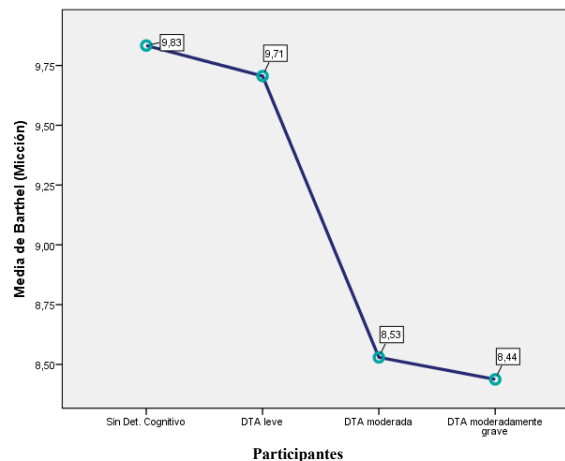


Figura 70: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Micción.

6.3.8. Ir al retrete

Puntuación en el subtest de Ir al retrete (IB). Los resultados muestran que los casos con DTA tienen una media menor que los SSDC (Tabla 60, Fig. 71) siendo la diferencia significativa ($t=-4.1$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto moderado (.160). Incluyendo la severidad de la DTA (Tabla 61) se mantiene la significación ($F=9.66$; $P<.001$) y se incrementa el tamaño del efecto (.215).

Los test entre pares indican que los casos con DTA moderadamente-grave y moderada puntúan menos que los SSDC ($P < .01$) así como que los DTA moderadamente-grave también tienen una media menor que los casos con DTA leve ($P < .05$). La edad (Tabla 62) no presenta significación ($P > .05$) y los resultados son similares ($F = 6.76$; $P < .001$; efecto moderado: .162).

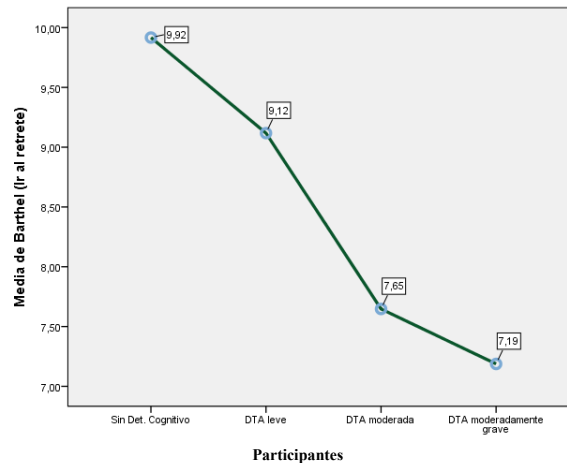


Figura 71: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Ir al retrete.

6.3.9. Transferencia

Puntuación en el subtest de Transferencia (IB). Los casos DTA tienen una media menor que los SSDC (Tabla 60, Fig. 72) siendo esta diferencia significativa ($t = -2.82$; $P < .01$) si bien el tamaño del efecto es bajo: .082). El contraste en función del grado de deterioro (Tabla 61) revela diferencias significativas ($F = 3.36$; $P < .05$) y un efecto bajo (.087) de modo que los test de pares solo detectan una significación, débil, entre los DTA moderada y los SSDC ($P < .05$). El control de la edad (Tabla 62) determina que ésta no tiene relación significativa ($P > .05$), pero que si se tiene en cuenta la edad, las diferencias anteriores ya no se pueden considerar como significativas ($P > .05$).

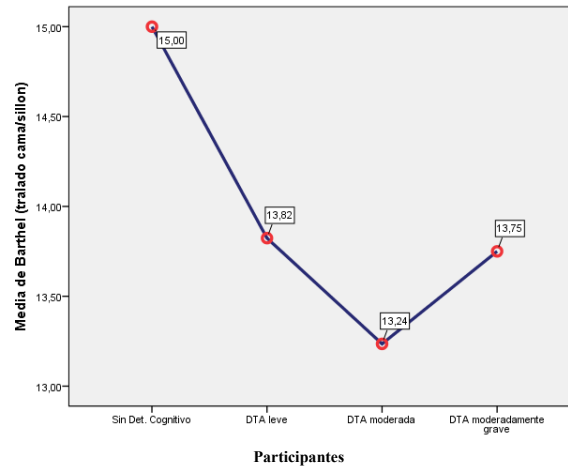


Figura 72: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Transferencia.

6.3.10. Deambulaci3n

Puntuaci3n en el subtest de Deambulaci3n (IB). Existe una diferencia significativa ($t=-2.41$; $P<.05$) tal que los casos con DTA tienen una media inferior que los SSDC (Tabla 60, Fig. 73) con un tama1o del efecto muy bajo (.059). En el grado de severidad (Tabla 61) se producen diferencias significativas ($F=2.87$; $P<.05$) y con un tama1o del efecto bajo (.075). Los test m1ltiples revelan que los DTA moderada-grave tienen un valor medio inferior a los SSDC y a los DTA leve ($P<.05$). El Ancova (Tabla 62) muestra que a pesar que la edad no tiene significaci3n ($P>.05$) hace que las diferencias anteriores encontradas pierdan su significaci3n ($P>.05$).

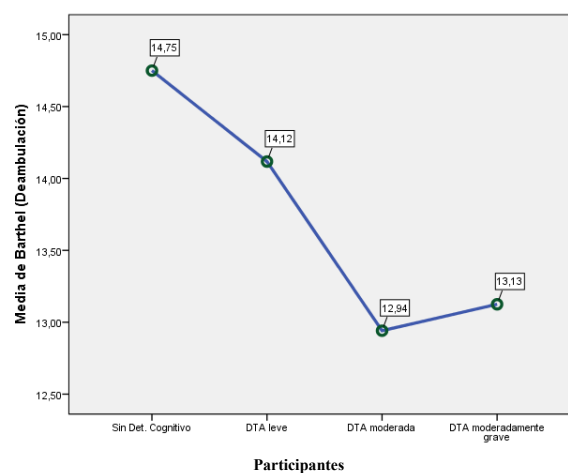


Figura 73: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Deambulaci3n.

6.3.11. Subir y bajar escaleras

Puntuación en el subtest de Subir y bajar escaleras (IB). Al contrastar ambos grupos se observa que la media de los casos con DTA es menor que la media de los SSDC (Tabla 60, Fig. 74) siendo ésta diferencia significativa ($t=-2.76$; $P<.01$) pero con un tamaño del efecto bajo (.071). En función del grado de la severidad del deterioro cognitivo (Tabla 61) se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($F=3.53$; $P<.05$) aunque se mantiene el tamaño del efecto bajo (.091).

Los test a posteriori entre pares detectan significación de forma que los casos con DTA moderada tienen una media menor que los SSDC ($P<.05$).

El análisis del Ancova para el control de la edad (Tabla 62) indica que ésta tiene una relación significativa leve ($P<.05$), siendo suficiente para que las diferencias anteriores pierdan su significación ($P>.05$).

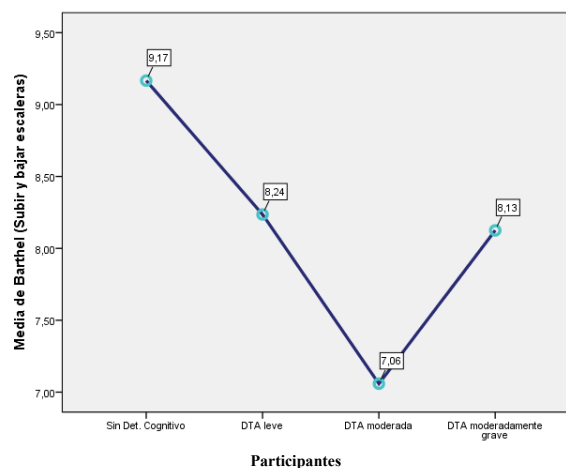


Figura 74: Diagrama de medias. Índice de Barthel: Subir y bajar escaleras.

Tabla 60: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidades funcionales: AVD Básicas en función del Grupo.

Variable / Grupo		N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²
					T	GI	P		/Z/	P	
Capac. funcional básica global	DTA	50	84.50 (79.16 – 89.84)	18.80	-5.25	108	.000**	8.75 – 19.58	6.38	.000**	.233
	SSDC	60	98.67 (97.75 – 99.58)	3.54							
Comida	DTA	50	9.10 (8.42 – 9.78)	2.40	-2.64	108	.011 *	0.22 – 1.58	2.98	.003**	.072
	SSDC	60	10.00 (Cte)	0.00							
Lavado (Barthel)	DTA	50	2.80 (2.09 – 3.51)	2.50	-5.81	108	.000**	1.39 – 2.85	5.41	.000**	.269
	SSDC	60	4.92 (4.74 – 5.08)	0.65							
FUCAS – Lavado	DTA	50	8.96 (8.15 – 9.77)	2.84	4.58	108	.000**	1.04 – 2.67	5.12	.000**	.188
	SSDC	60	7.10 (6.98 – 7.22)	0.48							
Vestido (Barthel)	DTA	50	6.88 (5.93 – 7.83)	3.35	-6.06	108	.000**	1.98 – 3.93	5.81	.000**	.285
	SSDC	60	9.83 (9.60 – 10.07)	0.91							
FUCAS – Ropa	DTA	50	10.02 (9.01 – 11.03)	3.54	5.90	108	.000**	1.96 – 3.98	6.96	.000**	.278
	SSDC	60	7.05 (6.95 – 7.15)	0.39							
Arreglo	DTA	50	4.18 (3.65 – 4.71)	1.84	-3.14	108	.003**	0.29 – 1.34	3.41	.001**	.099
	SSDC	60	5.00 (Cte)	0.00							
Deposición	DTA	50	9.70 (9.25 – 10.15)	1.57	1.35	108	.182 ^{NS}	N.S.	1.56	.120 ^{NS}	--
	SSDC	60	10.00 (Cte)	0.00							
Micción	DTA	50	8.90 (8.18 – 9.62)	2.53	-2.48	108	.016 *	0.18 – 1.69	2.56	.000**	.061
	SSDC	60	9.83 (9.60 – 10.07)	0.91							
Ir al retrete	DTA	50	8.00 (7.09 – 8.91)	3.19	-4.17	108	.000**	1.00 – 2.84	4.37	.000**	.160
	SSDC	60	9.92 (9.75 – 10.08)	0.65							
Transferencia	DTA	50	13.60 (12.60 – 14.60)	3.51	-2.82	108	.007**	0.40 – 2.40	3.41	.000**	.082
	SSDC	60	15.00 (Cte)	0.00							
Deambulaci3n	DTA	50	13.40 (12.31 – 14.49)	3.83	-2.41	108	.019 *	0.23 – 2.47	2.46	.000**	.059
	SSDC	60	14.75 (14.47 – 15.03)	1.10							
Subir y bajar escaleras	DTA	50	7.80 (6.93 – 8.67)	3.06	-2.76	108	.007**	0.38 – 2.35	2.62	.009**	.071
	SSDC	60	9.17 (8.68 – 9.65)	1.88							

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 61: Test de diferencia de medias: Anova. Capacidades funcionales: AVD Básicas en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²	
				Valor F	Gl	P		Chi ²	P		
Capac. Func. básica global	SSDC	60	98.67 (97.75 – 99.58)	3.55	14.94	3 ; 106	.000**	M-G < SSDC** Mod < SSDC** M-G < Leve *	51.95	.000**	.297
	Leve	17	92.06 (85.56 – 98.55)	12.63							
	Mod.	17	81.76 (70.30 – 93.22)	22.29							
	M-G	16	79.38 (69.36 – 89.38)	18.78							
Comida	SSDC	60	10.00 (Cte)	0.00	4.61	3 ; 106	.005**	M-G < SSDC**	14.10	.003**	.115
	Leve	17	9.71 (9.08 – 10.32)	1.21							
	Mod.	17	9.12 (7.76 – 10.48)	2.64							
	M-G	16	8.44 (6.83 – 10.04)	3.01							
Lavado (Barthel)	SSDC	60	4.92 (4.75 – 5.08)	0.65	22.43	3 ; 106	.000**	M-G < SSDC** Mod < SSDC** M-G < Leve** Mod < Leve *	42.33	.000**	.388
	Leve	17	4.12 (3.11 – 5.13)	1.96							
	Mod.	17	2.65 (1.32 – 3.97)	2.57							
	M-G	16	1.56 (0.29 – 2.84)	2.39							
FUCAS – Lavado	SSDC	60	7.10 (6.98 – 7.22)	0.48	15.71	3 ; 106	.000**	M-G > Mod * M-G > Leve** M-G > SSDC** Mod > SSDC *	43.74	.000**	.308
	Leve	17	7.88 (6.61 – 9.15)	2.47							
	Mod.	17	8.59 (7.266 – 9.91)	2.58							
	M-G	16	10.50 (8.93 – 12.07)	2.94							
Vestido (Barthel)	SSDC	60	9.83 (9.60 – 10.07)	0.91	28.62	3 ; 106	.000**	M-G < SSDC** Mod < SSDC** M-G < Leve** Mod < Leve**	51.23	.000**	.448
	Leve	17	9.12 (8.11 – 10.13)	1.96							
	Mod.	17	6.18 (4.47 – 7.88)	3.32							
	M-G	16	5.25 (3.43 – 7.07)	3.42							
FUCAS – Ropa	SSDC	60	7.05 (6.95 – 7.15)	0.39	25.87	3 ; 106	.000**	M-G > Mod ** M-G > Leve** M-G > SSDC** Mod > SSDC**	56.15	.000**	.423
	Leve	17	8.35 (7.34 – 9.36)	1.97							
	Mod.	17	9.65 (8.20 – 11.09)	2.80							
	M-G	16	12.19 (9.80 – 14.58)	4.49							
Arreglo	SSDC	60	5.00 (Cte)	0.00	5.26	3 ; 106	.002**	M-G < SSDC**	16.91	.001**	.129
	Leve	17	4.41 (3.56 – 5.27)	1.66							
	Mod.	17	4.41 (3.56 – 5.27)	1.66							
	M-G	16	3.69 (2.51 – 4.87)	2.21							
Deposición	SSDC	60	10.00 (Cte)	0.00	1.71	3 ; 106	.169 ^{NS}	N.S.	4.72	.193 ^{NS}	--
	Leve	17	10.00 (Cte)	0.00							
	Mod.	17	9.71 (9.08 – 10.33)	1.21							
	M-G	16	9.38 (8.04 – 10.71)	2.50							
Micción	SSDC	60	9.83 (9.60 – 10.07)	0.90	4.14	3 ; 106	.008**	M-G < Leve** M-G < SSDC** Mod < SSDC *	10.87	.012 *	.105
	Leve	17	9.71 (9.08 – 10.33)	1.21							
	Mod.	17	8.53 (7.02 – 10.04)	2.94							
	M-G	16	8.44 (6.83 – 10.04)	3.01							
Ir al retrete	SSDC	60	9.92 (9.75 – 10.08)	0.65	9.66	3 ; 106	.000**	M-G < SSDC** Mod < SSDC** M-G < Leve *	23.94	.000**	.215
	Leve	17	9.12 (8.11 – 10.13)	1.96							
	Mod.	17	7.65 (5.80 – 9.49)	3.59							
	M-G	16	7.19 (5.24 – 9.13)	3.64							
Transferencia	SSDC	60	15.00 (Cte)	0.00	3.36	3 ; 106	.022 *	Mod < SSDC *	12.76	.005**	.087
	Leve	17	13.82 (12.70 – 14.95)	2.19							
	Mod.	17	12.23 (11.02 – 15.45)	4.31							
	M-G	16	13.75 (11.69 – 15.81)	3.87							
Deambulaci3n	SSDC	60	14.75 (14.47 – 15.03)	1.10	2.87	3 ; 106	.040 *	M-G < Leve * M-G < SSDC *	6.60	.086 ^{NS}	.075
	Leve	17	14.12 (13.10 – 15.13)	1.96							
	Mod.	17	12.94 (10.36 – 15.52)	5.02							
	M-G	16	13.12 (10.98 – 15.27)	4.03							
Subir y bajar escaleras	SSDC	60	9.17 (8.68 – 9.65)	1.88	3.53	3 ; 106	.017 *	Mod < SSDC *	8.30	.040 *	.091
	Leve	17	8.24 (6.97 – 9.50)	2.46							
	Mod.	17	7.06 (5.23 – 8.89)	3.56							
	M-G	16	8.12 (6.48 – 9.77)	3.10							

* = Significativo al 5% (P < .05)

** = Altamente significativo al 1% (P < .01)

Tabla 62: Análisis de Covarianza. Capacidades funcionales: AVD Básicas en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
I.B - Capac. funcional básica global	Severidad	1604.61	10.46	3 ; 105	.000**	.230
	Covariable: Edad	431.32	2.81	1 ; 105	.097 ^{NS}	--
I.B. – Comida	Severidad	15.31	6.19	3 ; 105	.001**	.150
	Covariable: Edad	11.42	4.62	1 ; 105	.034*	.042
I.B. – Lavado	Severidad	44.68	17.24	3 ; 105	.000**	.330
	Covariable: Edad	6.03	2.33	1 ; 105	.130 ^{NS}	--
FUCAS – Lavado	Severidad	49.47	15.06	3 ; 105	.000**	.301
	Covariable: Edad	2.35	0.72	1 ; 105	.399 ^{NS}	--
I.B. – Vestido	Severidad	104.03	23.80	3 ; 105	.000**	.405
	Covariable: Edad	2.58	0.59	1 ; 105	.444 ^{NS}	--
FUCAS – Ropa	Severidad	109.11	22.98	3 ; 105	.000**	.396
	Covariable: Edad	0.45	0.10	1 ; 105	.758 ^{NS}	--
I.B. – Arreglo	Severidad	5.95	3.88	3 ; 105	.011*	.100
	Covariable: Edad	0.54	0.35	1 ; 105	.555 ^{NS}	--
I.B. – Deposición	Severidad	1.37	0.26	3 ; 105	.256 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	0.56	0.51	1 ; 105	.479 ^{NS}	--
I.B. – Micción	Severidad	9.66	2.98	3 ; 105	.035*	.078
	Covariable: Edad	5.73	1.77	1 ; 105	.187 ^{NS}	--
I.B. - Ir al retrete	Severidad	30.98	6.76	3 ; 105	.000**	.162
	Covariable: Edad	9.59	2.09	1 ; 105	.151 ^{NS}	--
I.B. – Transferencia	Severidad	9.17	1.64	3 ; 105	.185 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	10.90	1.95	1 ; 105	.166 ^{NS}	--
I.B. – Deambulaci3n	Severidad	41.97	13.99	3 ; 105	.135 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	5.16	0.70	1 ; 105	.405 ^{NS}	--
I.B. - Subir y bajar escaleras	Severidad	9.62	1.63	3 ; 105	.188 ^{NS}	--
	Covariable: Edad	31.46	5.32	1 ; 105	.023*	.048

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD)

6.3.12. Capacidad funcional instrumental Global

Puntuaci3n total en la Capacidad funcional instrumental global (PCG-IADL). Se ha encontrado una diferencia altamente significativa ($t=-14.69$; $P<.001$) tal que los casos con DTA tienen un valor medio menor que los SSDC (Tabla 63, Fig. 75) con un tama1o del efecto muy grande (.666). Considerando el grado de severidad (Tabla 64) se sigue encontrando significaci3n ($F=99.83$; $P<.001$) y con efecto a1n m1s elevado (.739).

Los test múltiples determinan que todos los casos con DTA sea cual sea su grado presentan una media menor que los SSDC ($P < .01$) así como que en la DTA leve se obtiene una media menor que los otros dos grados de severidad ($P < .01$). El control del efecto de la edad (Tabla 65) indica que ésta no tiene relación ($P > .05$) y como consecuencia los resultados anteriores apenas se ven modificados ($F = 74.94$; $P < .001$ y efecto: .682, muy grande).

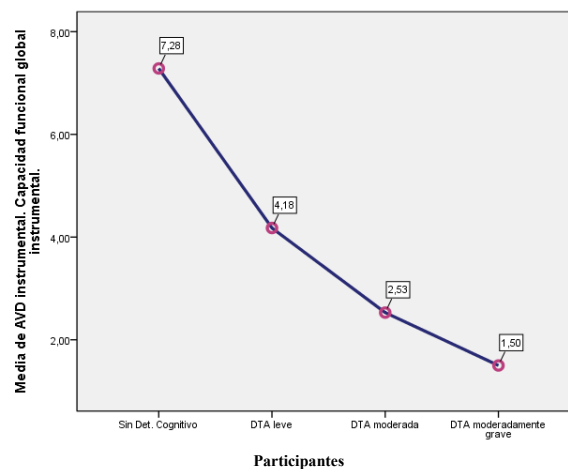


Figura 75: Diagrama de medias. PCG: Capacidad funcional instrumental global.

6.3.13. Capacidad para usar el teléfono

Puntuación en el subtest de Capacidad para usar el teléfono (PCG-IADL). Los datos indican que hay una diferencia significativa ($t = 7.56$; $P < .001$) tal que los casos DTA alcanzan una media mayor que los SSDC (Tabla 63, Fig. 76) con un gran efecto (.375). Al incorporar el grado de deterioro al análisis (Tabla 64) se sigue encontrando significación ($F = 36.88$; $P < .001$) y el tamaño del efecto se incrementa de forma notable (.511).

Los test post-hoc nos indican que las diferencias entre todos los grupos alcanzan significación ($P < .01$) de modo que se puede decir que cuanto mayor sea el grado de DTA mayor será la puntuación en este subtest. El control estadístico de la edad con Ancova

(Tabla 65) determina que ésta tiene relación significativa con la variable medida ($P < .01$; efecto bajo: .046) aunque esto no implica cambio en los resultados anteriores.

Se mantiene la significación entre los grupos ($F=27.59$; $P < .001$) y el tamaño del efecto sigue siendo grande (.441).

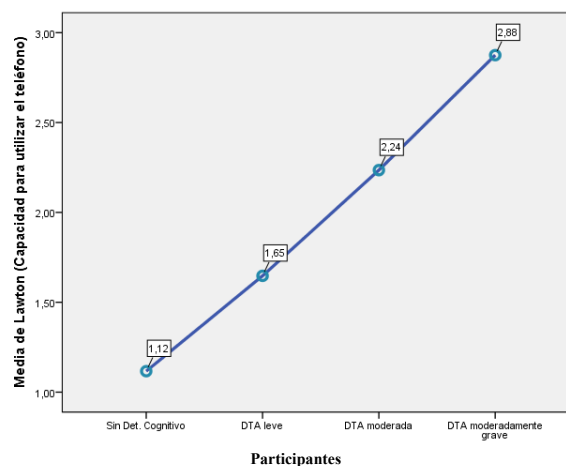


Figura 76: Diagrama de medias. PCG: Capacidad usar teléfono.

Puntuación obtenida en el subtest de Comunicación (FUCAS). Se observa que los casos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 63, Fig. 77) que alcanza significación estadística ($t=8.16$; $P < .001$) y tamaño del efecto muy grande (.481). Analizando en función del grado de la severidad (Tabla 64) se mantiene la significación ($F=89.97$; $P < .001$) con un muy notable incremento del tamaño del efecto (.718).

Los test a posteriori entre pares detectan diferencias entre todos los grupos ($P < .01$) de modo que se puede decir que cuanto mayor sea el grado de deterioro mayor es la puntuación en este subtest. Tras el control de la edad (Tabla 65) se ha encontrado que ésta no tiene relación significativa ($P > .05$) y que por ello no altera de forma notable los resultados previamente comentados que mantienen su significación ($F=75.93$; $P < .001$) y su efecto muy grande (.684).

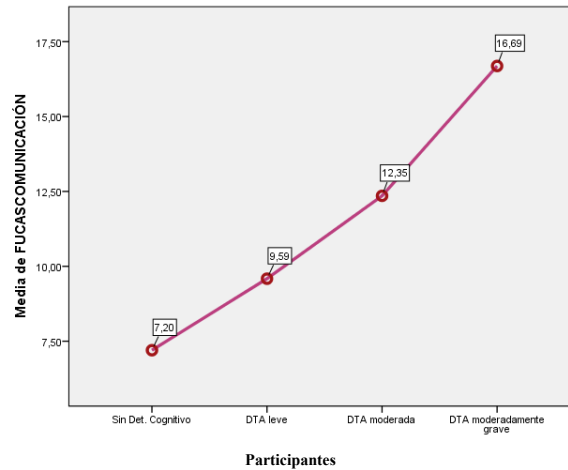


Figura 77: Diagrama de medias. FUCAS: Comunicación.

6.3.14. Capacidad para realizar compras

Puntuación en el subtest de Capacidad para realizar compras (PCG-IADL). Los casos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 63, Fig. 78) siendo ésta diferencia significativa ($F=11.69$; $P<.001$) con un tamaño del efecto muy grande (.601). En la severidad (Tabla 64) sigue habiendo significación ($F=104.39$; $P<.001$) con un tamaño del efecto mayor aún (.749). Los test entre pares detectan diferencias entre todos los grupos ($P<.01$) por lo que cuanto mayor es el grado de DTA más alta es la puntuación. El Ancova (Tabla 65) determina que la edad está asociada ($P<.05$) de forma muy leve (.055) pero apenas tiene efecto sobre el análisis anterior ($F=25.45$; $P<.001$; y efecto: .703).

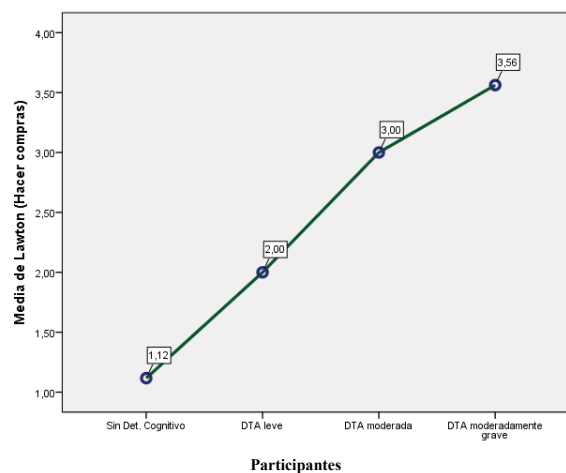


Figura 78: Diagrama de medias. PCG: Capacidad hacer compras.

Puntuación obtenida en el subtest Compra (FUCAS). Los casos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 63, Fig. 79) de forma significativa ($t=7.55$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto casi elevado (.384). Considerando el grado de deterioro (Tabla 64) se sigue encontrando significación ($F=54.57$; $P<.001$) y con un tamaño del efecto incrementado (.607). Los test múltiples muestran que todas las diferencias son significativas ($P<.01$) excepto la que hay entre los casos con DTA leve y los SSDC que no tiene significación ($P>.05$).

El Ancova para el control de la edad (Tabla 65) indica que ésta no tiene efecto significativo ($P>.05$) y por ello se mantienen resultados similares ($F=45.46$; $P<.001$; y tamaño del efecto muy grande: .566).

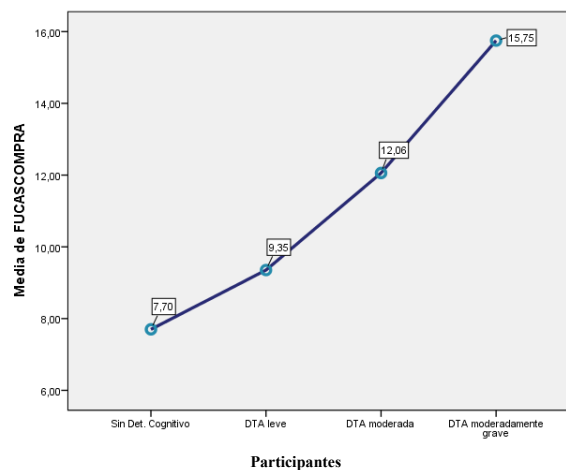


Figura 79: Diagrama de medias. FUCAS: Compras.

6.3.15. Preparación de la comida

Puntuación en el subtest de Preparación de la comida (PCG-IADL). Se observa una media más elevada en los casos con DTA que en los SSDC (Tabla 63, Fig. 80) siendo la diferencia altamente significativa ($t=13.14$; $P<.001$) correspondiéndose a un tamaño del efecto muy grande (.688). Incluyendo el grado de deterioro en el análisis (Tabla 64) se sigue encontrando significación ($F=79.18$; $P<.001$) con un efecto incrementado (.734).

Los test de pares indican que todos los sujetos de todos los grupos con DTA, independientemente de su grado, puntúan más que los SSDC ($P < .01$) así como que los casos con DTA moderadamente-grave también tiene una media más elevada que los SSDC ($P < .001$). En el control de la edad (Tabla 65) se comprueba que esta variable no tiene efecto alguno ($P > .05$) y que por ello no altera lo que se ha concluido previamente puesto que los resultados son similares ($F = 29.33$; $P < .001$ y efecto: .664).

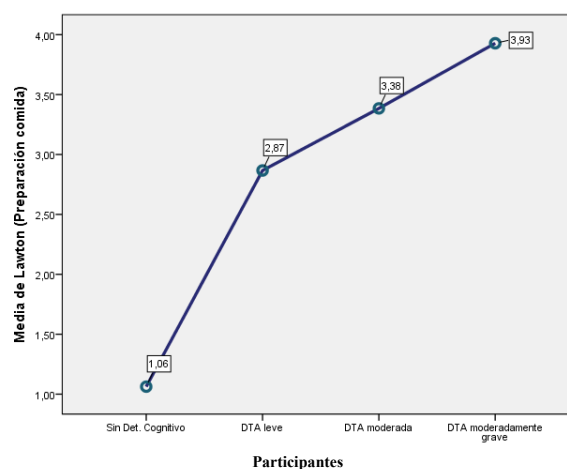


Figura 80: Diagrama de medias. PCG: Preparar comida.

6.3.16. Cuidado de la casa

Puntuación en el subtest de Cuidado de la casa (PCG-IADL). Los sujetos con DTA tienen una media más alta que los SSDC (Tabla 63, Fig. 81) siendo la diferencia significativa ($t = 8.73$; $P < .001$) con un tamaño del efecto muy grande (.485). Analizando los datos en función de la severidad (Tabla 64) se mantiene la significación ($F = 31.10$; $P < .001$) y se aumenta el tamaño del efecto (.520). Los test a posteriori, determinan que todos los grupos con DTA tienen una media más alta que los SSDC ($P < .01$). El Ancova empleado para el control de la edad (Tabla 65) muestra que ésta sí tiene una relación significativa pero leve ($P < .05$; efecto: .067) que a pesar de ello, no altera apenas los análisis previos ya que se mantienen similares ($F = 19.77$; $P < .001$; y efecto: .411).

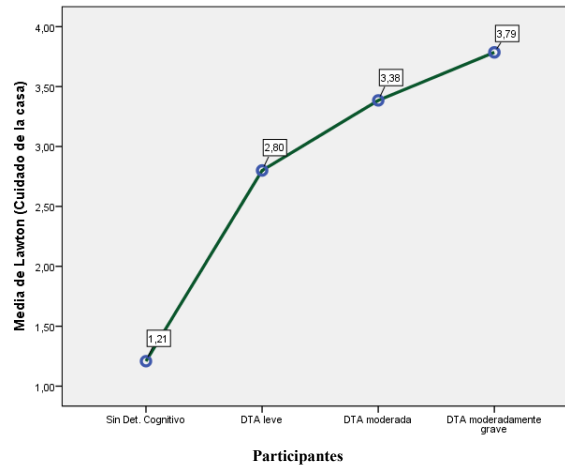


Figura 81: Diagrama de medias. PCG: Cuidado de la casa.

6.3.17. Lavado de ropa

Puntuación en el subtest de Lavado de ropa (PCG-IADL). Los casos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 63, Fig. 82) diferencia que alcanza significación ($t=12.01$; $P<.001$) y tamaño del efecto muy grande (.651). En el grado de DC (Tabla 64) se mantiene la significación ($F=75.45$; $P<.001$) y el efecto se incrementa (.725). Los test entre pares indican que los casos con DTA tienen una media mayor a los SSDC ($P<.01$) así como que los DTA moderada-grave la tienen más elevada que los DTA leve ($P<.001$). El Ancova muestra (Tabla 65) que la edad tiene efecto significativo ($P<.05$) pero muy leve (.048), por lo que no altera los resultados ($F=54.58$; $P<.001$; efecto: .658).

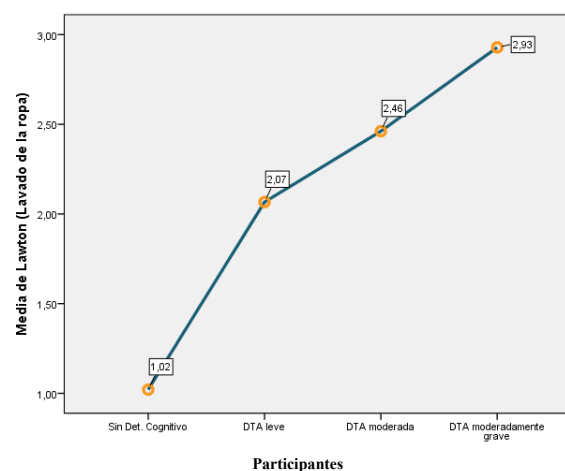


Figura 82: Diagrama de medias. PCG: Lavado de la ropa.

6.3.18. Uso de los medios de transporte

Puntuación en el subtest de Uso de los medios de transporte (PCG-IADL). Los casos con DTA tienen una media más elevada que los sujetos SSDC (Tabla 63, Fig. 83) diferencia que alcanza una alta significación estadística ($t=13.58$; $P<.001$) y un tamaño del efecto muy grande (.651). Considerando el nivel de severidad (Tabla 64) se siguen encontrado diferencias significativas ($F=72.38$; $P<.001$) y un tamaño del efecto similar (.672). Los test múltiples entre pares han determinado que todos los grupos con DTA, sea cual sea su grado, puntúan más que los participantes del grupo de SSDC ($P<.01$). El control de la edad (Tabla 65) determina que esta variable está asociada con la que se evalúa ($P<.05$) aunque de forma baja (.095) de manera que apenas altera los resultados ya comentados que se mantienen muy similares ($F=49.41$; $P<.001$; y efecto muy grande: .585).

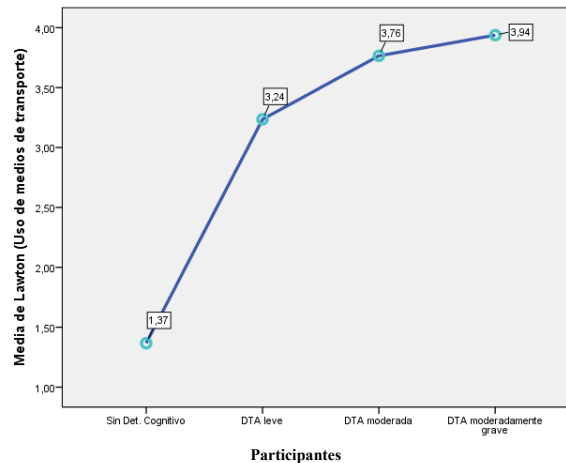


Figura 83: Diagrama de medias. PCG: Uso medios de transporte.

6.3.19. Responsabilidad con respecto a la medicación

Puntuación en el subtest de Responsabilidad con respecto a la medicación (PCG-IADL). Se ha encontrado una diferencia altamente significativa ($t=14.08$; $P<.001$) según la cual los casos con DTA tienen una media más elevada que los SSDC (Tabla 63, Fig. 84)

con un tamaño del efecto muy grande (.682). Considerando el grado de deterioro (Tabla 64) se mantiene la significación ($F=110.38$; $P<.001$) y se incrementa el tamaño del efecto (.758). Los test entre pares detectan que todas las diferencias son significativas ($P<.01$) a excepción de la que se aprecia entre los pacientes con DTA leve y los SSDC ($P>.05$). Al controlar la edad (Tabla 65) se observa que ésta no tiene efecto alguno ($P>.05$) y por ello no altera los resultados ya comentados ($F=91.47$; $P<.001$; efecto muy grande: .723).

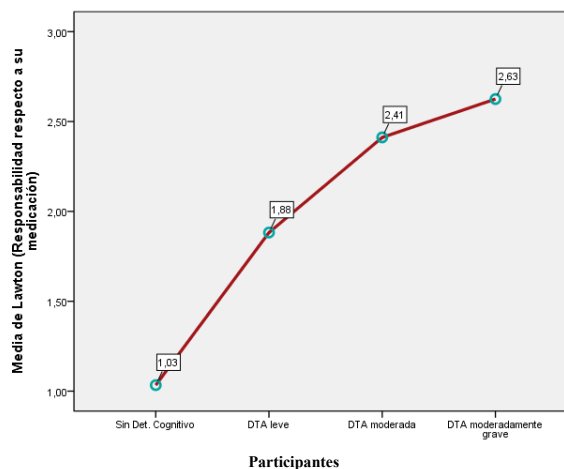


Figura 84: Diagrama de medias. PCG: Responsable medicación.

Puntuación obtenida en el subtest Medicación (FUCAS). Los sujetos con DTA tienen una media superior a los SSDC (Tabla 63, Fig. 85), diferencia altamente significativa ($t=9.32$; $P<.001$) equivalente a un efecto muy grande (.487). En los grados de severidad (Tabla 64) se encuentran diferencias significativas ($F=92.27$; $P<.001$) con un efecto más alto (.723). Los test de pares determinan que todas las diferencias tienen significación ($P<.01$) y que se puede admitir que cuanto más alto es el grado de DTA más elevada es la puntuación en este variable. La edad (Tabla 65) no tiene significación ($P>.05$) y por ello no altera los resultados anteriores ($F=77.51$; $P<.001$; y efecto muy grande: .689).

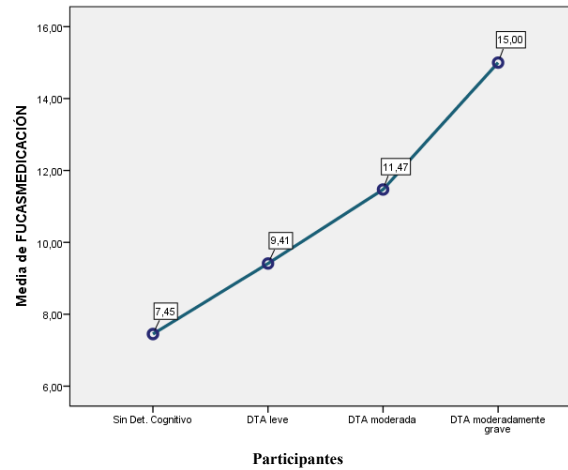


Figura 85: Diagrama de medias. FUCAS: Medicación.

6.3.20. Manejo de asuntos económicos

Puntuación en el subtest de Manejo de asuntos económicos (PCG-IADL). Los resultados demuestran que existe una diferencia significativa ($t=13.72$; $P<.001$) entre los pacientes con DTA y los SSDC (Tabla 63, Fig. 86) con efecto muy grande (.648) y entre los grados de DC (Tabla 64) hay diferencias significativas ($F=87.17$; $P<.001$) con un efecto mayor (.712). Los test de pares indican que todas las diferencias son significativas ($P<.01$) menos entre los DTA moderada y leve ($P>.05$). La edad influye ($P<.001$; efecto: .117) (Tabla 65) pero la significación se mantiene ($F=63.50$; $P<.001$) y el efecto (.645).

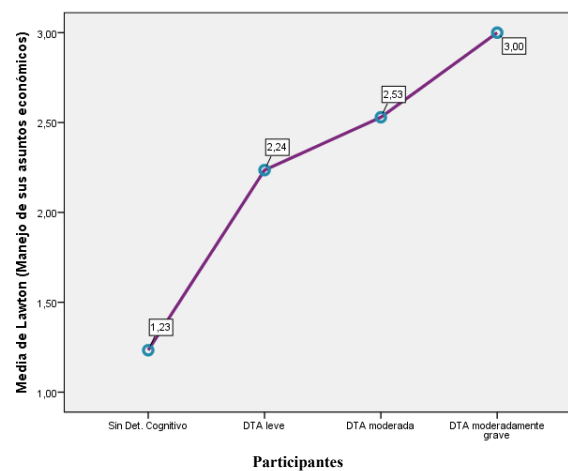


Figura 86: Diagrama de medias. PCG: Gestión económica.

Tabla 63: Test de diferencia entre 2 medias. Capacidades funcionales: AVD Instrumentales en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R ²	
				T	Gl	P		/Z/	P		
PCG- Capac. Funcional instrumental global	DTA	50	2.76 (2.23 – 3.29)	1.88	-14.69	108	.000**	3.91 – 5.13	8.64	.000**	.666
	SSDC	60	7.28 (6.94 – 7.63)	1.34							
PCG- Capac. usar teléfono	DTA	50	2.24 (1.96 – 2.52)	0.98	7.56	108	.000**	0.83 – 1.42	6.79	.003**	.375
	SSDC	60	1.12 (1.01 – 1.22)	0.42							
FUCAS - Comunicación	DTA	50	12.80 (11.58 – 14.02)	4.30	8.16	108	.000**	4.37 – 6.83	8.70	.000**	.481
	SSDC	60	7.20 (7.06 – 7.34)	0.54							
PCG- Capac. realizar compras	DTA	50	2.86 (2.57 – 3.14)	1.00	11.69	108	.000**	1.44 – 2.04	8.37	.000**	.601
	SSDC	60	1.12 (1.03 – 1.20)	0.32							
FUCAS – Compra	DTA	50	12.32 (11.11 – 13.52)	4.23	7.55	108	.000**	3.39 – 5.85	6.70	.000**	.384
	SSDC	60	7.70 (1.44 – 1.96)	1.00							
PCG-Preparar comida	DTA	50	3.38 (3.04 – 3.72)	1.10	13.14	108	.000**	1.96 – 2.67	7.86	.000**	.688
	SSDC	60	1.06 (0.97 – 1.16)	0.32							
PCG- Cuidado de la casa	DTA	50	3.31 (2.87 – 3.75)	1.42	8.73	108	.000**	1.62 – 2.58	7.15	.001**	.485
	SSDC	60	1.21 (1.01 – 1.41)	0.68							
PCG- Lavado de ropa	DTA	50	2.48 (2.24 – 2.72)	0.77	12.02	108	.000**	1.21 – 1.70	7.74	.120 ^{NS}	.651
	SSDC	60	1.02 (.98 – 1.06)	0.14							
PCG- Uso medios transporte	DTA	50	3.64 (3.34 – 3.94)	1.05	13.58	108	.000**	1.94 – 2.61	8.40	.000**	.651
	SSDC	60	1.37 (1.21 – 1.52)	0.61							
PCG- Responsabilidad medicación	DTA	50	2.30 (2.12 – 2.47)	0.61	14.08	108	.000**	1.09 – 1.45	9.07	.000**	.682
	SSDC	60	1.03 (0.99 – 1.08)	0.18							
FUCAS – Medicación	DTA	50	11.90 (10.96 – 12.84)	3.30	9.32	108	.000**	3.49 – 5.41	8.10	.000**	.487
	SSDC	60	7.45 (1.25 – 1.65)	0.79							
PCG- Gestión económica	DTA	50	2.58 (2.42 – 2.74)	0.57	13.72	108	.000**	1.15 – 1.54	8.40	.009**	.648
	SSDC	60	1.23 (1.12 – 1.34)	0.43							

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 64: Test de diferencia de medias: Anova. Capacidades funcionales: AVD Instrumentales en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R ²
				Valor F	Gl	P		Chi ²	P	
PCG- Capac. Funcional instrumental global	SSDC	60	7.28 (6.94 – 7.63)	1.34	99.83	3 ; 106	.000**	80.41	.000**	.739
	Leve	17	4.18 (3.20 – 5.16)	1.91						
	Mod.	17	2.53 (1.71 – 3.34)	1.59						
	M-G	16	1.50 (0.99 – 2.01)	0.97						
PCG- Capac. usar teléfono	SSDC	60	1.12 (1.01 – 1.22)	0.42	36.88	3 ; 106	.000**	59.32	.003**	.511
	Leve	17	1.65 (1.20 – 2.09)	0.86						
	Mod.	17	2.24 (1.74 – 2.73)	0.97						
	M-G	16	2.88 (2.49 – 3.26)	0.72						
FUCAS – Comunicación	SSDC	60	7.20 (7.06 – 7.34)	0.55	89.97	3 ; 106	.000**	85.20	.000**	.718
	Leve	17	9.59 (8.36 – 10.82)	9.59						
	Mod.	17	12.35 (10.73 – 13.98)	3.16						
	M-G	16	16.69 (14.59 – 18.78)	3.93						
PCG- Capac. realizar compras	SSDC	60	1.12 (1.03 – 1.20)	0.32	104.39	3 ; 106	.000**	79.88	.000**	.749
	Leve	17	2.00 (1.61 – 2.39)	0.73						
	Mod.	17	3.00 (2.48 – 3.51)	1.00						
	M-G	16	3.56 (3.29 – 3.84)	0.51						
FUCAS – Compra	SSDC	60	7.70 (7.44 – 7.96)	1.00	54.57	3 ; 106	.000**	59.18	.000**	.607
	Leve	17	9.35 (7.82 – 10.88)	2.98						
	Mod.	17	12.06 (10.24 – 13.88)	3.54						
	M-G	16	15.75 (13.83 – 17.67)	3.61						
PCG- Preparar comida	SSDC	60	1.06 (0.97 – 1.16)	0.32	79.18	3 ; 106	.000**	65.57	.000**	.734
	Leve	17	2.87 (2.06 – 3.67)	1.46						
	Mod.	17	3.38 (2.80 – 3.97)	0.96						
	M-G	16	3.93 (3.77 – 4.08)	0.27						
PCG- Cuidado de la casa	SSDC	60	1.21 (1.01 – 1.41)	0.68	31.10	3 ; 106	.000**	53.53	.001**	.520
	Leve	17	2.80 (2.04 – 3.56)	1.37						
	Mod.	17	3.38 (2.51 – 4.26)	1.45						
	M-G	16	3.79 (2.99 – 4.57)	1.37						
PCG- Lavado de ropa	SSDC	60	1.02 (0.98 – 1.06)	0.14	75.45	3 ; 106	.000**	65.58	.193 ^{NS}	.725
	Leve	17	2.07 (1.58 – 2.56)	0.88						
	Mod.	17	2.46 (1.99 – 2.93)	0.78						
	M-G	16	2.93 (1.77 – 3.08)	0.27						
PCG- Uso medios transporte	SSDC	60	1.37 (1.21 – 1.52)	0.61	72.38	3 ; 106	.000**	72.18	.012 *	.672
	Leve	17	3.24 (2.70 – 3.77)	1.03						
	Mod.	17	3.76 (3.17 – 4.36)	1.15						
	M-G	16	3.94 (3.48 – 4.39)	0.85						
PCG- Responsabilidad medicación	SSDC	60	1.03 (0.99 – 1.08)	0.18	110.38	3 ; 106	.000**	88.16	.000**	.758
	Leve	17	1.88 (1.57 – 2.19)	0.60						
	Mod.	17	2.41 (2.15 – 2.67)	0.51						
	M-G	16	2.62 (2.36 – 2.89)	0.50						
FUCAS – Medicación	SSDC	60	7.45 (7.25 – 7.65)	0.79	92.27	3 ; 106	.000**	75.96	.086 ^{NS}	.723
	Leve	17	9.41 (8.40 – 10.42)	1.97						
	Mod.	17	11.47 (10.33 – 12.61)	2.21						
	M-G	16	15.00 (13.43 – 16.57)	2.94						
PCG- Gestión económica	SSDC	60	1.23 (1.12 – 1.34)	0.43	87.17	3 ; 106	.000**	76.10	.040 *	.712
	Leve	17	1.24 (1.95 – 2.52)	0.56						
	Mod.	17	1.53 (2.21 – 2.85)	0.62						
	M-G	16	3.00 (Cte)	0.00						

* = Significativo al 5% (P<.05)

** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

Tabla 65: Análisis de Covarianza. Capacidades funcionales: AVD Instrumentales en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
PCG- Capac. Funcional instrumental global	Severidad	151.98	74.94	3 ; 105	.000**	.682
	Covariable: Edad	5.95	2.94	1 ; 105	.090 ^{NS}	--
PCG- Capac. usar teléfono	Severidad	11.03	27.59	3 ; 105	.000**	.441
	Covariable: Edad	2.88	7.19	1 ; 105	.009**	.064
FUCAS – Comunicación	Severidad	361.10	75.93	3 ; 105	.000**	.684
	Covariable: Edad	1.69	0.36	1 ; 105	.552 ^{NS}	--
PCG- Capac. realizar compras	Severidad	25.45	82.09	3 ; 105	.000**	.703
	Covariable: Edad	1.88	6.06	1 ; 105	.015 *	.055
FUCAS – Compra	Severidad	256.19	45.56	3 ; 105	.000**	.566
	Covariable: Edad	6.06	1.08	1 ; 105	.302 ^{NS}	--
PCG- Preparar comida	Severidad	29.33	56.03	3 ; 105	.000**	.664
	Covariable: Edad	2.06	3.94	1 ; 105	.051 ^{NS}	--
PCG- Cuidado de la casa	Severidad	21.20	19.77	3 ; 105	.000**	.411
	Covariable: Edad	6.56	6.12	1 ; 105	.015 *	.067
PCG- Lavado de ropa	Severidad	12.27	54.58	3 ; 105	.000**	.658
	Covariable: Edad	0.97	4.30	1 ; 105	.041 *	.048
PCG- Uso medios transporte	Severidad	30.25	49.41	3 ; 105	.000**	.585
	Covariable: Edad	6.71	10.97	1 ; 105	.001**	.095
PCG- Responsabilidad medicación	Severidad	13.52	91.47	3 ; 105	.000**	.723
	Covariable: Edad	0.04	0.30	1 ; 105	.582 ^{NS}	--
FUCAS – Medicación	Severidad	225.67	77.51	3 ; 105	.000**	.689
	Covariable: Edad	1.49	0.51	1 ; 105	.476 ^{NS}	--
PCG- Gestión económica	Severidad	11.76	63.50	3 ; 105	.000**	.645
	Covariable: Edad	2.57	13.89	1 ; 105	.000**	.117

N.S. = NO significativo (P>.05) * = Significativo al 5% (P<.05) ** = Altamente significativo al 1% (P<.01)

6.4. Calidad de vida (CV) global autopercibida

Los sujetos con DTA tienen una media menor CV global autopercibida que los SSDC (Tabla 66, Fig. 87) siendo la diferencia significativa ($t=-4.76$; $P<.001$) con un tamaño del efecto moderado (.186). Considerando los niveles de deterioro (Tabla 67) se sigue encontrando la significación ($F=8.87$; $P<.001$) con un efecto algo mayor (.201). Los test a posteriori han determinado que todos los casos con DTA de cualquier grado de severidad tienen una media menor ($P<.01$ y $P<.05$) que los SSDC.

El control de la edad (Tabla 68) nos muestra que ésta variable no tiene efecto alguno ($P > .05$) y se mantienen resultados similares a los ya comentados ($F=5.03$; $P < .01$; efecto moderado bajo: .126).

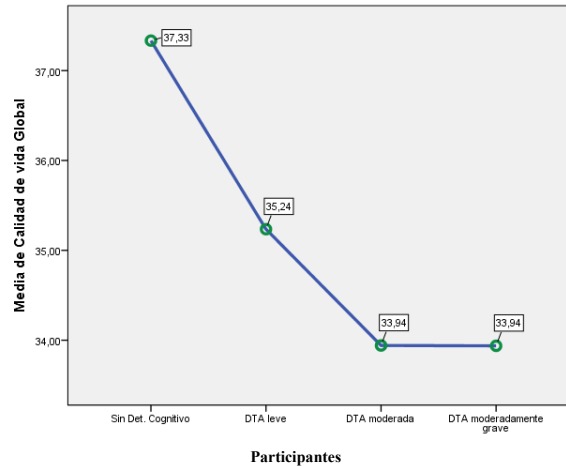


Figura 87: Diagrama de medias. Calidad de vida global autopercibida.

Tabla 66: Test de diferencia entre 2 medias. Calidad de vida global autopercibida en función del Grupo.

Variable / Grupo	N	Media (IC al 95%)	D.E.	T Student			IC 95% dif absoluta	Test Mann-W		Tamaño del efecto: R^2
				T	Gl	P		/Z/	P	
QOL-AD P. Total	DTA 50	34.38 (33.29 – 35.47)	3.83	-4.76	108	.000**	1.72 – 41.18	5.04	.000**	.186
	SSDC 60	37.33 (36.73 – 37.94)	2.33							

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Tabla 67: Test de diferencia de medias: Anova. Calidad de vida global autopercibida en función de la Severidad.

Variable / Severidad	N	Media (IC 95%)	D.E.	Anova 1 factor			POST-HOC: (pares significativos)	Test Kruskal-W.		Tamaño efecto R^2
				Valor F	Gl	P		χ^2	P	
QOL-AD P. Total	SSDC 60	37.33 (36.73 – 37.94)	2.33	8.87	3 ; 106	.000**	Leve < SSDC * Mod < SSDC** M-G < SSDC**	28.89	.000**	.201
	Leve 17	35.24 (32.98 – 37.49)	4.38							
	Mod. 17	33.94 (32.65 – 35.23)	2.51							
	M-G 16	33.94 (31.58 – 36.29)	4.42							

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Tabla 68: Análisis de Covarianza. Calidad de vida global autopercibida en función de la Severidad, controlando el efecto de la Edad.

Variable	Factor	ECM	F	g.l	P	Eta ² parcial
QOL-AD P. Total	Severidad	47.41	5.03	3 ; 105	.003**	.126
	Covariable: Edad	32.75	3.48	1 ; 105	.065 ^{NS}	--

N.S. = NO significativo ($P > .05$)

** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

6.5.1 Relación entre los rendimientos ejecutivos y los trastornos neuroconductuales (TNC)

Las Figuras de la 88 a la 93 muestran los diagramas de dispersión entre las variables implicadas por esta hipótesis. Se comprueba que no aparecen relaciones de un tipo no lineal (por ejemplo: curvas, parábolas, etc...), lo que valida la utilización del coeficiente de Pearson como método más adecuado. Los gráficos también muestran relaciones de poca intensidad. Los coeficientes obtenidos se resumen en la Tabla 69.

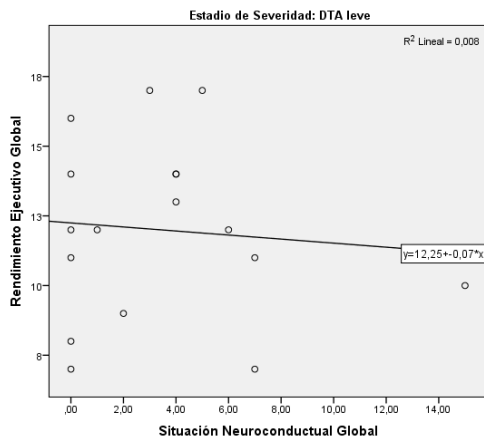


Figura 88: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA Leve

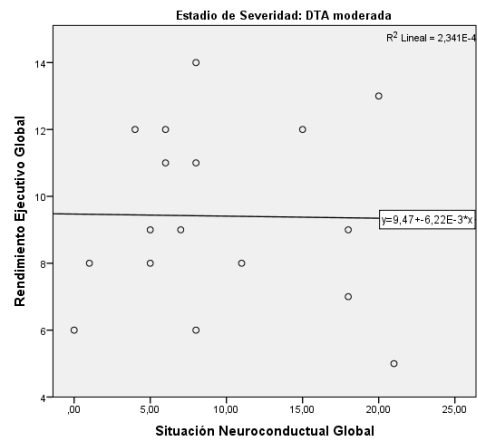


Figura 89: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA moderada

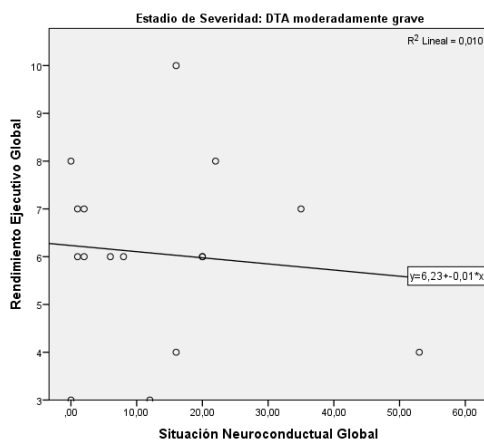


Figura 90: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA Moderada-grave

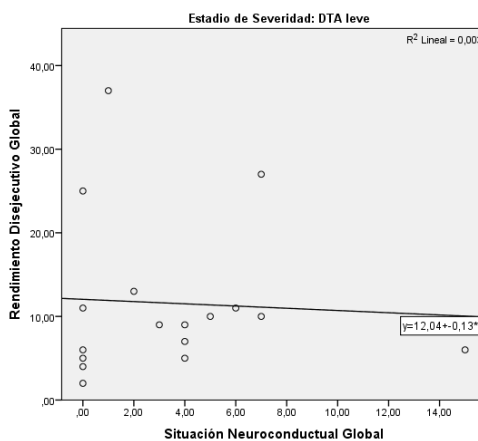


Figura 91: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Situación neuroconductual en DTA leve

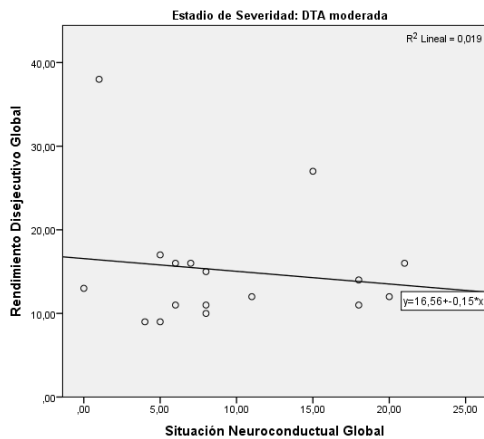


Figura 92: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejectivo global con Situación neuroconductual en DTA Moderada

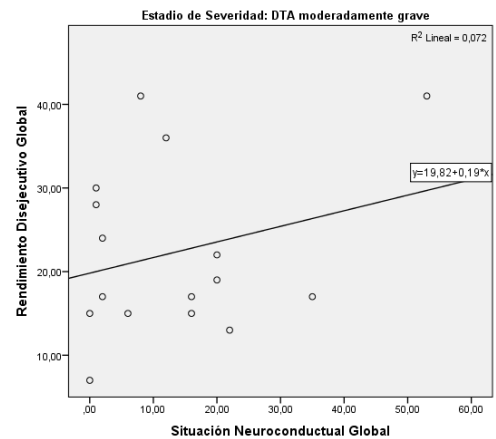


Figura 93: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejectivo global con Situación neuroconductual en DTA Moderada-grave

Los coeficientes obtenidos por ambos métodos, Pearson y Spearman, entre el Rendimiento ejecutivo y los Trastornos Neuroconductuales, además de no alcanzar significación estadística ($P > .05$) son todos ellos menores a .100 (efecto: .01) por tanto muy bajos en intensidad. Esto nos lleva a concluir que no hay relación entre estas variables, en ninguno de los niveles DTA.

En el caso de los coeficientes entre el Rendimiento Disejectivo y los Trastornos neuroconductuales, de nuevo se obtienen coeficientes no significativos ($P > .05$) aunque algunos de ellos alcanza una cierta intensidad. En concreto en los pacientes con DTA leve, el coeficiente de Spearman (.236) podría estar indicando un cierto efecto directo, leve en todo caso (.056); así como en el DTA moderadamente-grave, donde en ambos métodos pero sobre todo en Pearson (.268) de nuevo podría haber una cierta tendencia directa (.072) pero en caso de que fuese así, también sería leve.

En resumen, no hay evidencias claras que apoyen la hipótesis.

Tabla 69: Análisis Correlacional bivariado. Asociación entre Rendimientos ejecutivos y Trastornos neuroconductuales, según el grado de severidad del deterioro.

Asociación FAB / NPI	Método	DTA leve		DTA moderado		DTA moderado-grave	
		R	P	R	P	R	P
Rendimiento Ejecutivo	Pearson	-.090	.365 ^{NS}	-.015	.477 ^{NS}	-.099	.357 ^{NS}
	Spearman	-.023	.465 ^{NS}	.025	.461 ^{NS}	.002	.497 ^{NS}
Rendimiento Disejecutivo	Pearson	-.056	.415 ^{NS}	-.137	.300 ^{NS}	.268	.157 ^{NS}
	Spearman	.236	.181 ^{NS}	.030	.454 ^{NS}	.149	.291 ^{NS}

N.S. = NO significativo (P>.05)

6.5.2. Relación entre los rendimientos ejecutivos y las capacidades funcionales (CF) para realizar las actividades de la vida diaria (AVD), básicas e instrumentales

Las figuras de la 94 a la 111 contienen los diagramas de dispersión entre las variables implicadas por esta hipótesis. Como en las anteriores no se aprecian posibles relaciones de tipo no lineal, lo que valida la utilización de los coeficientes de Pearson y Spearman. De nuevo los gráficos ya anuncian que, en caso de existir, las relaciones serán de baja intensidad salvo en alguna excepción. Los coeficientes obtenidos se resumen en la Tabla 70 que sigue posteriormente.

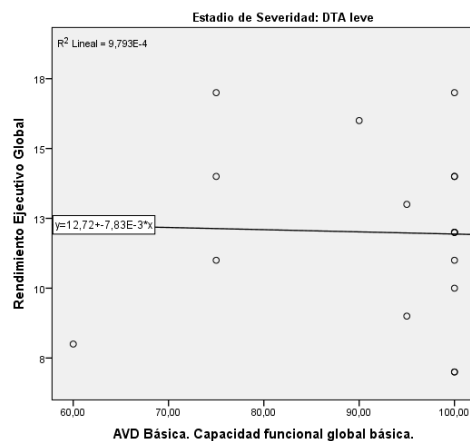


Figura 94: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA Leve

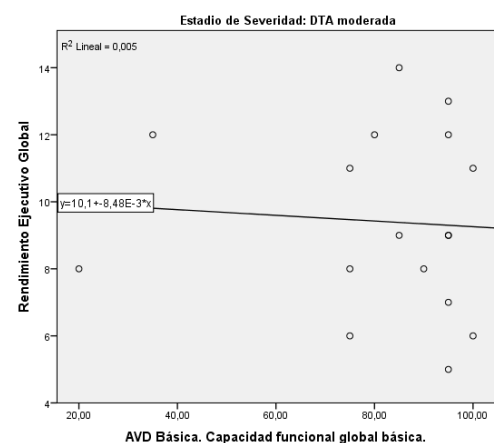


Figura 95: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA moderada

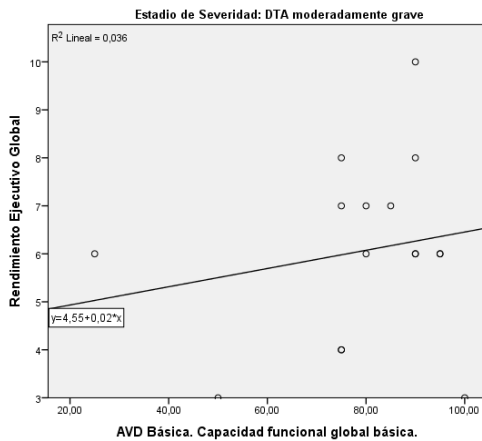


Figura 96: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA Moderada-grave

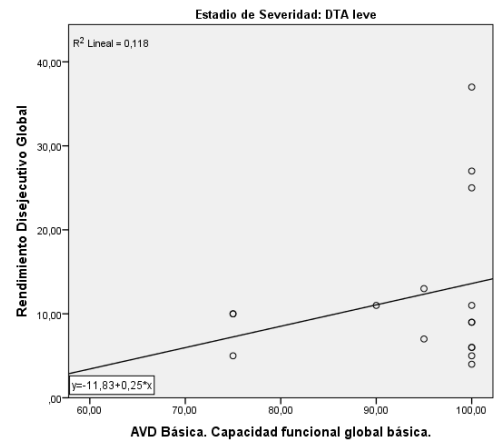


Figura 97: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA leve

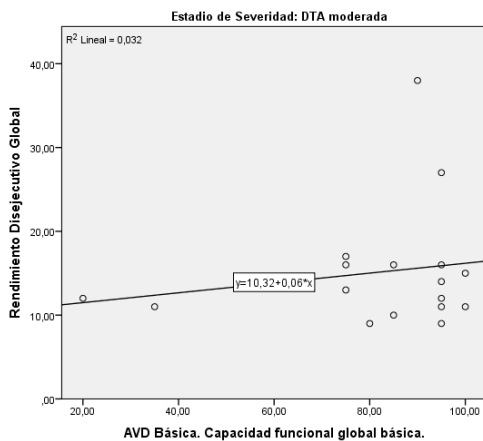


Figura 98: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA Moderada

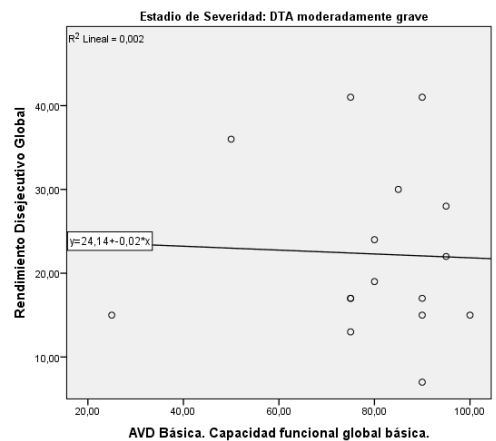


Figura 99: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional básica AVD, en DTA Moderada-grave

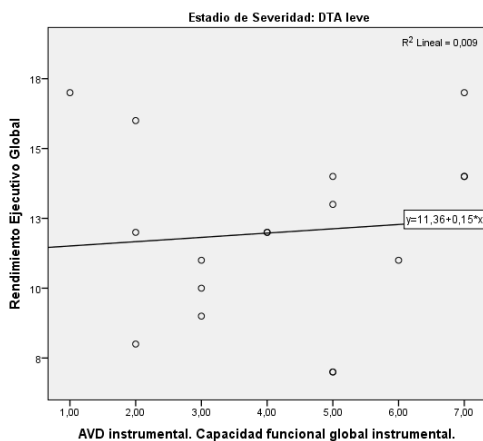


Figura 100: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA Leve

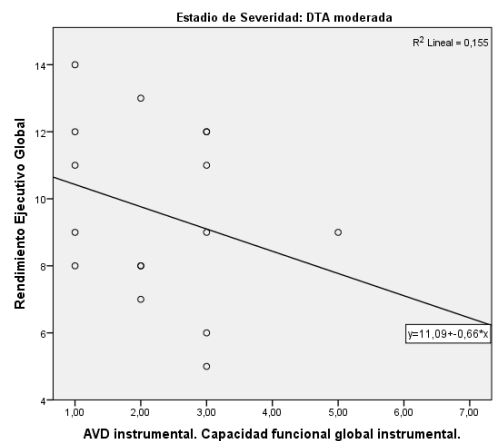


Figura 101: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA moderada

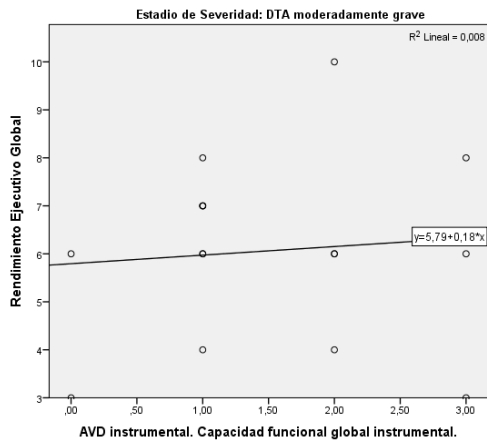


Figura 102: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA Moderada-grave

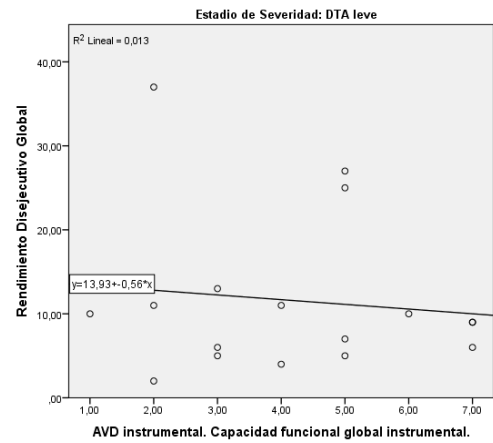


Figura 103: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA leve

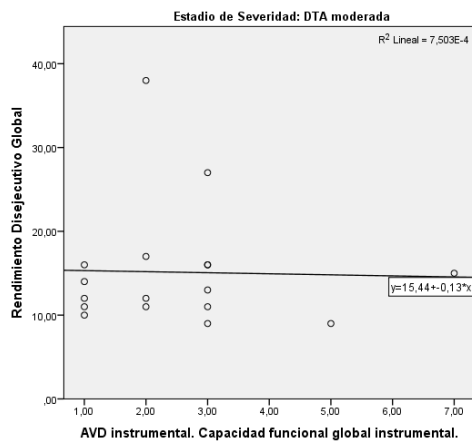


Figura 104: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA Moderada

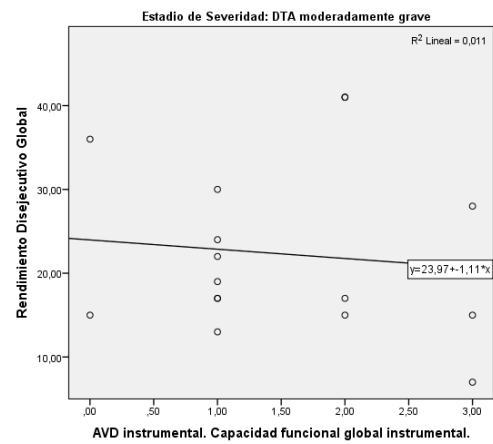


Figura 105: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Capacidad funcional instrumental, en DTA Moderada-grave

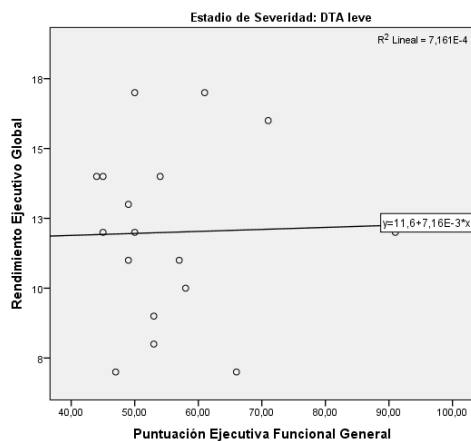


Figura 106: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA Leve

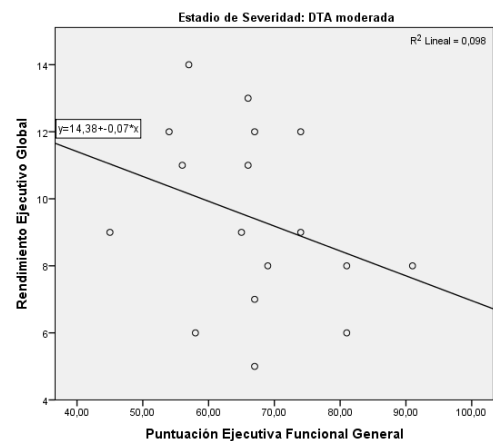


Figura 107: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA moderada

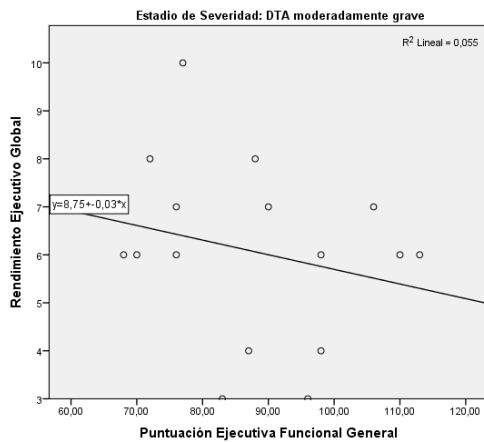


Figura 108: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA Moderada-grave

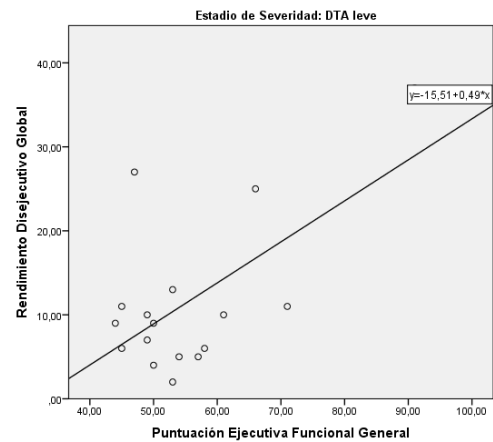


Figura 109: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejectivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA leve

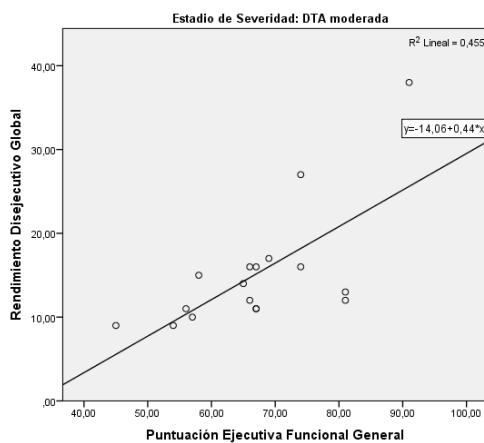


Figura 110: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejectivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA Moderada

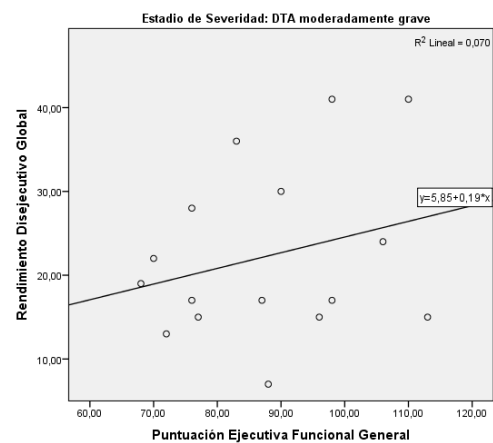


Figura 111: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejectivo global con Puntuación Ejecutiva Funcional general, en DTA Moderada-grave

Los coeficientes obtenidos indican que en bastantes de los cruces no se obtienen coeficientes suficientemente altos (intensos) como para que sea el N reducido de cada grupo sea la causa de la ausencia de significación estadística, por lo que se confirma la falta de relación significativa entre las variables ($P > .05$). A continuación se comentan las excepciones, es decir aquellas asociaciones donde hay alguna razón para pensar en posible significación.

En los casos con DTA leve, se aprecia un coeficiente casi significativo ($r=.343$ en Pearson; $P<.100$) que indicaría una relación directa entre Rendimiento disejecutivo y Capacidad funcional global básica; aunque el coeficiente de Spearman reduce esta posible relación a un grado de intensidad menor ($r=.198$). En los DTA moderada, existe una posible relación inversa entre Rendimiento ejecutivo y Capacidad funcional global instrumental (r Pearson= $-.394$; r Spearman= $-.330$; $P<.100$). Y en los casos con DTA moderada grave, se detecta relación significativa ($P<.01$) entre Rendimiento Disejecutivo y la puntuación Ejecutiva funcional general: r Pearson= $.616$; aunque esta asociación se reduce según el coeficiente de Spearman, lo que deja dudas sobre ella. Así mismo, se observa relación significativa ($P<.01$) tanto con Pearson ($.675$) como Spearman ($.667$) entre Rendimiento disejecutivo y la citada puntuación Ejecutiva funcional general. Así mismo, podría haber una posible relación entre esta variable y el Rendimiento ejecutivo ($P<.100$) de tipo inverso ($-.313$ en Pearson y $-.394$ en Spearman).

Tabla 70: Análisis Correlacional bivariado. Asociación entre Rendimientos ejecutivos y Actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales, según el grado de severidad del deterioro.

Método	<i>DTA leve</i>		<i>DTA moderado</i>		<i>DTA moderado-grave</i>		
	R	P	R	P	R	P	
<i>Capacidad funcional global básica</i>							
Rendimiento Ejecutivo	Pearson	-.031	.453 ^{NS}	-.071	.394 ^{NS}	.190	.240 ^{NS}
	Spearman	-.121	.322 ^{NS}	-.093	.362 ^{NS}	.075	.393 ^{NS}
Rendimiento Disejecutivo	Pearson	.343	.089 ^{NS}	.180	.245 ^{NS}	-.042	.438 ^{NS}
	Spearman	.198	.224 ^{NS}	-.008	.488 ^{NS}	-.048	.430 ^{NS}
<i>Capacidad funcional global instrumental</i>							
Rendimiento Ejecutivo	Pearson	.093	.361 ^{NS}	-.394	.059 ^{NS}	.092	.368 ^{NS}
	Spearman	.120	.323 ^{NS}	-.330	.098 ^{NS}	.067	.403 ^{NS}
Rendimiento Disejecutivo	Pearson	-.114	.331 ^{NS}	-.027	.458 ^{NS}	-.105	.349 ^{NS}
	Spearman	-.074	.390 ^{NS}	.005	.492 ^{NS}	-.116	.335 ^{NS}
<i>Punt. Ejecutiva funcional general</i>							
Rendimiento Ejecutivo	Pearson	.027	.459 ^{NS}	-.313	.111 ^{NS}	-.234	.192 ^{NS}
	Spearman	-.041	.438 ^{NS}	-.394	.059 ^{NS}	-.191	.240 ^{NS}
Rendimiento Disejecutivo	Pearson	.616	.004**	.675	.001**	.265	.161 ^{NS}
	Spearman	.175	.251 ^{NS}	.667	.002**	.170	.265 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P>.05$)

** = Altamente significativo al 1% ($P<.01$)

6.5.3. Relación entre los rendimientos ejecutivos y la calidad de vida (CV) global autopercebida

En las Figuras de la 112 a la 117 aparecen los diagramas de dispersión entre las variables de esta hipótesis. De nuevo no se aprecian posibles relaciones que fuesen de tipo no lineal, validando la utilización de los coeficientes de Pearson y Spearman. Como en los anteriores, los que sí indican ya estos gráficos es que, en caso de existir, las relaciones serán de baja intensidad.

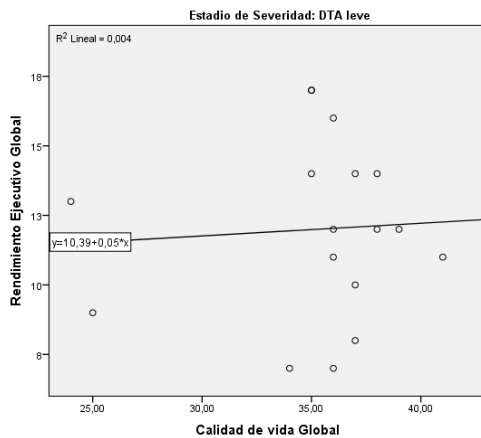


Figura 112: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA Leve

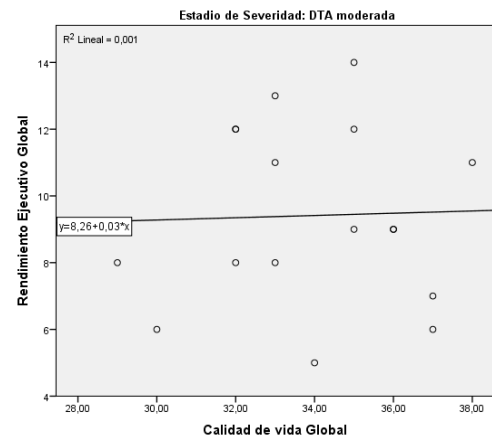


Figura 113: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA moderada

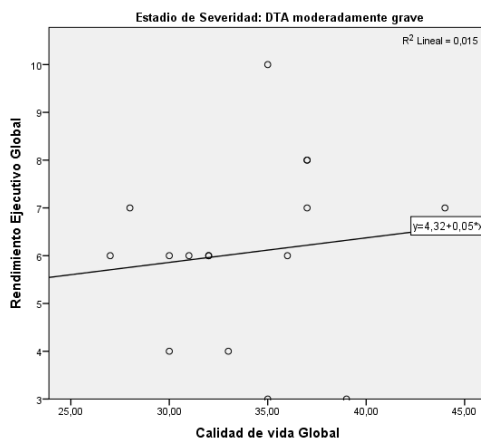


Figura 114: Diagrama de dispersión. Rendimiento ejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA Moderada-grave

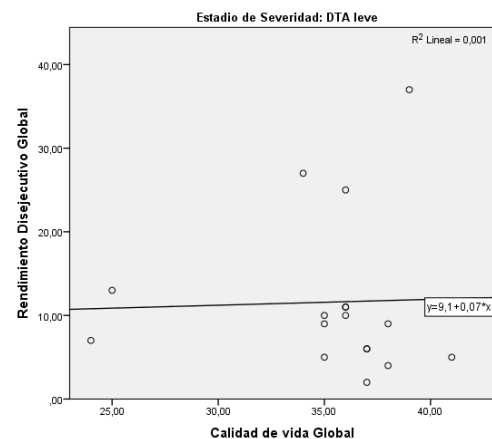


Figura 115: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Calidad de vida global autopercebida, en DTA leve

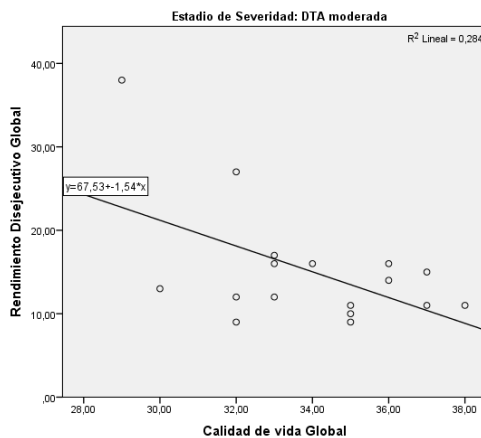


Figura 116: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Calidad de vida global autopercibida, en DTA Moderada

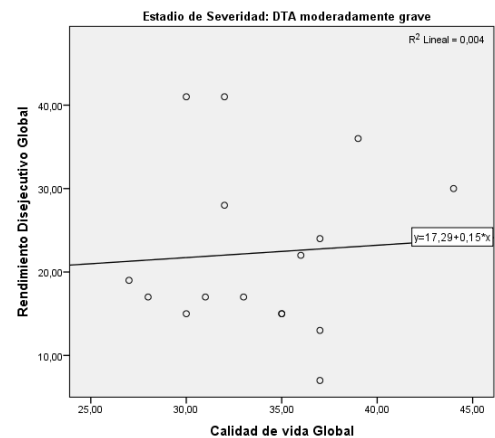


Figura 117: Diagrama de dispersión. Rendimiento disejecutivo global con Calidad de vida global autopercibida, en DTA Moderada-grave

La Tabla 71 contiene los coeficientes de correlación que se han obtenido para los pares de variables de los gráficos anteriores. En la mayor parte de ellos, no se han encontrado significación estadística ($P > .05$) ni la intensidad de los mismos hace sospechar que en ello tenga un peso especial el N reducido. Solamente en el caso de la correlación entre Rendimiento disejecutivo y la Calidad de vida parece que podría existir una relación inversa (Pearson: $-.533$; $P < .05$; aunque Spearman lo reduce en intensidad: $-.320$).

Tabla 71: Análisis Correlacional bivariado. Asociación entre Rendimientos ejecutivos y Calidad de vida global autopercibida, según el grado de severidad del deterioro.

Asociación FAB / QOL	Método	DTA leve		DTA moderado		DTA moderado-grave	
		R	P	R	P	R	P
Rendimiento Ejecutivo	Pearson	.063	.405 ^{NS}	.032	.452 ^{NS}	.121	.328 ^{NS}
	Spearman	-.065	.402 ^{NS}	-.018	.473 ^{NS}	.224	.203 ^{NS}
Rendimiento Disejecutivo	Pearson	.033	.450 ^{NS}	-.533	.014*	.064	.407 ^{NS}
	Spearman	-.310	.113 ^{NS}	-.320	.106 ^{NS}	-.027	.461 ^{NS}

N.S. = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$)

CAPÍTULO 7
DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En el primer objetivo establecido, que consiste en el estudio de las FE y sus componentes, se han planteado hipótesis que postulan que los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave), presentan peores rendimientos ejecutivos que los SSDC con características sociodemográficas similares.

En cuanto a los *rendimientos ejecutivos globales* evaluados a través de la FAB, los pacientes con DTA obtuvieron valores medios inferiores al grupo de SSDC, resultados que ponen de manifiesto que los pacientes con DTA tienen problemas ejecutivos en comparación con los sujetos con envejecimiento normal, tal y como se ha demostrado anteriormente (Sgaramella et al., 2001; Swanberg et al., 2004). Se ha constatado que dichos rendimientos ejecutivos varían en función del grado de severidad de la DTA, de forma que a mayor grado de severidad se produce una mayor alteración o disfunción ejecutiva (Baddeley y Wilson, 1988; Becker, 1988; Lafleche y Albert, 1995; Nestor et al., 1991), siendo estos hallazgos compatibles con los encontrados en otros estudios de investigación, que evidencian que los déficits ejecutivos están presentes incluso durante las fases leves de la enfermedad (Allain et al., 2013; Baudic et al., 2006; Bhutani et al., 1992; Binetti et al., 1996; Collete et al., 1999; Lafleche y Albert, 1995).

Con respecto a la *programación motora*, las puntuaciones obtenidas (secuencias motoras de la FAB) señalan que los pacientes con DTA tienen resultados por debajo de la media en comparación con los sujetos sin DC, al igual que en estudios recientes (Vasconcelos et al., 2014). En los resultados obtenidos se ha constatado que la afectación en la programación motora aumenta con la progresión de la demencia, puesto que no se han encontrado cambios significativos de la programación motora en la DTA leve y moderada.

Esta tendencia de que las alteraciones de la programación motora son de mayor gravedad en los estadios moderados y avanzados de la enfermedad ha sido comprobada por Smits et al., (2014).

En la capacidad de *planificación ejecutiva*, se ha encontrado que no existen diferencias entre los pacientes con DTA y los SSDC en las siguientes variables del test del Zoo (BADS) (puntuación secuencia y puntuación tiempo total del test del Zoo versión A, así como en la puntuación tiempo total del test del Zoo versión B). Esta falta de relación se ha encontrado entre pacientes con DTA y otro tipo de demencias y entre diferentes tipos de pruebas de evaluación de la planificación ejecutiva (Piquard, Derouesne, Lacomblez y Sieroff, 2004). Es lógico pensar que no existieran diferencias en la puntuación total del Test del Zoo versión B, puesto que la realización de dicha condición no exige una alta demanda de planificación ejecutiva (Wilson et al., 1996), sin embargo en las dos primeras variables, cabría pensar que los pacientes con DTA tuvieran mayor tiempo de reacción así como menor puntuación en la secuencia de planificación que los SSDC.

En el resto de variables del test del Zoo (BADS) (puntuación total y puntuación total errores del Test del Zoo versión A, así como en la puntuación total, puntuación secuencias y puntuación total errores del Test del Zoo versión B) junto con las variables del test de la Llave (BADS) (puntuación total, tiempo total y puntuación del patrón de búsqueda) se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes con DTA de diferente grado de severidad y los SSDC.

Los pacientes con DTA tienen menor puntuación en la secuencia, menor puntuación total y cometen más errores en ambas versiones del test del Zoo. La diferencia en el número de errores entre ambas versiones cuantifica la dificultad en la planificación ejecutiva. Así, en la versión A, el grupo de SSDC obtiene una media (2,40), en la DTA

leve (3,53), DTA moderada (4,82) y DTA moderadamente-grave (5,00), mientras que en la versión B, el grupo de SSDC obtiene una media (1,07), DTA leve (1,82), DTA moderada (2,88) y DTA moderadamente-grave (5,69). Estos resultados evidencian que los pacientes con DTA moderadamente grave presentan mayores errores de planificación ejecutiva que en la DTA leve-moderada y que en los SSDC.

Esto es debido a la falta de adherencia a unas normas establecidas para realizar la planificación de la ruta en la versión A. La ruptura de una regla de decisión, se traduce en mayores errores y problemas de planificación ejecutiva, lo que supone un elemento característico de DFE en la DTA (Mack y Patterson, 1994). En otros estudios que utilizan la tarea de la Torre de Londres o la tarea de laberinto de Porteus, se ha confirmado que los pacientes con DTA cometen más errores de planificación ejecutiva debido a la falta de adherencia a las normas (Franceschi et al., 2007; Mack y Patterson, 1994; Rainville et al., 2002).

En el test de la Llave, los pacientes con DTA obtuvieron rendimientos inferiores que el grupo de sujetos sin DC. En esta prueba los casos con DTA invierten más tiempo, tienen una menor puntuación total debido en parte al establecimiento de patrones de búsqueda con menor planificación y efectividad. La puntuación total media en el grupo de SSDC (9,90), en la DTA leve (8,41), en la DTA moderada (6,12) y en la DTA moderadamente grave (6,25) reflejan una importante pérdida localizada entre las fases leves y moderadas de la enfermedad. En un estudio reciente se ha demostrado que el aumento de un punto en la puntuación total del Test de la llave está asociado con una reducción del 78% de la probabilidad de ser clasificado como DTA de inicio tardío (da Costa Armentano, Porto, Nitrini y Dozzi Brucki, 2013).

En cuanto a los patrones de búsqueda, resultados anteriores sugieren que los pacientes con DTA no solo tienen dificultades de planificación en la solución de problemas complejos, sino también en el seguimiento de los planes predeterminados (Allain et al., 2005). Los resultados medios obtenidos en el estudio demuestran tal afirmación ya que los SSDC (2,12) realizan patrones de búsqueda predeterminados, los sujetos con DTA leve (1,88) realizan patrones sistemáticos, mientras que los casos con DTA moderada (0,71) y DTA moderadamente grave (0,69) realizan un patrón no sistemático e ineficiente. Estos resultados demuestran que los problemas de planificación para realizar patrones de búsqueda eficientes tienden a incrementarse desde los estadios moderados hasta los moderadamente graves de la enfermedad, en comparación entre el estadio leve y los SSDC.

En el componente ejecutivo de la *flexibilidad cognitiva*, los pacientes con DTA han obtenido resultados inferiores en contraste con el grupo de SSDC. Así en las variables del WCST-64, los pacientes con DTA tienen menor número de aciertos, mayor número de errores, mayor número de respuestas y errores perseverativos y menor número total de categorías completadas. Los resultados encontrados por Traykov et al., (2005) constataban que las personas con DTA tienen mayor número de perseveraciones y dificultades en establecer el cambio de respuesta y Hazlett, Figueroa, Nielson (2015) encontraron que los pacientes con DTA tienen mayor número de errores, respuestas perseverativas y menor número de categorías completas en el WCST.

En la variable “número de errores no perseverativos” del presente estudio no se han encontrado diferencias entre los casos con DTA y sus diferentes niveles de gravedad y los SSDC. Una razón para la ausencia de significación encontrada entre ambos grupos es que el número de errores no perseverativos no diferencian entre SSDC y pacientes con

DTA, por lo que sería plausible no hallar ninguna diferencia, aunque no puede descartarse la influencia de la edad, variable que modula las diferencias obtenidas. La edad de aparición de la DTA está condicionada por los antecedentes de historia familiar y se ha demostrado recientemente que esta predice la ejecución del test tarjetas de clasificación del Wisconsin (Hazlett, Figueroa, Nielson, 2015).

En las variables del TMT se ha encontrado que los sujetos con DTA han tenido mayor número de errores tanto en el TMT A (1,53) como en el TMT B (4,30) en contraste con el grupo de comparación (TMT A= 0,38; TMT B= 1,50). Algunos estudios han demostrado precisamente estos hallazgos al evidenciar que los pacientes con DTA presentan mayor número de errores en el TMT B en comparación con los sujetos normales (Baudic et al., 2006; Lafleche y Albert, 1995). Otros autores tras analizar el número y el tipo de errores en la condición B del TMT que sufren los pacientes con DTA en comparación con los SSDC, sugieren que dicha alteración podría deberse a un déficit en la capacidad inhibitoria de ejecución (Amieva et al., 1998). Además, la variable del número de errores del TMT B pueden ser de utilidad diagnóstica para diferenciar a los sujetos con envejecimiento normal de los grupos con DCL o DTA (Ashendorf et al., 2008). Por tanto se puede considerar que uno de los principales déficits que caracterizan la DFE en la DTA es la presencia de alteraciones en la flexibilidad cognitiva (Godefroy et al., 2014).

Otro de los parámetros de las FE estudiados en los pacientes con DTA ha sido la *memoria de trabajo*. Estudios anteriores confirman que los pacientes con DTA tenían problemas en el almacenamiento de la información en la memoria de trabajo (Collete et al., 1999; Huntley y Howard, 2010). En las variables analizadas en el presente estudio se ha demostrado que los pacientes con DTA han obtenido puntuaciones inferiores en el número total de dígitos, sobre todo entre los pacientes con DTA moderadamente grave y

los pacientes con DTA leve, así como con el grupo de comparación. En el número total de dígitos en orden directo y en el número total de dígitos en orden inverso los pacientes con DTA obtienen medias inferiores que los SSDC. Otros investigadores que han utilizado tareas de recuerdo de palabras en orden alfabético e inverso han demostrado que en la condición de recuerdo directo no influye el efecto del grupo en comparación con la condición de recuerdo inverso observada en pacientes con DTA (Belleville, Chertkow y Gauthier, 2007).

Estudios recientes que han utilizado tareas de span memoria de dígitos inverso, han constatado que los pacientes con DTA tienen diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de comparación (Vasconcelos et al., 2014). En el presente estudio sólo se constatan diferencias de span de memoria de dígitos inverso entre los casos con DTA moderada y moderadamente-grave frente a los SSDC, por lo que no existen diferencias entre el grupo de comparación y los pacientes con DTA leve.

Una posible explicación consiste en que los problemas de memoria de trabajo y control atencional siguen un continuo de afectación en función de los casos con DCL y los pacientes con DTA (Belleville et al., 2007). De esta forma, los pacientes con DTA de mayor grado de severidad necesitan de un mayor intervalo de retención para la manipulación de la información que los sujetos con DCL, lo que se traduce en un mayor número errores de intromisión (Gagnon y Belleville, 2011). Destacar que en la variable “número de fallos para mantener la actitud en WCST-64” no se han encontrado diferencias entre los pacientes con DTA y el grupo de SSDC, en contraposición con otros estudios que han evidenciado que los pacientes con DTA tienen una menor capacidad para mantener los conceptos necesarios para realizar la clasificación de una categoría de clasificación correcta (Baudic et al., 2006).

La capacidad de inhibición y la resistencia a la interferencia es otro de los factores ejecutivos más importantes en la DTA (Collete et al., 1999). En las variables seleccionadas “instrucciones conflictivas” y “control inhibitorio” de la FAB, los pacientes con DTA moderadamente grave han obtenidos rendimientos inferiores que los pacientes con DTA leve y los SSDC. En las variable Palabra-Color del Test de Stroop, los pacientes con DTA moderadamente grave han obtenidos medias inferiores (20,44) que los casos con DTA moderada (24,13) y leve (29,12), así como en los SSDC (34,28), lo que indica una mayor afectación en función del grado de severidad. Otros estudios que han utilizado el paradigma de Stroop han demostrado que los pacientes con DTA tardan más tiempo en realizarlo, cometen más errores y presentan dificultades de inhibición en su ejecución (Belanger et al., 2010; Vasconcelos et al., 2014). Así se ha considerado que el número de errores del test de Stroop constituye un buen predictor para determinar la conversión de los pacientes a la DTA (Balota et al., 2010). Estos resultados ponen de manifiesto que los pacientes con DTA muestran alteraciones en la capacidad de inhibición y en la resistencia a la interferencia (Amieva et al., 2004).

Sin embargo en la variable interferencia del Test de Stroop no se han encontrado diferencias significativas entre los casos con DTA de diferente grado de severidad y los SSDC, a diferencia de la mayoría de estudios de investigación. Este hecho puede deberse a las diferentes variaciones del paradigma del test de Stroop utilizadas en los estudios de investigación. Otros autores utilizaron la versión del test de Stroop (3 láminas de 100 ítems con 45 segundos de tiempo) y encontraron que el efecto de la interferencia no difería entre los grupos, era inconsistente, dependiente de la severidad de la demencia y podría deberse a una afectación a nivel visual (Fisher, Freed y Corkin, 1990). En una versión informatizada del test de Stroop (3 láminas de 100 ítems con el tiempo controlado en 45

segundos) se ha encontrado que este efecto se producía incluso en pacientes con DTA en estadios leves-moderado y se ha considerado que podría deberse a un problema secundario en la disminución de la velocidad de procesamiento (Bondi et al., 2002). En otro paradigma experimental en el que la tarea de interferencia se administraba después de una tarea inversa, los pacientes con DTA presentaban una peor ejecución y un mayor efecto Stroop, lo que revela una dificultad inherente de los pacientes para suprimir o inhibir respuestas aprendidas previamente con el fin de aprender una nueva estrategia (Amieva et al., 2004).

Los pacientes con DTA tienen una ejecución significativamente peor en tareas de *fluencia verbal* fonética y semántica (McGuinness et al., 2010). En la variable de fluencia léxica con consigna fonética de la FAB se ha encontrado que los pacientes con DTA moderadamente grave han obtenido rendimientos inferiores que los sujetos con DTA leve y que los SSDC. En la tarea de fluencia verbal semántica del CAMCOG, de manera similar, los pacientes con DTA evocan menor número promedio de elementos pertenecientes a una categoría y estas diferencias son significativas entre los diferentes niveles de severidad (DTA moderadamente grave: 5,69; DTA moderada; 8,29; DTA leve: 8,88) en comparación con el grupo de SSDC (16,58). Desde un punto de vista cualitativo la fluidez verbal semántica de los pacientes con DTA se caracteriza por la generación de un menor número de palabras, con menor agrupación y cambio entre diferentes grupos de palabras. Según un meta-análisis, los pacientes con DTA presentan mayores dificultades en las tareas de fluencia semántica que en las tareas de fluidez fonética (Henry et al., 2004), presumiblemente por la afectación de la memoria episódica. Las diferencias encontradas entre las tareas de fluencia verbal semántica en el grupo con DTA leve y los SSDC se constata de manera similar en la tarea de fluencia de acciones donde los

pacientes con DTA (moderadamente grave: 4,88; moderada: 7,59; leve: 7,94) han obtenido rendimientos inferiores que los SSDC (13,07). Estos resultados indican que la fluencia verbal disminuye conforme aumenta la gravedad de la demencia, siendo susceptible a la influencia de la variable edad (Perea et al., 2005).

Por esta razón, las tareas de fluencia verbal han demostrado ser herramientas útiles en la diferenciación de sujetos con envejecimiento normal, DCL y pacientes con DTA en fase leve (Bertola et al., 2014; Gomez y White, 2006).

En la capacidad de *razonamiento* y *abstracción* se ha constatado que los pacientes con DTA puntúan menos en los test de semejanzas de la FAB y del WAIS-III que los SSDC, con independencia del nivel de severidad. En la variable número de respuestas a nivel conceptual de la WCST-64 no se han encontrado diferencias significativas entre los casos con DTA y los SSDC, pero cuando se analiza la relación entre los diferentes grados de severidad, los pacientes con DTA moderadamente grave obtienen mayor número de respuestas a nivel conceptual que los DTA moderada, leve y que los SSDC. Esto indica que los procesos de abstracción involucrados en la formación de conceptos están relacionados con la progresión de la DTA (Traykov et al., 2007). En otras variables del WCST-64 que implican la capacidad de razonamiento y abstracción se ha demostrado que los pacientes con DTA tienen un menor capacidad para la solución de problemas (Baudic et al, 2006). En otros test que miden la capacidad razonamiento como el Test de las tarjetas del cambio de regla (BADs) o en las tareas de comprensión de proverbios, también se confirma que los pacientes con DTA obtienen rendimientos inferiores que los SSDC (Leyhe et al., 2011; Vasconcelos et al., 2014).

De manera generalizada, en las tareas que evalúan la *velocidad de procesamiento* (tiempo total empleado en la ejecución del TMT A y TMT B, tiempo total empleado en la

ejecución del Test del Zoo A y B y tiempo total en el Test de la Llave) se observa que los pacientes con DTA obtienen medias superiores a los SSDC, lo que indica que necesitan mayor tiempo de reacción para realizar de manera satisfactoria una determinada tarea. Así en estudios anteriores se ha demostrado que los pacientes con DTA muestran una desaceleración significativa en el tiempo de reacción, junto con un aumento de la pausa y de la articulación, en comparación con SSDC (Nestor et al., 1991; Warkentin et al., 2008).

En las variables “puntuaciones número de estímulos palabras y número de estímulos color” del test de Stroop se constata que los pacientes con DTA tienen medias inferiores que los SSDC, lo que indica que tienen una menor velocidad de procesamiento de la información. Al analizar los resultados en función del grado de severidad se evidencia que a mayor grado de severidad mayor disminución en la velocidad de procesamiento. Esta hipótesis es apoyada por otros autores que afirman que la disminución en la velocidad de procesamiento de tareas ejecutivas se relaciona con la gravedad de la DTA (Collete et al., 1999).

En el *rendimiento disejecutivo global* evaluados a través del cuestionario Disejecutivo-DEX (BADS) los pacientes con DTA tienen una mayor media que los SSDC. Estos resultados se acentúan en función del grado de severidad, ya que los pacientes con DTA moderadamente grave tienen déficits disejecutivos promedios más elevados (22,31) que los pacientes con DTA moderada (15,12) y DTA leve (11,59). En función de los puntos de corte establecidos (Pedrero-Pérez et al., 2011), las puntuaciones de 10-18 obtenidas en los pacientes con DTA leve-moderada serían compatibles con un rendimiento disejecutivo subóptimo pero dentro de la normalidad, mientras que las puntuaciones superiores de 18 (DTA moderadamente grave) indicarían un perfil del rendimiento disejecutivo de afectación moderada.

Estos resultados indican que los rendimientos disejecutivos dependen del grado de severidad de la DTA. Tras aplicar el DEX en diferentes muestras de pacientes con DTA se ha demostrado que algunos de los síntomas disejecutivos más predominantes eran la apatía, planificación, agresividad, euforia, desinhibición y presencia de comportamientos repetitivos (Cullen et al., 2005; Shinagawa et al., 2007).

El segundo objetivo aborda el estudio de la situación neuroconductual, cuyas hipótesis plantea que los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave) presentan mayor número de TNC en comparación con los resultados obtenidos por SSDC con características sociodemográficas similares. Al analizar la situación neuroconductual a través de la puntuación total del NPI, se constata que los pacientes con DTA, con independencia del nivel de severidad, presentan medias superiores (8,66) que los SSDC (0,57). Estos resultados son apoyados por estudios que han objetivado que la puntuación total del NPI aumentó significativamente con un mayor grado de severidad en la DTA (Hashimoto et al., 2015).

Las medias obtenidas del grupo con DTA en los diferentes TNC evaluados a través del NPI han sido las siguientes: Ansiedad (1,60), Depresión (1,54), Apatía (1,06), Trastorno del Sueño (0,78), Agitación (0,72), Desinhibición (0,66), Delirios (0,52), Alimentación (0,52), Euforia (0,50), Conducta motora anómala (0,38), Irritabilidad (0,36), Alucinaciones (0,04). Otros estudios tras utilizar la versión corta del NPI han demostrado que la medias más altas de los TNC eran Agitación (0,74), Ansiedad (0,73), Apatía (0,73), Irritabilidad (0,73) y Depresión (0,68) y los de menor media obtenida eran Delirios (0,29) y Alucinaciones (0,07) (Travis Seidl y Massman, 2015). Estos datos son coherentes con los obtenidos por estudios anteriores que consideran que los TNC más frecuentes son la apatía, depresión y ansiedad (Aalten et al., 2007).

En la sintomatología de la depresión, los pacientes con DTA moderada han obtenido los resultados promedios más elevados (2,00) en la “puntuación total del subtest depresión/disforia del NPI”, lo que indica que este grupo presenta mayores alteraciones depresivas que los otros grupos con DTA, así como los SSDC. Este dato está en consonancia con estudios que indican que la prevalencia de la depresión se reduce en las etapas avanzadas de la DTA (Aalten, de Vugt, Jaspers, Jolles y Verhey, 2005; Lopez et al., 2003). En la variable “puntuación total de la escala geriátrica de Depresión de Yesavage” muestra que los pacientes con DTA tienen medias superiores que los SSDC, siendo esta diferencia mayor conforme aumenta el grado de severidad. De hecho el punto de corte de 9 puntos (Yesavage et al., 1983) es considerado como indicativo de ausencia de depresión, por lo que la media (9,94) obtenida en los pacientes con DTA moderadamente grave cuestionaría la presencia de una depresión clínica. Otros estudios que han utilizado el subtest de depresión del NPI o la escala de depresión geriátrica de Yesavage han encontrado resultados diferentes, debido entre otros factores al elevado tamaño muestral utilizado o a las diversas herramientas de evaluación (Aalten et al., 2007; Kwak, Yang, Pyo y Koo, 2014).

En la ansiedad evaluada a través de la “puntuación total del subtest de ansiedad del NPI” se observa lo que en el subtest depresión/disforia del NPI, es decir, que el valor promedio más elevado en la ansiedad se produce en la DTA moderada (2,47). Estudios han constatado que ambas puntuaciones y síntomas están relacionados (Hashimoto et al., 2006).

Estos resultados podrían sugerir que en la DTA moderada se produce mayor afectación del síndrome ansioso-depresivo en comparación con otras fases de la severidad. En la Escala de ansiedad de Hamilton, los pacientes con DTA han obtenido resultados

superiores que los SSDC y que los pacientes segmentados en función del grado de severidad. Estos resultados también se han obtenido en la puntuación del subtest de ansiedad somática y en la puntuación del subtest de ansiedad psíquica las diferencias son significativas entre los pacientes con DTA moderadamente grave y en los DTA leve, así como en los SSDC. En función de los puntos de corte establecidos (Bech, 1993), los SSDC (1,23) y los pacientes con DTA leve (5,76), tendrían puntuaciones entre 0-5, indicativas de ausencia de ansiedad, mientras que los casos con DTA moderada (8,12) y moderadamente grave (9,88) tendrían puntuaciones comprendidas entre 6-14, sugerentes de ansiedad menor. En contraste, según otro punto de corte por el cual la puntuación = 0 > de 14 sería indicativa de ansiedad clínicamente manifiesta (Kobak et al., 1993), por lo que en función de dicho criterio los pacientes con DTA, con independencia del grado de severidad, no tendrían síntomas de ansiedad significativos.

Un síntoma relacionado con la depresión pero que constituye un síndrome neuroconductual diferente es la apatía, siendo el TNC más frecuente en la DTA (Aalten et al., 2007; Levy et al., 1998). En el subtest de apatía/indiferencia del NPI y en la “puntuación de la escala de Apatía (APADEM-NH)”, los pacientes con DTA moderadamente grave han obtenido mayores alteraciones apáticas (déficit de pensamiento y conductas autogeneradas, aplanamiento emocional afectivo e inercia cognitiva), que los casos con DTA moderada, DTA leve y los SSDC. Estos resultados confirman la tendencia de que a mayor severidad de la demencia mayor afectación de la apatía. Esta afirmación es respaldada por estudios longitudinales que demuestran que la apatía aumenta durante la evolución de la severidad de la DTA (Turró-Garriga et al., 2009).

En los demás TNC se han encontrado diferentes resultados. En los trastornos del sueño, los pacientes con DTA no han obtenido diferencias significativas en comparación con el grupo de SSDC.

No obstante existe un efecto intergrupo puesto que se vuelve a demostrar que los casos con DTA moderadamente grave obtienen valores superiores que el resto de grupos. Esta diferencia es muy significativa puesto que la media obtenida en el grupo con DTA moderadamente grave es muy alta (2,19) en comparación con los casos con DTA moderada (0,24), DTA leve (0,00) y SSDC (0,07), lo que sugiere que el trastorno del sueño se acentúa cuando aumenta el grado de severidad de la DTA.

Otros TNC que también se intensifican en función de la gravedad de la demencia son la exaltación/euforia, irritabilidad/labilidad y la agitación/agresión evaluada a través de los subtest del NPI, en los que solo se observan cambios en los pacientes con DTA moderadamente grave en comparación con el grupo de SSDC. Con respecto a la agitación/agresión y síntomas psicóticos relacionados (delirios) se ha demostrado que son más frecuentes en las etapas avanzadas de la DTA (Lopez et al., 2003). De manera similar, en los subtest de la conducta motora anómala y de la alimentación/ apetito y delirios del NPI se detecta cambios significativos aunque con bajo tamaño del efecto entre el grupo de pacientes con DTA moderadamente grave y los SSDC.

En otros TNC como el trastorno de la desinhibición (subtest de desinhibición del NPI) sólo los pacientes con DTA moderada han obtenidos rendimientos inferiores en comparación con el grupo de SSDC y se ha demostrado que la desinhibición puede ser un TNC que diferencia a la DTA de otros tipos de demencias (Lara Muñoz, García Alberca y Berthier Torres, 2010). En el subtest de alucinaciones del NPI, no se han evidenciado diferencias significativas entre los pacientes con DTA y el grupo de SSDC y estudios

anteriores confirman que se mantiene relativamente estable durante 5 años de seguimiento, siendo prevalente su afectación en el 8% hasta el 17% (Holtzer et al., 2003).

El tercer objetivo general establecido se centra en el análisis de las CF en pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave) comparando los resultados con los obtenidos por SSDC con características sociodemográficas similares. Por norma general, en todas las CF básicas se ha encontrado que los pacientes con DTA obtienen peores resultados que los SSDC. En la CF global básica evaluada a través de la puntuación total del Índice de Barthel (IB) se confirma la hipótesis de que los pacientes con DTA moderadamente grave obtienen peores resultados que los sujetos con DTA leve y los SSDC. Estos resultados están en consonancia con estudios anteriores que indican que la discapacidad funcional se intensifica conforme aumenta la progresión de la DTA (Feldman et al., 2001). En función de los criterios establecidos (Mahoney y Barthel, 1965), el tipo de discapacidad funcional global básica encontrada en pacientes con DTA moderadamente grave y moderada sería de tipo leve mientras que en los pacientes con DTA leve y los SSDC tendrían resultados compatibles con la independencia funcional.

Estos resultados se pueden extrapolar a todas las diferentes capacidades funcionales evaluadas a través del IB. De manera específica, en la puntuación del subtest de Comida (IB) solo se encuentran diferencias significativas entre los pacientes con DTA moderadamente grave y los SSDC. No obstante, se ha demostrado que pacientes con DTA leve cometen mayor número de errores en la ejecución tareas de preparación de la comida (Ramsden, Kinsella y Storey, 2008). En el subtest del lavado (IB) junto con la puntuación de lavado (FUCAS) también existen diferencias entre todos los pacientes con DTA y los SSDC. Se ha observado que la capacidad del lavado es la que los pacientes con DTA

moderadamente grave obtienen una menor puntuación promedio en comparación con el resto de CF, lo que puede indicar que dicha capacidad se reduce notablemente en los estadios avanzados de la demencia, presumiblemente por el déficit en la capacidad de planificación y secuenciación ejecutiva.

En la capacidad del vestido (IB y FUCAS) se observa que los pacientes con DTA moderadamente grave y moderada obtienen resultados superiores que los pacientes con DTA leve y los SSDC, lo que indica que la capacidad del vestido se ve afectada en pacientes con demencia y esta discapacidad se incrementa conforme aumenta el grado de severidad. Los resultados indican que esta CF supone la segunda con mayor afectación en los pacientes con DTA moderadamente grave. Una posible explicación al respecto puede deberse a que la CF del vestido requiere de la función práxica dependiente de las FE y estructuras del lóbulo frontal como la corteza motora y premotora, ambas afectadas durante el curso evolutivo de la enfermedad.

De manera similar, en el arreglo personal (IB) solo se observan rendimientos inferiores significativos entre los pacientes con DTA moderadamente grave y los SSDC, lo que podría indicar que durante las fases iniciales de la enfermedad existe cierta preservación de dicha capacidad funcional. En la capacidad para realizar transferencias (IB), los resultados muestran diferencias entre los pacientes con DTA moderada y los SSDC y en la capacidad de deambulación se observan rendimientos inferiores entre los pacientes con DTA moderadamente grave frente a los DTA leve y SSDC. En la capacidad para subir y bajar escaleras (IB) se han obtenido hallazgos que indican que solamente existen alteraciones comparativas entre los pacientes con DTA moderada y los SSDC.

No se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con DTA y los SSDC en la capacidad de deposición (IB), siendo por tanto una alteración no presente en

los pacientes con DTA, con independencia del grado de severidad. En contraposición, en la capacidad de micción (IB), se ha encontrado que los pacientes con DTA moderadamente grave y moderada obtienen mayores alteraciones que los pacientes con DTA leve y los SSDC, lo que podría indicar que el control urinario podría verse afectado en los pacientes con DTA. Se ha demostrado que el control de la micción es una función relativamente dependiente del lóbulo frontal, por lo que una afectación del mismo conforme aumenta la progresión de la demencia, podría ser explicativa de la desaparición de dicho control urinario. Resultados en la misma dirección se han obtenido en la capacidad funcional de ir al retrete (IB), es decir, mayor afectación en pacientes con DTA de mayor grado de severidad, lo que demuestra su interrelación con la capacidad de micción, aunque no con la capacidad de deposición.

Según algunos autores existe mayor afectación en AVD básicas de mayor complejidad (vestido, alimentación que micción y deposición) puesto que demandarían mayor capacidad cognitiva ejecutiva para su realización. Esta afirmación se confirma en las AVD instrumentales. Con respecto a la CF global para realizar AIVD se mantienen los resultados con los obtenidos en las CF de tipo básico, es decir, los pacientes con DTA tienen peores rendimientos que los SSDC, y esta diferencia es mayor en función del grado de severidad de la DTA.

Se ha demostrado que la comunicación es una de las AIVD más afectadas en pacientes con DTA (Muò, Schindler, Vernerò, Schindler, Ferrario, Frisoni, 2005). En la capacidad para utilizar el teléfono, valorada mediante el subtest de la escala PCG-IADL y el subtest de comunicación del FUCAS, se observa que a mayor grado de severidad de la DTA mayor afectación en dicha capacidad. Estos resultados también se observan en la preparación de la comida, lavado de la ropa, cuidado de la casa y uso de medios de

transporte (subtest de la PCG-IADL), aunque en las dos últimas se observa una ligera influencia de la variable edad, presumiblemente porque dichas capacidades se adquieren a lo largo del transcurso de la vida.

Estos resultados ponen de manifiesto que las CF para realizar AVD de tipo instrumental son relativamente dependientes del grado de deterioro de la DTA. En otras CF como la necesaria para realizar las compras (subtest PCG-IADL y del subtest del FUCAS), así como en la capacidad para tomar la medicación (subtest FUCAS y subtest de la PCG-IADL) no se han encontrado diferencias entre los pacientes con DTA leve y los SSDC, mientras que en la capacidad para gestionar asuntos económicos no se han obtenidos diferencias entre los pacientes con DTA leve y moderada, no obstante supone una AIVD que discrimina entre los sujetos con DCL, SSDC y pacientes con DTA, ya que solamente el 3,6% de los casos no presenta dificultades en su ejecución (Brown, Devanand, Liu y Caccappolo, 2011).

El cuarto objetivo con carácter general se focaliza sobre el estudio de la CV, cuya hipótesis principal se basa en que los pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave) presentan una peor percepción de la CV global autopercibida comparando los resultados con los obtenidos por SSDC con características sociodemográficas similares. En los resultados obtenidos se confirman la hipótesis sobre la percepción de la CV global, de modo que los sujetos con DTA con independencia del grado de severidad, obtienen resultados inferiores que los SSDC. Los pacientes con DTA moderada y moderadamente grave han obtenido los mismos resultados promedios, lo que indica que a partir de los estadios moderados de la enfermedad, la CV global autopercibida se reduce y mantiene considerablemente en comparación con otros estadios de severidad.

El último objetivo general planteado persigue analizar si existe relación entre los rendimientos ejecutivos, los TNC, las CF y la CV en pacientes con DTA. Para comprobar el cumplimiento de dicho objetivo, se han formulado hipótesis que pretenden confirmar la existencia de una posible relación entre dichas variables en pacientes con DTA de diferente grado de severidad (leve, moderada, moderadamente grave).

Ante la relación establecida entre las FE y los TNC, los resultados han demostrado la inexistencia de una correlación entre las variables seleccionadas (puntuación total de la FAB y puntuación total del NPI) con independencia del grado de severidad de la DTA (leve, moderada y moderadamente grave). No obstante en los pacientes con DTA leve y moderadamente grave se ha obtenido una relación significativa positiva de muy baja intensidad entre la puntuación total del cuestionario DEX y del NPI, es decir, que demuestran que a mayor presencia de DFE mayor ocurrencia de TNC, lo que sugiere que tanto la DFE como la aparición de TNC podrían estar relacionados en los estadios tempranos y avanzados de la DTA. En contraste, otros estudios (Chen et al., 1998; Gleichgerricht et al., 2011; Senanarong et al., 2005; Swanberg et al., 2004) consideran que el tipo de relación existente entre la DFE y los TNC es negativa, es decir una disminución en determinadas FE está vinculada con un incremento en determinados TNC, como la apatía y la depresión (Esposito et al., 2010; Nakaaki et al., 2008).

Otros estudios han encontrado correlaciones mixtas, es decir, negativas entre algunos componentes como la conducta de prehensión y la frecuencia de los trastornos del sueño, desinhibición, alucinaciones e ideas delirantes (Nagata et al., 2009), así como correlaciones positivas entre la sensibilidad a la interferencia y alucinaciones; secuencias motoras y desinhibición y trastornos de alimentación; fluencia verbal y trastornos de alimentación y; Go-No go y exaltación/euforia (Sotomayor et al., 2007).

Por lo tanto no solamente existe una relación negativa o positiva entre la DFE y los TNC, sino que otros estudios con una metodología de investigación diferente han demostrado que las FE pueden ser buenos predictores de los TNC (Garcia-Alberca et al., 2011). Una explicación de la disonancia obtenida en el tipo de relación positiva o negativa aparte de la metodología del estudio consiste en el tipo de instrumento de evaluación utilizado para medir la DFE.

Con respecto a la relación establecida entre las FE y las CF los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran una ausencia de correlaciones significativas, a excepción de una serie de relaciones condicionadas por el grado de severidad. Así, en los pacientes con DTA moderada, se observa una posible relación inversa entre Rendimiento ejecutivo (puntuación total de la FAB) y Capacidad funcional global instrumental (puntuación total PCG-IADL), y en los casos con DTA moderada grave, se detecta una posible relación significativa entre Rendimiento Disejecutivo (puntuación total del cuestionario DEX) y la puntuación Ejecutiva funcional general (puntuación total de la escala FUCAS). Resultados similares sugieren que una mayor DFE se asocia con una menor capacidad funcional para llevar a cabo de las AVD (Back-Madruga et al., 2002; Boyle et al., 2003; Herrero et al., 2013; Jefferson et al., 2006; Pereira et al., 2008; Royall et al., 2007).

Estos resultados confirman la hipótesis de que a mayor severidad la DFE se relaciona con mayor significación con la alteración en las CF sobre todo de tipo instrumental. Incluso otros estudios han evidenciado que la DFE constituye un predictor significativo de las AVD (Cahn-Weiner et al., 2003; De Paula y Malloy-Diniz, 2013). En definitiva tanto los resultados obtenidos como los datos existentes en la literatura

científica apuntan a que la DFE constituye un factor importante que contribuye a la discapacidad funcional en la DTA (Marshall et al., 2011).

Finalmente, la hipótesis establecida por la cual se postulaba una posible relación entre la FE y la CV corroboran las tendencias estadísticas anteriores, es decir, ausencia de relación entre ambas variables. No obstante, se destaca una correlación entre el rendimiento disejecutivo (puntuación total del cuestionario DEX) y la CV global autopercebida (puntuación total QOL-AD) que podría indicar la existencia de una relación inversa, aunque requiere de mayor potencia estadística.

CAPÍTULO 8
CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Funciones ejecutivas

1. Los pacientes con DTA presentan peores rendimientos ejecutivos globales que los sujetos sin deterioro cognitivo. Estos rendimientos están relacionados por el grado de severidad de la DTA. Son los pacientes con DTA moderadamente grave los que presentan peores rendimientos ejecutivos globales.
2. La programación motora se ve alterada en pacientes con DTA. Los rendimientos en esta función están relacionados con el grado de severidad de la demencia. Son los pacientes con DTA moderadamente grave los que presentan peores rendimientos. Los rendimientos no difieren entre sujetos con DTA leve y DTA moderada.
3. La capacidad de planificación ejecutiva está afectada en pacientes con DTA en comparación con los sujetos sin deterioro cognitivo. Se observa cierta inconsistencia en los resultados obtenidos entre los diferentes grados de severidad y las diferentes variables utilizadas para evaluar la capacidad de planificación, debidas en parte al efecto distorsionador de la edad. No obstante, la tendencia general sostiene que la capacidad de planificación está alterada en función del grado de severidad de la DTA, siendo los pacientes con DTA moderadamente grave y moderada los que obtienen peores rendimientos en comparación con los sujetos con DTA leve y los sujetos sin deterioro cognitivo.
4. La flexibilidad cognitiva está más afectada en los pacientes con DTA que en los sujetos sin deterioro cognitivo. Los pacientes con DTA moderadamente grave, así como los DTA moderada obtienen rendimientos inferiores que los pacientes con DTA

leve y los sujetos sin deterioro cognitivo, lo que demuestra que a mayor severidad mayor alteración en la flexibilidad cognitiva, aunque se constata un efecto modulador de la edad.

5. Los pacientes con DTA presentan rendimientos inferiores en la memoria de trabajo que los sujetos sin deterioro cognitivo. Estos rendimientos están relacionados con el grado de severidad, de manera que los pacientes con DTA moderadamente grave obtienen peores resultados que los pacientes con DTA moderada y DTA leve, lo que indica que no hay diferencias en la memoria de trabajo entre los estadios iniciales de la DTA.
6. En la capacidad de inhibición y resistencia a la interferencia se constata que los pacientes con DTA obtienen peores rendimientos en comparación con el grupo de sujetos sin deterioro cognitivo. Los pacientes con DTA moderadamente grave muestran valores inferiores que los pacientes con DTA leve y DTA moderada, aunque no se evidencia dicha relación en todas las variables objeto de estudio.
7. Los pacientes con DTA presentan rendimientos más bajos en la fluencia verbal léxica en contraste con el grupo de SSDC. Aunque se evidencia influencia de la edad, no altera las diferencias obtenidas entre los pacientes con DTA moderadamente grave y los pacientes con DTA leve y DTA moderada. Esto indica que la fluencia verbal léxica es discriminativa entre pacientes con DTA frente a los sujetos sin deterioro cognitivo y entre los pacientes con DTA leve-moderada y los DTA moderadamente grave.
8. En el componente ejecutivo del razonamiento y abstracción se ha constatado que la ausencia de diferencias establecidas entre los diferentes grupos de comparación y

variables analizadas pueden ser debidas al efecto parcial de la edad, lo que indicaría que el aumento de la edad del envejecimiento podría afectar los procesos de razonamiento. No obstante, se puede afirmar que los pacientes con DTA moderadamente grave obtienen peores rendimientos en el razonamiento y abstracción que los pacientes con DTA moderada, DTA leve, así como los sujetos sin deterioro cognitivo, lo que indica que una mayor severidad en la DTA produce una mayor alteración en dichos procesos.

9. En la velocidad de procesamiento los pacientes con DTA moderadamente grave obtienen peores rendimientos que los pacientes con DTA moderada, DTA leve y los sujetos sin deterioro cognitivo, por lo que a mayor gravedad de la DTA, menor velocidad de procesamiento.
10. Los pacientes con DTA obtienen un peor rendimiento disejecutivo global que los sujetos sin deterioro cognitivo. En función del grado de severidad de la demencia, se confirma la tendencia que los pacientes con DTA moderadamente grave obtienen un rendimiento disejecutivo global mayor que los pacientes con DTA moderada y DTA leve.

Trastornos neuroconductuales

11. Los pacientes con DTA obtienen mayor número de trastornos neuroconductuales (ansiedad, depresión, apatía, delirios, agitación, exaltación, irritabilidad, desinhibición, conducta motora anómala y alimentación) que los sujetos sin deterioro cognitivo. No se evidencian diferencias entre ambos grupos de comparación en los siguientes trastornos neuroconductuales: sueño y alucinaciones. Entre los diferentes

niveles de gravedad de la DTA (moderadamente grave, moderada y leve) no se confirma de manera unitaria la hipótesis que a mayor gravedad de la DTA mayor frecuencia de trastornos neuroconductuales, debido tanto a la diversidad de trastornos neuroconductuales como a las respectivas medidas utilizadas para su evaluación.

Capacidades funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales

12. Los pacientes con DTA presentan mayores dificultades en realizar las capacidades funcionales para las actividades de la vida diaria básicas e instrumentales que los sujetos sin deterioro cognitivo. No se han encontrado diferencias en las actividades de la vida diaria básicas (deposición) entre ambos grupos de comparación. A pesar que se confirma la tendencia que a mayor grado de severidad mayor alteración en las capacidades funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales, se evidencian numerosas inconsistencias entre los diferentes grado de severidad (leve, moderada y moderadamente grave) y las diferentes capacidades funcionales, evaluadas mediante diferentes medidas y tipos de actividades de la vida diaria, que a su vez pueden verse influencias parcialmente por el efecto modulador de la edad.

Calidad de vida global autopercebida

13. La calidad de vida global autopercebida es menor en los pacientes con DTA que en los sujetos sin deterioro cognitivo. Esta medida fluctúa en función del grado de severidad de la DTA, siendo los pacientes con DTA moderadamente grave los que obtienen una peor calidad de vida global autopercebida que los pacientes con DTA

moderada y DTA leve. Se ha demostrado que la calidad de vida global autopercebida no es diferente entre los pacientes con DTA moderada y moderadamente grave.

Relación entre los rendimientos ejecutivos y los trastornos neuroconductuales

14. No existen relación entre los rendimientos ejecutivos y los trastornos neuroconductuales en los pacientes con DTA de diferente grado de severidad, a excepción de una tendencia directa leve encontrada tanto en los pacientes con DTA moderadamente grave como en los pacientes con DTA leve.

Relación entre los rendimientos ejecutivos y las capacidades funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales

15. No existen relación entre los rendimientos ejecutivos y las capacidades funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales en los pacientes con DTA de diferente grado de severidad, a excepción de una posible relación inversa encontrada en los pacientes con DTA moderada. Entre el rendimiento disejecutivo global y las capacidades funcionales para realizar las actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales, se aprecia una posible relación directa en los pacientes con DTA leve y en los casos con DTA moderadamente grave.

Relación entre los rendimientos ejecutivos y la calidad de vida global autopercebida

16. No existe relación entre los rendimientos ejecutivos y la calidad de vida global autopercebida en pacientes con DTA de diferente grado de severidad. Entre el

rendimiento disejecutivo global y la calidad de vida global autopercebida se constata la existencia de una posible relación de naturaleza inversa.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Aalten, P., de Vugt, M. E., Jaspers, N., Jolles, J., y Verhey, F. R. (2005). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *International Journal Geriatric Psychiatry*, 20(6), 523-530. doi: 10.1002/gps.1316.
- Aalten, P., Verhey, F. R., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E. J., Camus, V., . . . Robert, P. H. (2007). Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder*, 24(6), 457-463. doi: 10.1159/000110738.
- Agüera-Ortiz, L. F., Cruz-Orduna, I., Ramos-García, M. I., Valenti-Soler, M., Gil-Ruiz, N., Osorio-Suarez, R. M., . . . Martínez-Martin, P. (2011). Proceso de creación de la escala APADEM-NH para la medición de la apatía en pacientes con demencia institucionalizados. *Psicogeriatría*, 3(1), 29-36.
- AITB, A. I. T. B. (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Alberca, R., y López-Pousa, S. (2011). *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. (E. M. Panamericana Ed. 4ª Edición ed.).
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., y Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 631-639.
- Alexopoulos, P., Kurz, A. (2015). The New Conceptualization of Alzheimer's Disease under the Microscope of Influential Definitions of Disease. *Psychopathology*, 48(6), 359-367. doi: 10.1159/000441327.
- Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*, 23, 1129-1136.
- Alzheimer's Association. (2015). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3)332+.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., y Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 10), 2636-2645. doi: 10.1093/brain/awm213.
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., y Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Revue Neurologique (Paris)*, 169(10), 695-708. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.020.
- Allain, P., Chaudet, H., Nicoleau, S., Etcharry-Bouyx, F., Barré, J., Dubas, F., . . . Le Gall, D. (2007). [A study of action planning in patients with Alzheimer's disease using the zoo map test]. *Revue Neurologique*, 163(2), 222-30.
- Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., Barre, J., Berrut, G., . . . Le Gall, D. (2005). Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain Cognitive*, 57(1), 4-7. doi: 10.1016/j.bandc.2004.08.011.
- Allegri, R. F., Sarasola, D., Serrano, C.M., Taragano, F.E., Arizaga, R.L., Butman, J., Loñ, L. (2006). Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2(1), 105-110.
- 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.
- Amanzio, M., Vase, L., Leotta, D., Miceli, R., Palermo, S. y Geminiani, G. (2013). Impaired awareness of deficits in Alzheimer's disease: the role of everyday

- executive dysfunction. *Journal International of Neuropsychological Society*, 19(1), 63-72. doi: 10.1017/S1355617712000896.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., y Fabrigoule, C. (1998). Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 280-285. doi: 10.1076/jcen.20.2.280.1161.
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., y Fabrigoule, C. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), 791-803. doi: 10.1016/j.acn.2003.09.006.
- Anderson, Damasio, H., Jones, R. D., y Tranel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(6), 909-922. doi: 10.1080/01688639108405107.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J., y Wrenall, J. (2001b). *Developmental neuropsychology: A clinical approach*. New York: Psychology Press.
- 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., Mack, H. A., y Cherbuin, N. (2009). Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(7), 542-555. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07.
- American Psychiatric Association, A. P. A. (2002). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder* (fourth edition ed.). Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association, A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th edition) (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., y Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 129-137. doi: 10.1016/j.acn.2007.11.005.
- Asimakopulos, J., Boychuck, Z., Sondergaard, D., Poulin, V., Ménard, I. y Korner-Bitensky, N. (2012). Assessing executive function in relation to fitness to drive: a review of tools and their ability to predict safe driving. *Australian Occupational Therapy Journal*, 59, 402-427. doi: 10.1111/j.1440-1630.2011.00963.x
- Ávila, R.T., de Paula, J.J., Bicalho, M.A., Moraes, E.N., Nicolato, R., Malloy-Diniz, L.F.,... Diniz, B.S. (2015). Working Memory and Cognitive Flexibility Mediates Visuoconstructional Abilities in Older Adults with Heterogeneous Cognitive Ability. *Journal International of Neuropsychology Society*, 21(5), 392-8. doi: 10.1017/S135561771500034X.
- Babić, M., Štrac, D.S., Mück-Šeler, D., Pivac, N., Stanić, G., Hof, P.R., Šimić, G. (2014). Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croatian Medical Journal*, 55, 347-65. doi: 10.3325/cmj.2014.55.347.
- Back-Madruga, C., Boone, K. B., Briere, J., Cummings, J., McPherson, S., Fairbanks, L., y Thompson, E. (2002). Functional ability in executive variant Alzheimer's disease

- and typical Alzheimer's disease. *Clinical Neuropsychology*, 16(3), 331-340. doi: 10.1076/clin.16.3.331.13846.
- Baddeley, A.D., y Hitch, G. J. (1974). Working memory. In B. G.A. (Ed.), *The psychology of learning and cognition* (pp. 1-13). New York: Academic Press.
- Baddeley, A.D., y Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7(2), 212-230.
- Badre, D., y D'Esposito, M. (2009). Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical?. *Nature reviews Neuroscience*, 10 (9) 659- 669. doi: 10.1038/nrn2667.
- Balota, D. A., Tse, C. S., Hutchison, K. A., Spieler, D. H., Duchek, J. M., y Morris, J. C. (2010). 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), 208-218. doi: 10.1037/a0017474.
- Ball, S.L., Holland, A.J., Watson, P.C. y Huppert, F.A. (2010). Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(4), 320-336. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01261.x.
- Ball, S.L., Holland, A.J., Treppner, P., Watson, P.C., Huppert, F.A. (2008). Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *British Journal of Clinical Psychology*, 47(Pt 1), 1-29.
- Ball, K. K., Wadley, V. G., Vance, D. E., y Edwards, J. D. (2004). Cognitive skills: training, maintenance and daily usage. In S. C.D. (Ed.), *Encyclopedia of Applied Psychology* (pp. 387-392). San Diego CA: Elsevier Academic Press.
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., y Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019-1031. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61349-9.
- Baquero, Peset, V., Burguera, J. A., Salazar-Cifre, A., Boscá-Blasco, M. E., del Olmo-Rodríguez, A., . . . ENAE/Valencia., e. n. d. n. (2009). Calidad de vida en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 49(7), 337-342.
- Barnes, D. E., y Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10(9), 819-828. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70072-2.
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., y Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21. doi: 10.1016/j.acn.2005.07.002.
- Becker. J.T. (1988). Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(6), 739-753. doi: 10.1080/01688638808402811.
- Becker, J. A., Hedden, T., Carmasin, J., Maye, J., Rentz, D. M., Putcha, D., . . . Johnson, K. A. (2011). Amyloid-beta associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Annals of Neurology*, 69(6), 1032-1042. doi: 10.1002/ana.22333.
- Bech, P. (1993). *Rating Scales for Psychopathology, Health Status and Quality of Life*. . New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., y Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7-15. doi: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
- Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., y Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *23*(4), 213-227. doi: 10.1177/0891988710383571.
- Belanger, S., Belleville, S., y Gauthier, S. (2010). 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.021.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *62*, (2), 113-9.
- Belleville, S., Chertkow, H., y Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *21*(4), 458-469. doi: 10.1037/0894-4105.21.4.458.
- Belleville, S., Bherer, L., Lepage, E., Chertkow, H. y Gauthier, S. (2008). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*, 2225-2233. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.012.
- Benjamin, M.J., Cifelli, A., Garrard, P., Caine, D. y Jones, F.W. (2015). The role of working memory and verbal fluency in autobiographical memory in early Alzheimer's disease and matched controls. *Neuropsychologia*, *78*, 115-21. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.006.
- Benton, A. L., Hamsher, K., Rey, G. L., y Sivan, A. B. (1994). *Multilingual Aphasia Examination* (3rd ed.). Iowa City, IA: AJA Associates.
- Bertola, L., Mota, N.B., Copelli, M., Diniz, B.S., Ribeiro, S. y Malloy-Diniz, L.F. (2015). Semantic network and executive aspects impact semantic verbal fluency task in healthy elderly, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*, *11* (7), 818-819. doi:10.1016/j.jalz.2015.06.1817.
- 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. doi: 10.3389/fnagi.2014.00185.
- Bhutani, G. E., Montaldi, D., Brooks, D., N., y McCulloch, J. (1992). A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *6*, 211-224.
- Bierer, L. M., Hof, P. R., Purohit, D. P., Carlin, L., Schmeidler, J., Davis, K. L., y Perl, D. P. (1995). Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *52*(1), 81-88.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., y Trabuchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *60*, 91-93.
- Bjorklund, D. F., y Harnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. In D. F.N. y B. C.J. (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 142-169). San Diego: Academic Press.

- Blennerhassett, R., Lillo, P.2., Halliday, G.M., Hodges, J.R., Kril, J.J. (2014). Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 39(1), 63-70. doi: 10.3233/JAD-131241.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., y Salmon, D. P. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(3), 335-343. doi: 10.1037//0894-4105.16.3.335.
- Bonelli, R.M. y Cummings, J.L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 141-51.
- Boone, K. B., Ponton, M. O., Gorsuch, R. L., Gonzalez, J. J., y Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(7), 585-595.
- Boyle, P. A. (2004). Assessing and predicting functional impairment in Alzheimer's disease: the emerging role of frontal system dysfunction. *Current Psychiatry Reports*, 6(1), 20-24.
- Boyle, P. A., Malloy, P. F., Salloway, S., Cahn-Weiner, D. A., Cohen, R., y Cummings, J. L. (2003). Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(2), 214-221.
- Braak H, Braak E. 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239–259.
- Braak, H., Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathologica*, 121, 171–181. doi: 10.1007/s00401-010-0789-4.
- 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 U S A.*, 15,112(37), 11678-83. doi: 10.1073/pnas.
- Brown, P. J., Devanand, D. P., Liu, X., y Caccappolo, E. (2011). Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 617-626. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.57.
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., y Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 9), 2455-2463. doi: 10.1093/brain/awn151.
- Brun, A. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type: I. Neuropathology. *Archives of Gerontologic and Geriatrics*, 6, 193-208.
- Bu, G. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(5), 333-344. doi: 10.1038/nrn2620.
- Bublak, P., Redel, P., Sorg, C., Kurz, A., Förstl, H., Müller, H.J.,..... Finker, K. (2011). Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(7), 1219-30. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.012.
- Buckner, R.L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F.M., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J.R., Sperling, R.A. y Johnson, K.A. (2009). Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1860 – 1873.

- Burgess, Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., y Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal International of Neuropsychological Society*, 4, 447-458.
- Burgess, P. W., Dumontheil, I., y Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in Cognitive Science*, 11(7), 290-298. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.004.
- Busch, R. M., McBride, A., Curtiss, G., y Vanderploeg, R. D. (2005). The components of executive functioning in traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1022-1032. doi: 10.1080/13803390490919263.
- Caamano-Isorna, F., Corral, M., Montes-Martinez, A., y Takkouche, B. (2006). Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*, 26(4), 226-232. doi: 10.1159/000093378.
- Cahn-Weiner, D. A., Ready, R. E., y Malloy, P. F. (2003). Neuropsychological predictors of everyday memory and everyday functioning in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 16(2), 84-89.
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P.,..... Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48, 273- 291. doi:10.1016/j.cortex.2011.12.001.
- Castellani, R. J., Rolston, R. K., y Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Disease a Month*, 56(9), 484-546. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.06.001.
- Cao, X., Douguet, A. S., Fuchs, P., y Klinger, E. (2010). Designing an ecological virtual task in the context of executive functions: a preliminary study. *Proceedings of the 8th International Conference on Disability, Virtual Reality and Associated Technologies 31*, 71-78.
- Cera, M.L., Ortiz, K.Z., Bertolucci, P.H. y Minett, T.S. (2013). Speech and orofacial apraxias in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 25(10), 1679-85. doi: 10.1017/S1041610213000781.
- Chapman, R.M., Mapstone, M., McCrary, J.W., Gardner, M.N., Porteinsson, A., Sandoval, T.C., (2011). Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33,187-199. doi: 10.1080/13803395.2010.499356.
- Chételat, G., Landeau, B., Eustache, F., Mézenge, F., Viader, F., de la Sayette, V., Desgranges, B., Baron J.C. (2005). Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 1, 27(4), 934-46.
- Chen, T.F., Chen, Y.F., Cheng, T.W., Hua, M.S., Liu, H.M. y Chiu, M.J (2009). Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3826-36. doi: 10.1002/hbm.20810.
- Chen, Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., y Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 853-858.
- Chen, Sultzer, D. L., Hinkin, C. H., Mahler, M. E., y Cummings, J. L. (1998). Executive dysfunction in Alzheimer's disease: association with neuropsychiatric symptoms

- and functional impairment. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 10(4), 426-432.
- Chouliaras, L., Sierksma, A.S., Kenis, G., Prickaerts, J., Lemmens, M.A., Brasnjevic, I.,... Rutten BP. (2010). Gene-environment interaction research and transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimers Disease*. pii: 859101. doi: 10.4061/2010/859101.
- Chow, T. W., y Cummings, J. L. (2007). Frontal- subcortical circuits. In B. L. Miller y J. L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 25 – 43). New York: Guilford Press.
- Christoff, K., Ream, J. M., Geddes, L. P., y Gabrieli, J. D. (2003). Evaluating self-generated information: anterior prefrontal contributions to human cognition. *Behavioral Neuroscience*, 117(6), 1161-1168. doi: 10.1037/0735-7044.117.6.1161.
- Clark, Schiehser, D. M., Weissberger, G. H., Salmon, D. P., Delis, D. C., y Bondi, M. W. (2012). Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *Journal International of Neuropsychological Society*, 18(1), 118-127. doi: 10.1017/s1355617711001524.
- Clark, L., Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M. R., Sahakian, B. J., y Robbins, T. W. (2008). Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain*, 131(Pt 5), 1311-1322. doi: 10.1093/brain/awn066.
- Clark, L., Cools, R., y Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition*, 55(1), 41-53. doi: 10.1016/s0278-2626(03)00284-7.
- Collete, F., Delrue, G., Van der linden, M., y Salmon, E. (2001). The Relationships between Executive Dysfunction and Frontal Hypometabolism in Alzheimer's Disease. *Brain and Cognition*, 47, 272-275.
- Collete, F., Van der Linden, M., y Salmon, E. (1999). Executive disfunction in alzheimer's disease. *Cortex*, 35, 57-72.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., y Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139(1), 209-221. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.035.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., y Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25(4), 409-423. doi: 10.1002/hbm.20118.
- Collins, B. (1998). *Frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease: assessment and prognostic significance*. University of Ottawa, Canadá, ON.
- Contestabile, A. (2011) The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioral Brain Research*, 221(2),334–340. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.044.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., . . . Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.
- 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), 843-53. doi: 10.1080/13803395.2014.948389.

- Coutlee, C. G., y Huettel, S. A. (2012). The functional neuroanatomy of decision making: prefrontal control of thought and action. *Brain Research*, 1428, 3-12. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.053.
- Craig, L.A., Hong, N.A., McDonald, R.J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1397–1409. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.03.001.
- Crawford, T.J., Higham, S., Mayes, J., Dale, M., Shaunak, S. y Lekwuwa, G. (2013). The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease. *Age (Dordrecht)*, 35(5), 1637-50. doi: 10.1007/s11357-012-9466-y.
- Crawford, T.J. y Higham, S. (2016). Distinguishing between impairments of working memory and Inhibitory control in cases of early dementia. *Neuropsychologia*, 81, 61–67. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.007.
- Cruz de Souza, L., Bertoux, M., Funkiewiez, A., Samri, D., Azuar, C., Habert, M.,.....Dubois, B. (2013). Frontal presentation of Alzheimer's disease. A series of patients with biological evidence by CSF biomarkers. *Dementia e Neuropsychologia*, 7(1), 66-74.
- Cullen, B., Coen, R. F., Lynch, C. A., Cunningham, C. J., Coakley, D., Robertson, I. H., y Lawlor, B. A. (2005). Repetitive behaviour in Alzheimer's disease: description, correlates and functions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 686-693. doi: 10.1002/gps.1344.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., y Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314.
- D'Esposito, M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B Biological Sciences*, 362(1481), 761-772. doi: 10.1098/rstb.2007.2086.
- da Costa Armentano, C. G., Porto, C. S., Nitrini, R., y Dozzi Brucki, S. M. (2013). Ecological evaluation of executive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(2), 95-101. doi: 10.1097/WAD.0b013e31826540b4.
- Damasio, A. R. (1998). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. In A. C. Roberts, Robbins T.W. y L. Wieskrantz (Eds.), *The frontal cortex: executive and cognitive functions* (pp. 36-50). New York: Oxford University Press.
- Damoiseaux, J.S., Prater, K.E., Miller, B.L., Greicius, M.D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33 (4), 819–830. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024.
- de Frias, C. M., Dixon, R. A., y Strauss, E. (2006). Structure of four executive functioning tests in healthy older adults. *Neuropsychology*, 20(2), 206-214. doi: 10.1037/0894-4105.20.2.206
- de Paula, J.J., Moreira, L., Nicolato, R., de Marco, L.A., Côrrea, H., Romano-Silva, M.A., de Moraes, E.N., Bicalho, M.A., Malloy-Diniz, L.F. (2012). The Tower of London Test: different scoring criteria for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychological Reports.*, 110(2), 477-88.
- De-Paula, V.J., Radanovic, M., Diniz, B.S., y Forlenza, O.V. (2012). Part III. Chapter 14. Alzheimer's Disease. In J. R. Harris (Eds.), *Protein Aggregation and*

- Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease, Subcellular Biochemistry* 65 (pp. 329-352). doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.
- De Paula, J. J., y Malloy-Diniz, L. F. (2013). Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. *Estudos de Psicologia*, 18(1), 117-124.
- de Pedro-Cuesta, J., Virues-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martinez, M., Saz, P., Rodriguez, F., . . . del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9, 55. doi: 10.1186/1471-2377-9-55.
- Delis, D., Kaplan, E., y Kramer, N. (2001). *Delis-Kaplan executive function system*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Desikan, R.H., Sabuncu, M.R., Schmansky, N.J., Reuter, M., Cabral, H. J., Hess, C.P.,.... The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Selective Disruption of the Cerebral Neocortex in Alzheimer's Disease. *Plos one*, 5(9), 1-9. doi:10.1371/journal.pone.0012853.t001
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A. y the Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(1), 45-51. doi: 10.1136/jnnp.2009.199505.
- Drijgers, R. L., Verhey, F. R., Leentjens, A. F., Kohler, S., y Aalten, P. (2011). Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. *International Psychogeriatric*, 23(8), 1327-1333. doi: 10.1017/s1041610211001037.
- Duan, J.H., Wang, H.Q., Xu, J., Lin, X., Chen, S.Q., Kang, Z., Yao, Z.B. (2006). White matter damage of patients with Alzheimer's disease correlated with the decreased cognitive function. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 28, 150-156. doi:10.1007/s00276-006-0111-2
- Dubois, B., y Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246-248. doi: 10.1016/s1474-4422(04)00710-0.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70223-4.
- Dubois, B., Picard, G., y Sarazin, M. (2009). Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11, 135-139.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., y Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.
- Duke, L.M. y Kaszniak, A.W. (2000). Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. *Neuropsychology Review*, 10(2), 75-99.
- Duncan, J. (1995). Attention, intelligence, and the frontal lobes. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neuroscience* (pp. 721-733). Cambridge: MIT Press.
- Eisenberger, N. I. (2015). Meta-analytic evidence for the role of the anterior cingulate cortex in social pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 10, 1-2. doi: 10.1093/scan/nsu120.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., y D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57(6), 808-813.

- El Haj, M., Antoine, P. y Kapogiannis, D. (2015). Flexibility decline contributes to similarity of past and future thinking in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 25,(11),1447-55. doi: 10.1002/hipo.22465.
- Engelborghs, S., Maertens, K., Marien, P., Vloeberghs, E., Somers, N., Nagels, G., y De Deyn, P. P. (2006). Behavioural and neuropsychological correlates of frontal lobe features in dementia. *Psychological Medicine*, 36(8), 1173-1182. doi: 10.1017/s003329170600777x.
- Escott-Price, V., Bellenguez, C., Wang, L.S., Choi, S.H., Harold, D., Jones, L.,.... Cardiovascular Health Study (CHS). (2014) Gene-Wide Analysis Detects Two New Susceptibility Genes for Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 9(6), e94661. doi:10.1371/journal.pone.0094661.
- Esposito, F., Rochat, L., Van der Linden, A. C., Lekeu, F., Quittre, A., Charnallet, A., y Van der Linden, M. (2010). Apathy and executive dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 24(2), 131-137. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181c9c168.
- Ewers, M., Zhong, Z., Burger, K., Wallin, A., Blennow, K., Teipel, S.J., Shen, Y., Hampel, H. (2008). Increased CSF-BACE 1 activity is associated with ApoE-epsilon 4 genotype in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(5), 1252-8. doi: 10.1093/brain/awn034.
- Fabrigoule, C., Rouch, I., Taberly, A., Letenneur, L., Commenges, D., Mazaux, J. M., . . . Dartigues, J. F. (1998). Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain*, 121 (Pt 1), 135-141.
- Feldman, H., Sauter, A., Donald, A., Gelinas, I., Gauthier, S., Torfs, K., . . . Mehnert, A. (2001). The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15(2), 89-95.
- Fellgiebel, A., Schermuly, I., Gerhard, A., Keller, I., Albrecht, J., Weibrich, C., Müller, M.J., Stoeter, P. (2008). Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46 (6), 1698-1706. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.010.
- Fernández-Calvo, B., Ramos, F., y Menezes de Lucena, V. (2013). Frontal variant of Alzheimer's disease and typical Alzheimer's disease: A comparative study. *Anales de Psicología*, 29(1), 293-300. doi: doi.org/10.6018/analesps.29.1.138231.
- Finkel, S., Silva, J. C. E., Cohen, G., Miller, S., y Sartorius, N. (1997). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12 (11), 1060-1061.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., . . . Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291. doi: 10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d.
- Fisher, L. M., Freed, D. M., y Corkin, S. (1990). Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(5), 745-758. doi: 10.1080/01688639008401016.
- Fisk, J. E., y Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 874-890. doi: 10.1080/13803390490510680.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Fotiou, D., Kaltsatou, A., Tsiptsios, D., Nakou, M. (2015). Evaluation of the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease with neuropsychological methods. *Aging Clinical and Experimental Research*, 27(5), 727-33. doi: 10.1007/s40520-015-0321-8.
- Franceschi, M., Caffarra, P., De Vreese, L., Pelati, O., Pradelli, S., Savare, R., . . . Grossi, E. (2007). Visuospatial planning and problem solving in Alzheimer's disease patients: a study with the Tower of London Test. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 424-428. doi: 10.1159/000109827.
- Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., . . . Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S10-15.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39(2), 147-165.
- Fuster, J. M. (2004). Upper processing stages of the perception–action cycle. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 8(4), 143-145.
- Gagnon, L. G., y Belleville, S. (2011). Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 25(2), 226-236. doi: 10.1037/a0020919.
- 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 Pt 3, 484-498.
- García-Alberca, J. M., Lara, J. B., González-Barón, S., Barbancho, M. A., Porta, D., y Berthier, M. (2008). Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(5), 265-270.
- García-Alberca, J. M., Lara, J. P., Berthier, M. L., Cruz, B., Barbancho, M. A., Green, C., y Gonzalez-Baron, S. (2011). Can impairment in memory, language and executive functions predict neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD)? Findings from a cross-sectional study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(3), 264-269. doi: 10.1016/j.archger.2010.05.004.
- Gauthier, S., Gelinat, I., y Gauthier, L. (1997). Functional disability in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 9 Suppl 1, 163-165.
- Gene Cards (2014). The human gene compendium. <http://www.genecards.org/index.php?path=/Search/keyword/Alzheimer>.
- Gibbons, L.E., Carle, A.C., Mackin, R.S., Harvey, D., Mukherjee, S., Insel, P.,..... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). A composite score for executive functioning, validated in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) participants with baseline mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 6(4):517-27. doi: 10.1007/s11682-012-9176-1.
- Gilbert, S. J., y Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18, 110-114.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C. y Kenworthy, L. (2000). Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, 6, 235–8.
- Gleichgerricht, E., Chade, A., Torralva, T., Roca, M., y Manes, F. (2011). Comparing the Neuropsychiatric Profile of Patients with Alzheimer Disease Who Present Spared

- versus Impaired Executive Functioning. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2011, 514059. doi: 10.1155/2011/514059.
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250, 1–6. doi: 10.1007/s00415-003-0918-2.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., y Groupe de Reflexion sur l'Evaluation des Fonctions Executives Study, G. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), 855-864. doi: 10.1002/ana.22117.
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J. P., y Rousseaux, M. (1999). Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system?. *Cortex*, 35(1), 1-20.
- Godefroy, O., Martinaud, O., Verny, M., Mosca, C., Lenoir, H., Bretault, E., y Roussel, M. (2014). The dysexecutive syndrome of Alzheimer's disease: the GREFEX study. *Journal of Alzheimers Disease*, 42(4), 1203-1208. doi: 10.3233/jad-140585.
- Golberg, E., Podell, K., Bilder, R., y Jaeger, J. (1999). *The Executive Control Battery* Melbourne: Psychology Press.
- Goldberg, E. (2002). *El cerebro ejecutivo*. Barcelona: Crítica Drakontos.
- Golden, C. J. (1994). *STROOP. Test de Colores y Palabras. Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- Goldman-Rakic, M. D. (1984). The frontal lobe: uncharted provinces of the brain. *Trends Neuroscience*, 7, 425-429.
- Gomez, R. G., y White, D. A. (2006). Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(8), 771-775. doi: 10.1016/j.acn.2006.06.012.
- Goodglass, H., y Kaplan, E. (1983). *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lee y Febiger.
- Grace, J., y Mallory, P. F. (2001). *Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe): profesional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Grady, C. L., y Haxby, J. V. (1995). Functional neuroimaging of the aging brain. In J. C. Baron (Ed.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 467-482). Amsterdam: Elsevier.
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., Beig, S., Keightley, M.L., Burian, H., Black, S.E. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 986–993.
- Grant, D. A., y Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., y Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal International of Neuropsychology Society*, 14(2), 266-278. doi: 10.1017/s1355617708080302.
- Grossi, D., Carotenuto, A., Trojano, L., Manzo, V., y Fasanaro, A. M. (2011). Do frontal dysfunctions play a role in visual hallucinations in Alzheimer's disease as in Parkinson's disease? A comparative study. *Psychology & Neuroscience*, 4(3), 385 – 389. doi: 10.3922/j.psns.2011.3.012.
- Grossman, M. (1998). Not all words are created equal. Category-specific deficits in central nervous system disease. *Neurology*, 50(2), 324-325.
- Guevara, M. A., Rizo Martinez, L. E., Robles Aguirre, F. A., y Hernandez Gonzalez, M. (2012). Prefrontal-parietal correlation during performance of the towers of Hanoi

- task in male children, adolescents and young adults. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(1), 129-138. doi: 10.1016/j.dcn.2011.05.002.
- Guo, Z., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S. H., Volicer, L., Chui, H., . . . Farrer, L. A. (2000). Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*, 54(6), 1316-1323.
- Habek, M., Hajnsek, S., Zarkovic, K., Chudy, D., y Mubrin, Z. (2010). Frontal variant of Alzheimer's disease: clinico-CSF-pathological correlation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 37(1), 118-120.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medicine Psychological*, 32, 50-55.
- Hardy, J. A., y Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.
- Harlow, J. M. (1848). Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical Surgery Journal*, 39, 389-393.
- Harrington, M.G., Chiang, J., Pogoda, J.M., Gomez, M., Thomas, K., Marion, S.D.,....Fonteh, A.N. (2013). Executive function changes before memory in preclinical Alzheimer's pathology: a prospective, cross-sectional, case control study. *PLoS One*, 18, 8(11). doi: 10.1371/journal.pone.0079378.
- Hashimoto, H., Monserratt, L., Nguyen, P., Feil, D., Harwood, D., Mandelkern, M. A., y Sultzer, D. L. (2006). Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 18(4), 521-528. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18.4.521.
- Hassenstab, J., Monsell, S.E., Mock, C., Roe, C.M., Cairns, N.J., Morris, J.C.,....Kukull, W. (2015). Neuropsychological Markers of Cognitive Decline in Persons With Alzheimer Disease Neuropathology. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 74(11), 1086-92. doi: 10.1097/NEN.0000000000000254.
- Hazlett, K.E., Figueroa, C.M., Nielson, K.A. (2015). Executive functioning and risk for Alzheimer's disease in the cognitively intact: Family history predicts Wisconsin Card Sorting Test performance. *Neuropsychology*, 29(4), 582-91. doi: 10.1037/neu0000181.
- He, Y., Chen, Z., y Evans, A. (2008). Structural Insights into Aberrant Topological Patterns of Large-Scale Cortical Networks in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 28(18), 4756-4766. doi:10.1523 / 08.2008 JNEUROSCI.0141-
- Hendrie, H. C., Osuntokun, B. O., Hall, K. S., Ogunniyi, A. O., Hui, S. L., Unverzagt, F. W., . . . Musick, B. S. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *American Journal of Psychiatry*, 152(10), 1485-1492.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., y Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-1222. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001.
- Herrero, A., Villarejo, A., Rábano, A., Guerrero, C., Porta, J., y Bermejo, F. (2013). Variante frontal de la enfermedad de Alzheimer. Dos casos confirmados anatomopatológicamente y revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología*, 57(12), 542-548.
- Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G., Woods, B., Challis, D., y Orrell, M. (2009). Changes in the quality of life of people with dementia living in care homes. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), 285-290. doi: 10.1097/WAD.0b013e318194fc1e.

- Hoe, J., Katona, C., Roch, B., y Livingston, G. (2005). Use of the QOL-AD for measuring quality of life in people with severe dementia--the LASER-AD study. *Age Aging*, 34(2), 130-135. doi: 10.1093/ageing/afi030.
- 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. doi: 10.1016/s0042-6989(96)00240-4.
- Hoffmann, (2013). The Human Frontal Lobes and Frontal Network Systems: An Evolutionary, Clinical, and Treatment Perspective. *ISRN Neurology*, 14, 1-34. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892459>
- Hoglund, K., Hansson, O., Buchhave, P., Zetterberg, H., Lewczuk, P., Londos, E., Blennow, K., Minthon, L., Wiltfang, J. (2008). Prediction of Alzheimer's disease using a cerebrospinal fluid pattern of C-terminally truncated beta-amyloid peptides. *Neurodegenerative diseases*, 5(5), 268-76. doi:10.1159/000119457.
- Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., . . . Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 73(10), 768-774. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95.
- Holtzer, R., Tang, M.X., Devanand, D.P., Albert, S.M., Wegesin, D.J., Marder, K., . . . Stern, Y. (2003). Psychopathological features in Alzheimer's disease: course and relationship with cognitive status. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(7), 953-60.
- Horton, A.M. y Reynolds, C.R. (2007). Early detection of risk of onset for dementia of the Alzheimer type and subtle executive dysfunction after TBI using the test of verbal conceptualization and fluency during clinical neuropsychological assessment: two case studies. *Applied Neuropsychology*, 14(3), 224-9.
- Hughes, C. (1998). Executive function in presschoolers: Links with theory of mind and verbal ability. *British Journal of Developmental Psychology*, 16(2), 233-253.
- Huntley, J. D., y Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 121-132. doi: 10.1002/gps.2314.
- Hutchison, K.A., Balota, D., A. y Duchek, J.M. (2010). The Utility of Stroop Task Switching as a Marker for Early Stage Alzheimer's Disease. *Psychology and Aging*, 25(3). 545-559. doi: 10.1037/a0018498.
- Ingelsson, M., Fukumoto, H., Newell, K. L., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., Frosch, M. P., . . . Irizarry, M. C. (2004). Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology*, 62(6), 925-931.
- Jacus, J. P., y Gely-Nargeot, M. C. (2014). [Impact of dysexecutive syndrome on autonomy in early Alzheimer's disease and Mild cognitive impairment]. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Vieillesse*, 12(1), 101-112. doi: 10.1684/pnv.2014.0449.
- Jansari, A. S., Froggatt, D., Edgington, T., y Dawkins, L. (2013). Investigating the impact of nicotine on executive functions using a novel virtual reality assessment. *Addiction*, 108, 977-984. doi: 10.1111/add.12082.
- Jefferson, A. L., Paul, R., H., Ozonoff, A., y Cohen, R. A. (2006). Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living

- (IADLs). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 311–320. doi: 10.1016/j.acn.2006.03.007.
- Jeon, H.A., Anwender, A., Friederici, A.D. (2014). Functional Network Mirrored in the Prefrontal Cortex, Caudate Nucleus, and Thalamus: High-Resolution Functional Imaging and Structural Connectivity. *Journal of Neurosciences*, 9,34(28), 9202-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0228-14.2014.
- Jeong, Y., Han, D. H., Yi, H. A., Cho, S. S., Chin, J., Kang, S. J., . . . Na, D. L. (2003). Neuropsychological and Neuroimaging Findings of Frontal Variant of Alzheimer's Disease. *Journal of the Korean Neurological Association*, 21(1), 32-40.
- Jiang, T., Yu, J.T., Tian, Y., Tan, L. (2013). Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Current of Alzheimer Research*, 10(8), 852-867.
- Johnen, A., Tokaj, A., Kirschner, A., Wiendl, H., Lueg, G.l., Duning, T.,..... Lohmann, H. (2015). Apraxia profile differentiates behavioural variant frontotemporal from Alzheimer's dementia in mild disease stages. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(7), 809-15. doi: 10.1136/jnnp-2014-308773.
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., y Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(10), 1233-1239.
- Johnson, J. K., Vogt, B. A., Kim, R., Cotman, C. W., y Head, E. (2004). Isolated executive impairment and associated frontal neuropathology. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(4), 360-367. doi: 10.1159/000078183.
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L.,..... Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-32. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.014.
- Jovanovski, D., Zakzanis, K., Campbell, Z., Erb, S., y Nussbaum, D. (2012). Development of a novel, ecologically oriented virtual reality measure of executive function: The Multitasking in the City Test. *Applied Neuropsychology*, 19(3), 171-82 doi: 10.1080/09084282.2011. 643955.
- Jurado, M. B., y Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213-233. doi: 10.1007/s11065-007-9040-z
- Kachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 42, 1097-1105.
- Kanne, S. M., Balota, D. A., Storandt, M., McKeel, D. W., Jr., y Morris, J. C. (1998). Relating anatomy to function in Alzheimer's disease: neuropsychological profiles predict regional neuropathology 5 years later. *Neurology*, 50(4), 979-985.
- Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones B,..... Barkhof, F. (2007). Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 49(12), 967–76.
- Kaufer, D. I. (2007). The dorsolateral and cingulate cortex. In M. B.I. y J. L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorder* (2nd ed., pp. 44-58). New York: Guilford Press.
- Kerchner, G.A., Racine, C.A., Hale, S., Wilhelm, R., Laluz, V., Miller, B.L.....Kramer, J.H. (2012). Cognitive Processing Speed in Older Adults: Relationship with White Matter Integrity. *PLoS One*, 7(11), e50425. doi: 10.1371/journal.pone.0050425.
- Khanahmadi, M., Farhud, D.D., Malmir, M. (2015). Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article. *Iran Journal of Public Health*, 44(7), 892-901.

- Kilgore, M., Miller, C.A., Fass, D.M., Hennig, K.M., Haggarty, S.J., Sweatt, J.D., Rumbaugh, G. (2010). Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(4), 870-880. doi: 10.1038/npp.2009.197.
- Kobak, K. A., Reynolds, W. M., y Greist, J. H. (1993). Development and validation of a computer-administered version of the Hamilton Anxiety Scale. *Psychological Assessment*, 5, 487-492.
- Koechlin, E., y Hyafil, A. (2007). Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science*, 318(5850), 594-598. doi: 10.1126/science.1142995.
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., y Heaton, R. K. (2000). *WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test-64 Card version. Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Koppel, J., Sunday, S., Goldberg, T. E., Davies, P., Christen, E., y Greenwald, B. S. (2014). Psychosis in Alzheimer's disease is associated with frontal metabolic impairment and accelerated decline in working memory: findings from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(7), 698-707. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.028.
- Kortte, K. B., Horner, M. D., y Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9(2), 106-109. doi: 10.1207/s15324826an0902_5.
- Kouneiher, F., Charron, S., y Koechlin, E. (2009). Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 12(7), 939-945. doi: 10.1038/nn.2321.
- Kounti, F., Tsolaki, M., y Kiosseoglou, G. (2006). Functional cognitive assessment scale (FUCAS): a new scale to assess executive cognitive function in daily life activities in patients with dementia and mild cognitive impairment. *Human Psychopharmacology*, 21(5), 305-311. doi: 10.1002/hup.772.
- Kraepelin, E. (1910). Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. *Klinische Psychiatrie*, 2, 593-632.
- Kwak, Y. T., Yang, Y., Pyo, S. J., y Koo, M. S. (2014). Clinical characteristics according to depression screening tools in patients with Alzheimer's disease: view from self, caregiver-reported and drug-intervention pattern. *Geriatric and Gerontology International*, 14(3), 660-666. doi: 10.1111/ggi.12154.
- Lafleche, G., y Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9, 313-320.
- Lalonde, G., Henry, M., Drouin-Germain, A., Nolin, P. y Beauchamp, M.H. (2013). Assessment of executive function in adolescence: A comparison of traditional and virtual reality tools. *Journal of Neuroscience Methods*, 219, 76– 82. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.07.005.
- Lara Muñoz, J.P., García Alberca, J.M. y Berthier Torres, M.L. (2010). Perfil de síntomas psicológicos conductuales en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. *Alzheimer Realidades e Investigación en Demencias*, 46, 14-23.
- Larner, A. J. (2006). "Frontal variant Alzheimer's disease": a reappraisal. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(7), 705-708. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.07.001.
- Larrabee, G. J., y Kane, R. L. (1986). Reversed digit repetition involves visual and verbal processes. *International Journal of Neuroscience*, 30, 11-15.

- Lawton, M. P., y Brody, E. M. (1969). The instrumental Activities of Daily Living Scale. . *Gerontologist*, 9, 179-186.
- Lee, D. Y., Choo, I. H., Jhoo, J. H., Kim, K. W., Youn, J. C., Lee, D. S., . . . Woo, J. I. (2006). Frontal dysfunction underlies depressive syndrome in Alzheimer disease: a FDG-PET study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(7), 625-628. doi: 10.1097/01.JGP.0000214541.79965.2d.
- Leh, S. E., Petrides, M., y Strafella, A. P. (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 70-85. doi: 10.1038/npp.2009.88.
- Leuba, G., Vernay, A., Zimmermann, V., Saini, K., Kraftsik, R. y Savioz, A. (2009). Differential damage in the frontal cortex with aging, sporadic and familial Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 80(4-5), 196-202. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.06.009
- Leuba, G., Savioz, A., Vernay, A., Carnal, B., Kraftsik, R., Tardif, E., Riederer, I., Riederer, B. M. (2008). Differential changes in synaptic proteins in the Alzheimer frontal cortex with marked increase in PSD-95 postsynaptic protein. *Journal of Alzheimer Disease*, 15 (1), 139-51.
- Leung, Y.Y., Toledo, J.B., Nefedov, A., Polikar, R., Raghavan, N., Xie, S.X.,.....Wang, L. (2015). Identifying amyloid pathology-related cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in a multicohort study. *Alzheimers Dementia (Amsterdam)*, 1, 1(3), 339-348.
- Levin, H. S., Goldstein, F. C., Williams, D. H., y Eisenberg, H. M. (1991). The contribution of frontal lobe lesions to the neurobehavioral outcome of closed head injury. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg y A. L. Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (pp. 318-338). New York: Oxford University Press.
- Levine, D. N., Lee, J. M., y Fisher, C. M. (1993). The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology*, 43(2), 305-313.
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., . . . Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 10(3), 314-319.
- Leyhe, T., Saur, R., Eschweiler, G. W., y Milian, M. (2011). Impairment in proverb interpretation as an executive function deficit in patients with amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 1(1), 51-61. doi: 10.1159/000323864.
- Lezak. (2004). Executive Functions and Motor Performance. In M. D. Lezak, D. B. Howieson y D. W. Loring (Eds.), *Neuropsychological Assessment* (4th ed., pp. 611-646). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297.
- Li, P., Zhou, Y.Y., Lu, D., Wang, Y., Zhang, H.H. (2015). Correlated patterns of neuropsychological and behavioral symptoms in frontal variant of Alzheimer disease and behavioral variant frontotemporal dementia: a comparative case study. *Neurological Sciences*. doi: 10.1007/s10072-015-2405-9.
- Li, J., Pan, P., Huang, R., Shang, H. (2012). A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volumen alterations in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 36 (2), 757-63. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.12.001.
- Liepmann, H. (1920). Apraxie. *Ergebnisse der Inneren Medizin*, 1, 516-543.

- Lo, C.Y., Wang, P.N., Chou, K.H., Wang, J., He, Y., Lin, C.P. (2010). Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 30(50),16876-16885. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4136-10.2010.
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., . . . Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S4-9.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., y ZARADEMP, g. (2002). *Examen Cognoscitivo*. Madrid: TEA Eds.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., y Teri, L. (1999). Quality of life in Alzheimer's disease: Patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health & Aging*, 5(1), 21-32.
- Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 163-188.
- López-Pousa, S., Llinás, J., Amiel, J., Vidal, C., y Vilalta. (1990). CAMDEX: una nueva entrevista psicogeriatrica. *Actas luso-españolas Neurología, Psiquiatría y ciencias afines*, 18(5), 290-295.
- López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Garre-Olmo, J., Pons, S., y Cucurella, M. G. (2007). Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Revista de Neurología*, 45(11), 683-688.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Sweet, R. A., Klunk, W., Kaufer, D. I., Saxton, J., . . . DeKosky, S. T. (2003). Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 15(3), 346-353.
- Lopez, O. L., McDade, E., Riverol, M., y Becker, J. T. (2011). Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Current Opinion in Neurology*, 24(6), 532-541. doi: 10.1097/WCO.0b013e32834cd45b.
- Lopez, O. L., Zivkovic, S., Smith, G., Becker, J. T., Meltzer, C. C., y DeKosky, S. T. (2001). Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 13(1), 56-60.
- López, R., y López, J. A. (2010). Síntomas neuropsiquiátricos en residencias de ancianos. In G. Gregorio (Ed.), *Tratado de neuropsicogeriatría* (pp. 621-634). Madrid: Ergon.
- Luchsinger, J. A., Reitz, C., Honig, L. S., Tang, M. X., Shea, S., y Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65(4), 545-551. doi: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.
- Luria, A. R. (1969a). Frontal Lobe Syndromes. In B. G. W. Vinken PJ (Ed.), *Handbook of clinical neurology* (pp. 25-57). Amsterdam: North-Holland Publishing.
- Luria, A. R. (1969b). Frontal Lobe Syndromes. In P. J. Vinken y G. W. Bruyn (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (pp. 25-57). Amsterdam: North-Holland Publishing.
- Mack, J. L., y Patterson, M. B. (1994). Executive Dysfunction and Alzheimer disease: Performance on a Test of Planning Ability, the Porteus Maze Test. *Neuropsychology*, 9(4), 556-564.
- Mahoney, F. I., y Barthel, D. W. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-65.

- Mandell, A. M., y Green, R. C. (2011). Alzheimer's Disease. *The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias, First Edition*, 1-90.
- Manera, V.1., Petit, P.D., Derreumaux, A., Orvieto, I., Romagnoli, M., Lyttle, G., David, R., Robert, P.H (2015). 'Kitchen and cooking,' a serious game for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 17,7-24. doi: 10.3389/fnagi.2015.00024.
- Manzano-Palomo, S., De la Morena-Vicente, M. A., y Barquero, M. S. (2006). Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurologia*, 42(06), 0350-0353.
- Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., y Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(1), 56-59. doi: 10.1097/01.wad.0000201852.60330.16.
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., Sperling, R. A., y Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 300-308. doi: 10.1016/j.jalz.2010.04.005.
- Martyr, A., y Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(2-3), 189-203. doi: 10.1159/000338233.
- Mateer, C. A., y Williams, D. (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. *Development Neuropsychology*, 7, 359-376. doi: 10.1080/87565649109540498.
- Mayeux, R., y Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a006239.
- McGuinness, B., Barrett, S. L., Craig, D., Lawson, J., y Passmore, A. P. (2010). Executive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(6), 562-568. doi: 10.1002/gps.2375.
- McKhann, 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), 939-944.
- McKhann, Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- McPherson, S., Fairbanks, L., Tiken, S., Cummings, J. L., y Back-Madruga, C. (2002). Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *Journal International of Neuropsychological Society*, 8(3), 373-381.
- Meng, X., y D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*, 7(6), e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268.
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., y Dubois, B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57(7), 805-809.

- Miller, E. K., y Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., y Rockwood, K. (1999). The rate of decline in function in Alzheimer's disease and other dementias. *Journal of Gerontol Serie A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(2), M65-69.
- Miyake, A., y Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. doi: 10.1177/0963721411429458.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., y Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734.
- Mohamed, S., Rosenheck, R., Lyketsos, C. G., y Schneider, L. S. (2010). Caregiver burden in Alzheimer disease: cross-sectional and longitudinal patient correlates. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(10), 917-927. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d5745d.
- Molinuevo, J. L., Gomez-Anson, B., Monte, G. C., Bosch, B., Sanchez-Valle, R., y Rami, L. (2011). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(2), 190-196. doi: 10.1016/j.archger.2010.03.016.
- Morris, R., G., y Becker, J., T. (2004). Neurobiological abnormalities in alzheimer's disease: Structural, Genetic, and functional correlates of cognitive dysfunction. In R. G. Morris, Becker, J. (Ed.), *The Cognitive Neuropsychology of Alzheimer-Type Dementia* (pp. 299-319). Oxford: Oxford University Press.
- 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. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.02.014.
- Muo, R., Schindler, A., Vernerio, I., Schindler, O., Ferrario, E., y Frisoni, G. B. (2005). Alzheimer's disease-associated disability: an ICF approach. *Disability and Rehabilitation*, 27(23), 1405-1413. doi: 10.1080/09638280500052542.
- Nadkarni, N. K., Levy-Cooperman, N., y Black, S. E. (2012). Functional correlates of instrumental activities of daily living in mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 53-60. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.001.
- Nagata, T., Ishii, K., Ito, T., Aoki, K., Ehara, Y., Kada, H., . . . Nakayama, K. (2009). Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 63(4), 449-454. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01968.x.
- Nagata, T., Shinagawa, S., Ochiai, Y., Kada, H., Kasahara, H., Nukariya, K., y Nakayama, K. (2010). Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 22(3), 463-469. doi: 10.1017/s1041610209991323.
- Naggara, O., Oppenheim, C., Rieu, D., Raoux, N., Rodrigo, S., Dalla Barba, G., Meder, J.F. (2006). Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 146, 243-249. doi:10.1016/j.pscychresns.2006.01.005.
- Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., Shinagawa, Y., Hongo, J., Tatsumi, H., . . . Furukawa, T. A. (2008). Association between apathy/depression and executive function in

- patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 20(5), 964-975. doi: 10.1017/s1041610208007308
- Navarro, E., Conde, M. y Villanueva, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11(72), 4306-4315.
- Nelson, P. T., Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Liu, H., Davis, D. G., Mendiondo, M. S., . . . Markesbery, W. R. (2007). Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles "do count" when staging disease severity. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(12), 1136-1146. doi: 10.1097/nen.0b013e31815c5efb.
- Nestor, P. G., Parasuraman, R., y Haxby, J. V. (1991). Speed of information processing and attention in early Alzheimer's dementia. *Developmental Neuropsychology*, 7, 243-256.
- Nho, K., Risacher, S.L., Crane, P.K., DeCarli, C., Glymour, M.M., Habeck, C., . . . Saykin, A.J. (2012). Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behaviour*, 6(4), 551-67. doi: 10.1007/s11682-012-9203-2.
- Norman, D. A., y Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G. E. Schwartz y D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self Regulation. Advances in Research and Theory* (pp. 1-18). New York: Plenum Press Network.
- Nowrangi, M. A., Okonkwo, O., Lyketsos, C., Oishi, K., Mori, S., Albert, M., . . . Mielke, M.M. (2015). Atlas-based diffusion tensor imaging correlates of executive function. *Journal of Alzheimers Disease*, 44(2), 585-98. doi: 10.3233/JAD-141937.
- Nyhus, E., y Barcelo, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain and Cognition*, 71(3), 437-451. doi: 10.1016/j.bandc.2009.03.005.
- Olazarán, J., Agüera, L. F., y Muñiz, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 55(10), 598-608.
- OMS, O. M. d. I. S. (1994). CIE-10-Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. In O. M. d. I. S. D. d. S. Mental (Ed.). Ginebra: Meditor, Madrid.
- Oosterman, J. M., Molenveld, M., Olde Rikkert, M. G., y Kessels, R. P. (2010). Diagnostic utility of the Key Search Test as a measure of executive functions. *Psychogeriatrics*, 10(4), 173-178. doi: 10.1111/j.1479-8301.2010.00337.x.
- Oosterman, J. M., Wijers, M., y Kessels, R. P. (2013). Planning or something else? Examining neuropsychological predictors of Zoo Map performance. *Applied Neuropsychology Adult*, 20(2), 103-109. doi: 10.1080/09084282.2012.670150.
- Orta-Salazar, E., Cuellar-Lemus, C.A., Díaz-Cintra, S., y Feria-Velasco, A.I. (2014). Marcaje colinérgico en la corteza cerebral y el hipocampo en algunas especies animales y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 29(8), 497—503. doi: 10.1016/j.nrl.2012.10.007.
- 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(Pt 9), 2732-49. doi: 10.1093/brain/awv191.

- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., y Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530-538. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530.
- Palmer, K., Lupo, F., Perri, R., Salamone, G., Fadda, L., Caltagirone, C., . . . Cravello, L. (2011). Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *Journal of Alzheimers Disease*, 24(1), 35-45. doi: 10.3233/jad-2010-101836.
- Park, H.K., Choi, S.H., Park, S.A., Kim, H.J., Lee, Y., Han, S.H., . . . Lee, J.H. (2015). Cognitive profiles and neuropsychiatric symptoms in Korean early-onset Alzheimer's disease patients: a CREDOS study. *Journal of Alzheimers Disease*, 44(2), 661-73. doi: 10.3233/JAD-141011.
- Parsons, T.D. (2015). Virtual Reality for Enhanced Ecological Validity and Experimental Control in the Clinical, Affective and Social Neurosciences. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9 (660), 1-19. doi: 10.3389/fnhum.2015.00660.
- Parsons, T.D., Carlew, A.R., Magtoto, J., y Stonecipher, K. (2015). The potential of function-led virtual environments for ecologically valid measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11, 1-31. doi: 10.1080/09602011.2015.1109524.
- Patil, I., Cogoni, C., Zangrando, N., Chittaro, L. y Silani, G. (2014). Affective basis of judgment-behavior discrepancy in virtual experiences of moral dilemmas. *Social Neuroscience*, 9(1), 94-107. doi: 10.1080/17470919.2013.870091.
- Peavy, G. M., Salmon, D. P., Edland, S. D., Tam, S., Hansen, L. A., Masliah, E., . . . Hamilton, J. M. (2013). Neuropsychiatric features of frontal lobe dysfunction in autopsy-confirmed patients with lewy bodies and "pure" Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(6), 509-519. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.022.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Lozoya-Delgado, P., Llanero-Luque, M., Rojo-Mota, G., y Puerta-García, C. (2011). Evaluación de los síntomas prefrontales: propiedades psicométricas y datos normativos del cuestionario disejecutivo (DEX) en una muestra de población española. *Revista de Neurología*, 52, 394-404.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Rojo-Mota, G., Llanero-Luque, M., Olivar-Arroyo, A., Bouso-Saiz, J. C., y Puerta-García, C. (2009). Versión española del Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp): propiedades psicométricas en adictos y población no clínica. *ADICCIONES*, 21(2), 155-166.
- Perea, y Ladera, V. (1997). [Interaction between neuropsychological deficits in execution/performance and ability to carry out daily activities in Alzheimer type dementia]. *Revista de Neurología*, 25(140), 513-518.
- Perea, Ladera, V., y Rodríguez, M. A. (2005). Fluencia de acciones en personas mayores. *Psicothema*, 17(2), 263-266.
- Perea, M. V., y Ladera, V. (2005). Demencia. In M. V. P. A. Ardila (Ed.), *Síndromes neuropsicológicos* (pp. 175-196). Salamanca: Amarú Ediciones.
- Pereira, F. S., Yassuda, M. S., Oliveira, A. M., y Forlenza, O. V. (2008). Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *International Psychogeriatric*, 20(6), 1104-1115. doi: 10.1017/s1041610208007631.

- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 77(1), 32-42. doi: 10.1002/msj.20157.
- Peters, F., Villeneuve, S. y Belleville, S. (2014). Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors. *Journal of Alzheimers Disease*, 38(2),307-18. doi: 10.3233/JAD-130842.
- 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.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., y Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, 36(9), 1179-1185.
- Pineda, D. A., Mercha, V., Rosselli, M., y Ardila, A. (2000). Estructura factorial de la función ejecutiva en estudiantes universitarios jóvenes. *Revista de Neurología*, 31, 1112-1118.
- Pinto, T., Lanctôt, K.L., Herrmann, N. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Research Reviews*, 10, 404– 412. doi:10.1016/j.arr.2011.01.003.
- Piquard, A., Derouesne, C., Lacomblez, L., y Sieroff, E. (2004). [Planning and activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia]. *Psychologie and Neuropsychiatrie Vieillesse*, 2(2), 147-156.
- Piquard, A., Derouesné, C., Meininger, V., Lacomblez, L. (2010). [DEX and executive dysfunction in activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia]. *Psychologie and Neuropsychiatrie Vieillesse*, 8(3), 215-24; quiz 225-7. doi: 10.1684/pnv.2010.0220.
- Porteus, S. D. (1965). *Porteus Maze Test: Fifty year's application*. Palo alto, CA: Pacific Books.
- Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., y Prina, M. (2014). World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable factors *Alzheimer's Disease International (ADI)*.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T., y Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International (ADI)*.
- Qin, W., Yang, T., Ho, L., Zhao, Z., Wang, J., Chen, L., . . . Pasinetti, G. M. (2006). Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *Journal of Biological Chemistry*, 281(31), 21745-21754. doi: 10.1074/jbc.M602909200.
- Qiu, C., von Strauss, E., Bäckman, L, Winblad, B., y Fratiglioni, L. (2013). Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*, 14; 80(20), 1888-1894. doi: 10.1212/WNL.0b013e318292a2f9.
- Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., y Fabrigoule, C. (2002). 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.
- 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. doi: 10.1002/gps.1672.
- Ramsden, C. M., Kinsella, G. J., Ong, B., y Storey, E. (2008). Performance of everyday actions in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 22(1), 17-26. doi: 10.1037/0894-4105.22.1.17.
- Raoux, N., Amieva, H., Le Goff, M., Auriacombe, S., Carcaillon, L., Letenneur, L..... Dartigues, J.F. (2008). Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID longitudinal study. *Cortex*, 44(9), 1188-96. doi: 10.1016/j.cortex.2007.08.019.
- Rapp, M. A., y Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(2), 134-141. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.2.134.
- Raven, J. C. (1938). *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. Oxford: Oxford Psychologists Press.
- Razay, G., Vreugdenhil, A., y Wilcock, G. (2007). The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(1), 93-96. doi: 10.1001/archneur.64.1.93.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., y Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reitz, C., y Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, 82(4), 640-651. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- Renison, B., Ponsford, J., Testa, R., Richardson, B. y Brownfield, K. (2012). The ecological and construct validity of a newly developed measure of executive function: the virtual library task. *Journal International of Neuropsychological Society* 18, 440-450. doi: 10.1017/s1355617711001883.
- Rios, M., Perianez, J. A., y Munoz-Céspedes, J. M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18(3), 257-272. doi: 10.1080/02699050310001617442.
- Robles Castiñeiras, A., Díaz Grávalos, G. J., Reinoso Hermida, S., López González, A., Vázquez Gil, C., y García Caballero, A. A. (2012). Prevalence of neuropsychiatric symptoms and associated factors in institutionalised dementia patients: A multicentre cross-sectional study. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 47(3), 96-101. doi: 10.1016/j.regg.2012.02.002.
- Rolls, E. T. (2008). Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiologica Hungarika*, 95(2), 131-164. doi: 10.1556/APhysiol.95.2008.2.1.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., y Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128(Pt 11), 2612-2625. doi: 10.1093/brain/awh628.
- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D., y Beck, L. H. (1956). A Continuous Performance Test of Brain Damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343-350.
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Huppert, F. A., Hendrie, H., Verma, S., y Goddard, R. (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 149, 698-709.

- Royall, Lauterbach, E. C., Kaufer, D., Malloy, P., Coburn, K. L., y Black, K. J. (2007). The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 19(3), 249-265. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19.3.249.
- Royall, Mahurin, R. K., y Gray, K. F. (1992). Bedside assessment of executive Cognitive impairment: The executive interview. *Journal of the American Geriatric Society*, 40, 1221-1226.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., . . . Coffey, C. E. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14(4), 377-405.
- Sala, J. L. C. (2011). Calidad de vida de los pacientes y sobrecarga del cuidador en la Enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer, Realidades e Investigación en Demencia*, 47, 3-5.
- Salat, D.H., Kaye, J.A., Janowsky, J.S. (2001). Selective Preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer's disease. *Archives of neurology*, 58 (9), 1403-1408. doi: 10.1001/archneur.58.9.1403.
- Salmon, D.P. (2012). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 10, 187-212. doi: 10.1007/7854_2011_171.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., y Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology General*, 132(4), 566-594. doi: 10.1037/0096-3445.132.4.566.
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J., y Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal International of Neuropsychological Society*, 15(3), 438-450. doi: 10.1017/s1355617709090626.
- Satizabal, C.L., Beiser, A., Chene, G., Chouraki, V.A., Himali, J.J., Preis, S.R., Auerbach, S., Au, R., Wolf, P.A., Dufouil, C., y Seshadri, S. (2014). Temporal trends in dementia incidence in the Framingham Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10, 4, 296-296.
- Scialò, C., Ferrara, M., Accardo, J., Morbelli, S., Picco, A., Arnaldi, D.,.... Nobili, F. (2015). Frontal Variant Alzheimer Disease or Frontotemporal Lobe Degeneration With Incidental Amyloidosis?. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. www.alzheimerjournal.com.
- Senanarong, V., Cummings, J. L., Fairbanks, L., Mega, M., Masterman, D. M., O'Connor, S. M., y Strickland, T. L. (2004). Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(1-2), 14-20. doi: 10.1159/000074080.
- Senanarong, V., Pongvarin, N., Jamjumras, P., Sriboonrourng, A., Danchaivijit, C., Udomphanthuruk, S., y Cummings, J. L. (2005). Neuropsychiatric symptoms, functional impairment and executive ability in Thai patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric*, 17(1), 81-90.

- 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. *Journal of Alzheimer's Disease* 38, 391–402. doi: 10.3233/JAD-130656.
- Serra, L., Perri, R., Cercignani, M., Spano, B., Fadda, L., Marra, C., . . . Bozzali, M. (2010). Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *Journal of Alzheimers Disease*, 21(2), 627-639. doi: 10.3233/jad-2010-100048.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., y Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 1(1), a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
- Sgaramella, T. M., Borgo, F., Mondini, S., Pasini, M., Toso, V., y Semenza, C. (2001). Executive deficits appearing in the initial stage of Alzheimer's disease. *Brain Cogn.*, 46(264-268).
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298, 199-209.
- Shao, J., Myers, N., Yang, Q., Feng, J., Plant, C., Böhm, C., Förstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Meng, C., Riedl, V., Wohlschläger, A., Sorg, C. (2012). Prediction of Alzheimer's disease using individual structural connectivity networks. *Neurobiology of Aging* 33,2756–2765. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.017.
- Sherwood, M.S., Kane, J.H., Weisend, M.P. y Parker, J.G. (2016). Enhanced control of dorsolateral prefrontal cortex neurophysiology with real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) neurofeedback training and working memory practice. *Neuroimage*, 1, 124(Pt A), 214-23. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.074.
- Shimamura, A. R. (2000). The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28(2), 207-218.
- Shinagawa, Y., Nakaaki, S., Hongo, J., Murata, Y., Sato, J., Matsui, T., . . . Furukawa, T. A. (2007). Reliability and validity of the Japanese version of the Dysexecutive Questionnaire (DEX) in Alzheimer's disease: validation of a behavioral rating scale to assess dysexecutive symptoms in Japanese patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 951-956. doi: 10.1002/gps.1768.
- Sholberg, M. M., y Mateer, C. A. (1989). Remediation of executive functions impairments. In M. M. S. C. A. Mateer (Ed.), *Introduction to cognitive rehabilitation* (pp. 232-263). New York: The Guilford Press.
- Shon, J.M., Lee, D.Y., Seo, E.H., Sohn, B.K., Kim, J.W., Park, S.Y., (2013). Functional neuroanatomical correlates of the executive clock drawing task (CLOX) performance in Alzheimer's disease: a FDG-PET study. *Neuroscience*, 29 (246), 271-80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.008.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., y Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015.
- Simón, A. M., Frechilla, D., y del Río, J. (2010). Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurologia*, 50(11), 667-675.

- Simon, H. A. (1975). "The functional equivalence of problema solving skills". *Cognitive Psychology*, 7, 268-288.
- 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. doi: 10.1159/000358168.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., y Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal International of Medicine*, 269(1), 107-117. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x.
- Solfrizzi, V., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Vendemmiale, G., . . . Panza, F. (2009). Moderate alcohol consumption, apolipoprotein E, and neuroprotection. *Archives of Neurology*, 66(4), 541-542. doi: 10.1001/archneurol.2009.35.
- Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I., y Prince, M. J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 600-608. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
- Sotomayor, P. A., Fuentes, P. G., y Slachevsky, A. C. (2007). Correlación entre la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos y de disfunción ejecutiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer: Estudio exploratorio. *Persona*, 10, 125-159.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- Stam, C.J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B.F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A.M.,.....Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(1), 213-224. doi: 10.1093/brain/awn262.
- Stelzer, F., Mazzoni, C. C., y Cervigni, M. A. (2014). Modelos cognitivos del desarrollo de las funciones ejecutivas. Limitaciones metodológicas y desafíos teóricos. *Anales de Psicología*, 30(1). doi: 10.6018/analesps.30.1.139251.
- Stern, R. A., Andersen, S. L., y Gavett, B. E. (2011). Executive Functioning. In A. E. Budson y N. W. Kowall (Eds.), *The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias* (First ed., pp. 1-47). UK: Blackwell Publishing Ltd.
- Stomrud, E., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O. (2015). Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: A prospective 9-year study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1, 403-411. doi:10.1016/j.dadm.2015.09.002.
- Stuss, y Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Research Psychology*, 63(3-4), 289-298.
- Stuss, y Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Serie B Biological Science*, 362(1481), 901-915. doi: 10.1098/rstb.2007.2096.
- Stuss, y Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Sultzer, D. L., Brown, C. V., Mandelkern, M. A., Mahler, M. E., Mendez, M. F., Chen, S. T., y Cummings, J. L. (2003). Delusional thoughts and regional frontal/temporal

- cortex metabolism in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 341-349.
- Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., Greicius, M.D. (2008). Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer's Disease. *Plos one*, 4(6), 1-11. doi:10.1371/journal.pcbi.1000100.t002.
- Sutphen, C.L., Jasielc, M.S., Shah, A.R., Macy, E.M., Xiong, C.2., Vlassenko, A.G.,..... Fagan, A.M. (2015). Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. *JAMA Neurology*, 1, 72(9), 1029–1042. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1285.
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., y Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61, 556- 560.
- Sylvain-Roy, S., Bherer, L., Belleville, S. (2010). Contribution of temporal preparation and processing speed to simple reaction time in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Cognition* 74, 255–261. doi:10.1016/j.bandc.2010.08.004.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., . . . Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of Geneneral Psychiatry*, 63(8), 916-924. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.916.
- Talbot, K., Young, R. A., Jolly-Tornetta, C., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., y Wolf, B. A. (2000). A frontal variant of Alzheimer's disease exhibits decreased calcium-independent phospholipase A2 activity in the prefrontal cortex. *Neurochemistry International*, 37(1), 17-31.
- Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y., . . . Furukawa, T. A. (2009). Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 63(3), 374-384. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01955.x.
- Taylor, Probst, A., Miserez, A. R., Monsch, A. U., y Tolnay, M. (2008). Clinical course of neuropathologically confirmed frontal-variant Alzheimer's disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4(4), 226-32. doi: 10.1038/ncpneuro0746.
- Taylor, S. F., Stern, E. R. y Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *Neuroscientist*, 13(2), 160-172. doi: 10.1177/1073858406298184.
- Teipel, S., Heinsen, H., Amaro, E., Jr., Grinberg, L. T., Krause, B., Grothe, M., y Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). Cholinergic basal forebrain atrophy predicts amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 482-491. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.029.
- Tekin, S., Mega, M. S., Masterman, D. M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H. V., y Cummings, J. L. (2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 49(3), 355-361.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Valabregue, R., Catani, M. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, 48(1), 82-96. doi: 10.1016/j.cortex.2011.10.001.
- Thurstone, L. L., y Thurstone, L. G. (1949). *Examiner Manual for the SRA Primary Mental Abilities Test*. Chicago: Science Research Associates.
- Ting, S.K., Hameed, S., Earnest, A. y Tan, E.K. (2013). Dissociative semantic breakdown in Alzheimer's disease: evidence from multiple category fluency test. *Clinical*

- Neurology and Neurosurgery*, 115(7), 1049-51. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.030.
- Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Thal, L. J., y Corey-Bloom, J. (2004). The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*, 62(11), 1984-1989.
- Tirapu, J., Muñoz, J. M., y Pelegrín, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34(7), 673-685.
- Tosto, G., Reitz, C. (2013). Genome-wide association studies in Alzheimer's disease: a review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(10):381. doi: 10.1007/s11910-013-0381-0.
- Travis Seidl, J.N. y Massman, P.J. (2015). Cognitive and Functional Correlates of NPI-Q Scores and Symptom Clusters in Mildly Demented Alzheimer Patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 1-7. doi: 10.1097/wad.0000000000000104
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., y Rigaud, A. S. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of Neurological Science*, 229-230, 75-79. doi: 10.1016/j.jns.2004.11.006.
- Traykov, L., Rigaud, A. S., Cesaro, P., y Boller, F. (2007). [Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease]. *Encephale*, 33(3 Pt 1), 310-316.
- Trzepacz, P. T., Yu, P., Bhamidipati, P. K., Willis, B., Forrester, T., Tabas, L., . . . Saykin, A. J. (2013). Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*, 9(5 Suppl), S95-S104.e101. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.005.
- Tschanz, J. T., Corcoran, C. D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R. C., Norton, M. C., . . . Lyketsos, C. G. (2011). Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(6), 532-542. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181faec23.
- Turró-Garriga O, L.-P. S., Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Soler-Cors O, Planas-Pujol X, Monserrat-Vila S, Garre-Olmo J. (2010). Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurologia*, 51(04), 201-207.
- Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turon-Estrada, A., Pericot-Nierga, I., Lozano-Gallego, M., . . . Garre-Olmo, J. (2009). Estudio longitudinal de la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurologia*, 48(01), 0007-0013.
- Turró-Garriga, O., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turon-Estrada, A., Pericot-Nierga, I., Lozano-Gallego, M., . . . Garre-Olmo, J. (2010). Valor económico anual de la asistencia informal en la Enfermedad de Alzheimer. . *Revista de Neurologia*, 51, 201-207.
- Van der Flier, W.M., Pijnenburg, Y.A., Fox, N.C. y Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurology*, 10(3), 280-8. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70306-9.
- Vasconcelos, L. G., Jackowski, A. P., Oliveira, M. O., Ribeiro Flor, Y. M., Souza, A. A., Bueno, O. F., y Brucki, S. M. (2014). The thickness of posterior cortical areas is related to executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Clinics*, 69(01), 28-37. doi: 10.6061/clinics/2014(01)05

- Verdejo-García, A., y Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.
- Verdejo-García, A., y Perez-García, M. (2007). Ecological assessment of executive functions in substance dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 48-55. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.02.010.
- Vilalta, J. F., Lozano M.G., Hernández, M. F., Llinàs, J. R., López, S. P., y López, O. L. (1999). Neuropsychiatric inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Revista de Neurologia*, 29(1), 15-19.
- Vos, S. J., Verhey, F., Frolich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., . . . Visser, P. J. (2015). Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*, 138(Pt 5), 1327-1338. doi: 10.1093/brain/awv029.
- Waltz, J.A., Knowlton, B.J., Holyoak, K.J., Boone, K.B., Back-Madruga, C., McPherson, S., . . . Miller, B.L. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18(2), 296-305.
- Wang, P., Zhou, B., Yao, H., Zhan, Y., Zhang, Z., Cui, Y., . . . Jiang, T. (2015). Aberrant intra- and inter-network connectivity architectures in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, 5, (14824), 1-12. doi: 10.1038/srep14824.
- Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., Wu, T., Jiang, T. y Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, 31, 496-504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033.
- Wang, K., Liang, M., Tian, L., Zhang, X., Li, K. y Jiang, T. (2007). Altered Functional Connectivity in Early Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Human Brain Mapping*, 28(10), 967-978. doi: 10.1002/hbm.20324.
- Warkentin, S., Erikson, C., y Janciauskiene, S. (2008). rCBF pathology in Alzheimer's disease is associated with slow processing speed. *Neuropsychologia*, 46(5), 1193-1200. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.029.
- Wechsler, D. (1999). *WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual Técnico*. Madrid: TEA ediciones.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de Memoria de Wechsler-III*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., y Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine*, 2(4), a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171.
- WHO, W. H. O. (1994). *Quality of life Assessment. An annotated Bibliography. Division of Mental Health*. Geneva: World Health Organization.
- WHO, W. H. O. (2006). *Alzheimer's disease: The brain killer* Retrieved from <http://www.searo.who.int>.
- Wicklund, A.H., Johnson, N. y Weintraub, S. (2004). Preservation of reasoning in primary progressive aphasia: further differentiation from Alzheimer's disease and the behavioral presentation of frontotemporal dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2004, 26(3), 347-55.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., y Evans, J. J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. UK: Thames Valley Test.
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y., y Bennett, D. A. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, 69(20), 1911-1920. doi: 10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb.

- Wimo, A., y Prince, M. (2010). World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia. *Alzheimer's Disease International (ADI)*.
- Woodward, M.C., Rowe, C.C., Jones, G., Villemagne, V.L., Varos, T.A. (2015). Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET. *Journal of Alzheimers Disease*, 44(1), 233-42. doi: 10.3233/JAD-141110.
- Woodward, M., Brodaty, H., Boundy, K., Ames, D., Blanch, G., y Balshaw, R. (2010a). Does executive impairment define a frontal variant of Alzheimer's disease? *International Psychogeriatric*, 22(8), 1280-1290. doi: 10.1017/s1041610210001596.
- Woodward, M., Jacova, C., Black, S. E., Kertesz, A., Mackenzie, I. R., y Feldman, H. (2010b). Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(7), 732-738. doi: 10.1002/gps.2415.
- Wu, J., Basha, M.R., Zawia, N.H. (2008). The environment, epigenetics and amyloidogenesis. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34, 1-7.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., y Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.
- Yoon, B., Shim, Y.S., Hong, Y.J., Koo, B.B., Kim, Y.D., Lee, K.O., Yang, D.W. (2011). Comparison of diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry to detect white matter damage in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 302(1-2), 89-95. doi:10.1016/j.jns.2010.11.012.
- Zarr, N. y Brown, J.W. (2016). Hierarchical error representation in medial prefrontal cortex. *Neuroimage*, 1, 124(Pt A), 238-47. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.063.
- Zelazo, P. D., y Carlson, S. M. (2012). Hot and Cool Executive Function in Childhood and Adolescence: Development and Plasticity. *Child Development Perspectives*, 6(4), 354-360. doi: doi: 10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x.
- Zhao, X., Liu, Y., Wang, X., Liu, B., Xi, Q., Guo, Jiang, H., Jiang, T., Wang, P. (2012). Disrupted Small-World Brain Networks in Moderate Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Plos one*, 7(3), 335-340. doi:10.1371/journal.pone.0033540.
- Zhou, B., Zhao, Q., Teramukai, S., Ding, D., Guo, Q., Fukushima, M., y Hong, Z. (2010). Executive function predicts survival in Alzheimer disease: a study in Shanghai. *Journal of Alzheimers Disease*, 22(2), 673-682. doi: 10.3233/JAD-2010-100318.