

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS SOCIALES  
ESCUELA DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

**“CARACTERIZACIÓN DE LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA  
EN LA DEMENCIA CUESTIONABLE”**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN PSICOLOGÍA

Doctorando : MARTA GUILLON MORETTI

Tutor : MARÍA DE LOS ÁNGELES SAAVEDRA, PhD.

Santiago, 2003

## INDICE

Glosario.....	2
Resumen.....	5
I    Introducción.....	6
II   Marco Teórico	
A. Alzheimer Preclínico.....	14
Caracterización de la fase preclínica de la Enfermedad de Alzheimer.....	14
La categoría “Demencia Cuestionable”.....	19
Neuropsicología de la fase preclínica de la Enfermedad de Alzheimer.....	23
B. Funciones Frontales.....	29
Funciones Ejecutivas.....	31
Flexibilidad Ideoasociativa.....	36
Atención Selectiva y Control de Interferencias.....	40
Memoria de Trabajo.....	42
Memoria Prospectiva.....	47
Memoria Contextual.....	48
C. Funciones Ejecutivas y Envejecimiento.....	50
III  Metodología	
A. Objetivos.....	54
B. Hipótesis.....	56
C. Diseño.....	57
D. Caracterización de la Muestra .....	58
E. Definición operacional de las variables.....	61
F. Instrumentos.....	65
G. Procedimientos.....	72
H. Análisis de los datos.....	76
IV   Resultados.....	79
V    Discusión.....	90
VI   Bibliografía.....	104
VII  Anexos.....	117

## GLOSARIO DE SIGLAS

AAMI	Alteración de Memoria Asociada a la Edad (del inglés, "Age Associated Memory Impairment")
A $\beta$ (1-42)	Proteína $\beta$ amiloide 1-42
ANOVA	Análisis de Varianza Univariado
Apo-E4	alelo 4 del genotipo de la Lipoproteína ApoE
ARCD	Declinamiento Cognitivo Relacionado con la Edad (del inglés, "Age-Related Cognitive Decline")
CDR	Escala para el establecimiento de la severidad de la Demencia (del inglés, Clinical Dementia Rating Scale)
CDR 0.0	Grupo Control normal
CDR 0.5	Demencia Cuestionable
CERAD	Consortio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (del inglés, "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease")
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, décima revisión
CIND	Cognitivamente Alterado, No Demenciado (del inglés, "Cognitively Impaired, Not Demented")
DC	Demencia Cuestionable (del inglés, Questionable Dementia)
DLPFC	Corteza Prefrontal Dorsolateral (del inglés, "Dorsolateral Prefrontal Cortex")
DRMOT	Puntaje Diferencia Relativa del Orden Temporal
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales, cuarta edición (del inglés, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition")
EA	Enfermedad de Alzheimer

LN-S	Subtest de Secuenciación de Letras y Números de la Escala de Memoria de Wechsler, versión III (del inglés, "Letter and Number Secuentiation")
L3 Stroop	Lámina 3 del Test de Stroop (lámina de interferencia)
MCD	Desorden Cognitivo Leve (del inglés, "Mild Cognitive Disorder ")
MCI	Deterioro Cognitivo Leve (del inglés, "Mild Cognitive Impairment")
MMSE	Exploración del Estado Mental Mínimo (del inglés, "MiniMental State Examination")
MRI	Resonancia Nuclear Magnética (del inglés "Magnetic Resonante Imaging")
NINCDS-ADRDA	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación, de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Asociados (del inglés, "National Institute of Neurologic and Communicative Disorders- Alzheimer Disease and Related Disorders Associated")
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
preAD	PreAlzheimer (del inglés, preAlzheimer Disease)
SD	Desviación standard
SOPT-IA	Tarea de Señalamiento Auto-ordenado, parte Imágenes Abstractas (del inglés, "Self Ordered Pointing Test")
SOPT-IF	Tarea de Señalamiento Auto-ordenado, parte Imágenes Figurativas (del inglés, "Self Ordered Pointing Test")
SOPT-PA	Tarea de Señalamiento Auto-ordenado, parte Palabras Figurativas (del inglés, "Self Ordered Pointing Test")
SOPT-PF	Tarea de Señalamiento Auto-ordenado, parte Palabras Abstractas (del inglés, "Self Ordered Pointing Test")
SPECT	Tomografía Computada Simple por Emisión de Fotones
SPSS10.0	Programa Estadístico de Análisis de Datos (del inglés "Statistical Package for Social Sciences")

Tau	Proteína Tau
TBS	Suma Tota de las Categorías de la Escala CDR (del inglés, "Total Box Score")
TBS < 1.5	Grupo Demencia Cuestionable de menor riesgo de progresión a Demencia
TBS ≥ 1.5	Grupo Demencia Cuestionable de mayor riesgo de progresión a Demencia
TMT A	Test de Ejecución en Carro, Forma A (del inglés, "Trail Making Test")
TMT B	Test de Ejecución en Carro, Forma B (del inglés, "Trail Making Test")
WCST	Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (del inglés, "Wisconsin Card Sorting Test")

## RESUMEN

El declinamiento de memoria en fases preclínicas de EA está bien establecido. En cambio, las funciones ejecutivas no han sido dirigidamente estudiadas en este grupo.

Mi propósito fue determinar la capacidad de un conjunto de medidas ejecutivas para identificar al grupo con mayores probabilidades de progresión a EA.

Se reclutaron 104 individuos mayores de 60 años, 34 normales (CDR 0.0), y 70 DC (CDR 0.5), de los cuales 36 constituyen el subgrupo de menor riesgo ( $TBS < 1.5$ ) y 34 el de mayor riesgo ( $TBS \geq 1.5$ ). Se utilizaron 22 medidas ejecutivas y 12 de otras funciones cognitivas distintas de la memoria. El subgrupo de mayor riesgo presentó un claro patrón disejecutivo, caracterizado por una alteración (1,5 SD bajo el promedio normal) en memoria prospectiva, control de interferencias y secuenciación, junto a una disminución significativa en las otras medidas ejecutivas. Además, el conjunto de medidas ejecutivas discriminó mejor que las otras medidas al subgrupo de mayor riesgo (97.5% vs. 75.7%); y las únicas medidas individuales, de las 34 utilizadas, que identificaron a este subgrupo, fueron ejecutivas: Memoria Prospectiva y Test de Stroop. En conclusión, en la fase preclínica de la EA, además de una disfunción mnésica, hay una importante disfunción ejecutiva, de utilidad para identificar a individuos con alto riesgo de EA.

# **I INTRODUCCIÓN**

## I INTRODUCCION

El envejecimiento progresivo de la población es una característica de los países desarrollados y de la mayoría de los países en vías de desarrollo, incluyendo el nuestro. Uno de los problemas de salud más importante asociado a este hecho es que la edad es uno de los factores de riesgo de demencia mejor establecidos. Estudios recientes estiman que la prevalencia de demencia en personas mayores es entre un 1 y un 11%, dependiendo de la edad, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) la causa más frecuente de demencia (Arizaga, 1998).

En la práctica clínica, una persona tiene que tener un déficit bastante evolucionado y que interfiera significativamente con sus actividades cotidianas para ser calificado clínicamente como demente, de acuerdo a los criterios diagnósticos más utilizados: DSM-IV (APA, 1995) y NINCDS-ADRDA (McKhann et al, 1984). Una consecuencia directa de esto es que el diagnóstico se hace tardíamente, y muchas personas mayores son calificadas como “normales” durante los años previos a que se les haga el diagnóstico de EA, a pesar de mostrar un deterioro de sus habilidades cognitivas y un cerebro con neuropatología característica de la EA.

La falta de sensibilidad diagnóstica en estas etapas preclínicas de la EA, se ha convertido en un problema especialmente relevante ahora que se cuenta con alternativas terapéuticas para detener o lentificar el deterioro cerebral progresivo asociado a la demencia; de aquí la importancia de la detección precoz (Corey-Bloom et al, 1995).

La detección de la EA en su fase subclínica es siempre un desafío para el clínico, puesto que la enfermedad se inicia en forma insidiosa, comenzando generalmente por problemas de memoria que por bastante tiempo son difíciles de distinguir de los cambios cognitivos benignos asociados a la edad. Una adecuada caracterización de los cambios cognitivos asociados a esta fase predemencial, requiere diferenciarlos de aquellos que acompañan el envejecimiento normal. Los estudios dedicados a este objetivo han aportado bases empíricas que nos permiten hablar de una “fase preclínica” de la Enfermedad de Alzheimer. Efectivamente, se ha demostrado que varios años antes que la enfermedad pueda ser diagnosticada de acuerdo a los criterios clínicos normalmente utilizados (McKhann et al., 1984; APA, 1995), ya existen cambios cognitivos que permiten



distinguir a los sujetos que se demenciarán, de quienes permanecerán normales; y estos cambios son detectables justamente a través de los rendimientos neuropsicológicos (Elias et al., 2000; Linn et al., 1995; Albert et al., 2001; Tierney, 1996; Chen et al., 2001). Estos hallazgos indican que aún los déficit cognitivos leves no pueden considerarse benignos, y destacan el valor de sistematizaciones clínicas y psicométricas como elementos indispensables en la detección del riesgo asociado a la demencia tipo Alzheimer (EA).

De aquí la relevancia y los esfuerzos de diversos grupos de investigación por desarrollar instrumentos diagnósticos que permitan distinguir y caracterizar a las personas con alteraciones cognitivas que implican un riesgo de progresión de la EA.

Una de las categorías más utilizadas para identificar a este grupo en riesgo de desarrollar EA, es la “Demencia Cuestionable” (DC), categoría que se adscribe a partir de la obtención de un puntaje 0,5 en la “Escala para establecer el Grado de Demencia Clínica” (CDR, del inglés *Clinical Dementia Rating Scale*) (Berg et al., 1982).

La DC es una entidad que designa al grupo de personas mayores no dementes que, teniendo alteraciones cognitivas y funcionales leves que los diferencian de personas de su edad sin alteraciones cognitivas, no llegan a satisfacer los criterios de demencia. La validez de su utilización ha sido demostrada tanto por su capacidad para identificar tempranamente individuos que en años subsecuentes se demenciarán, como por estudios anatomopatológicos de cerebros de personas que tenían estos diagnósticos en vida, en los que se confirman las alteraciones neuropatológicas características de la Enfermedad de Alzheimer (Morris et al., 1991; Price et al., 1999; Schmitt et al., 2000; Berg et al., 1982). También la elevada tasa de progresión a EA en este grupo, que va de un 0.6 a un 36% anual, variando según la edad, confirma la validez del concepto de “fase preclínica de EA” (Petersen et al., 2001; Rubin et al., 1993; Storand, 1989; Flicker et al., 1991).

Sin embargo, la DC es un grupo heterogéneo ya que no todos los sujetos de este grupo presentan la misma tasa de transformación a EA. Recientemente Daly et al. (2000), utilizando una entrevista semiestructurada para clasificar a los sujetos en la escala CDR, encontró que el subgrupo de sujetos DC (CDR = 0.5) que en la evaluación inicial tenían una suma de puntajes igual o superior a 1.5

(TBS  $\geq$  1.5, *Total Box Score*), mostró una probabilidad desproporcionadamente mayor de desarrollar EA durante los 3 años de seguimiento comparado con aquellos con una suma de puntajes igual o inferior a 1 (TBS  $\leq$  1), y por supuesto que la población general. Este es un antecedente de relevancia, en tanto permite identificar tempranamente, utilizando una escala clínica, al subgrupo de personas en alto riesgo de demenciarse en los próximos años (DC con TBS  $\geq$  1.5).

Consistentemente, es también en este subgrupo de DC, que no califica aún para el diagnóstico de demencia, el que ya presenta una patología cerebral característica de la EA en densidad, naturaleza y dispersión (Morris et al., 1991).

Estos antecedentes son de enorme relevancia y utilidad para el estudio de las características neuropsicológicas de la fase subclínica de la EA, e indican la conveniencia de focalizar el presente estudio no sólo en la caracterización neuropsicológica de la DC en comparación al envejecimiento normal, sino especialmente en el subgrupo DC de mayor riesgo de progresar a demencia, según los antecedentes de la literatura. La conveniencia de concentrar la atención en este subgrupo surge en primer término porque no todos aquellos que califican como DC progresan finalmente a demencia, y en segundo término por la alta asociación entre la pertenencia a este subgrupo DC y el inicio próximo en el tiempo de una EA clínicamente diagnosticable. De este modo, es lógico asumir que aquello que diferencie a este subgrupo de los normales tenga un particular valor patognomónico como indicador temprano de EA.

Por otro lado, varios estudios longitudinales han demostrado que un desempeño cognitivo levemente alterado tiene valor predictivo años antes de que la EA pueda ser diagnosticada. Estos estudios encuentran consistentemente que lo que permite distinguir a los sujetos en estadios preclínicos de EA, es el déficit de memoria verbal episódica (Newman et al., 1994; Fox et al., 1998; Daly et al., 2000; Petersen et al., 1999; Collie y Maruff, 2000). Pero hay poco acuerdo respecto de qué otras funciones, además de la memoria, serían características de las fases preclínicas de EA (Elias et al., 2000; Masur et al., 1994; Chen et al., 2000; Newman et al., 1994; Fox et al., 1998; Fabrigoule et al., 1998; Jacobs et al., 1995; Linn et al., 1995; Bennett et al., 2002).

Avanzar en el esclarecimiento de qué otras funciones estarían alteradas permitiría aumentar la sensibilidad de los instrumentos de detección precoz, especialmente considerando que se ha encontrado que los sujetos con alteraciones cognitivas leves tienen un mayor riesgo de progresión a EA cuando además de la memoria tienen alguna otra función cognitiva deficitaria (Bozoki et al., 2001). Se desconoce sin embargo cuáles funciones serían precisamente las que se alteran junto con la memoria en las primeras etapas.

Esta pregunta aún no ha sido respondida, en parte porque no hay suficientes estudios que comparen el desempeño de sujetos en riesgo de EA y normales en una variada gama de funciones cognitivas; y en parte también porque hay funciones, como las funciones ejecutivas, que sólo en la última década (cuando se han comenzado a difundir los instrumentos y procedimientos estándares para medirlas) se han comenzado a incluir en los protocolos.

Considerando esta necesidad, este estudio tiene como objetivo principal estudiar el desempeño ejecutivo de sujetos en riesgo de EA.

Las funciones ejecutivas pueden definirse como un conjunto de funciones que programan, regulan y verifican la adecuación de la conducta a la situación con el fin de lograr un objetivo. Incluyen la capacidad de iniciar conductas, la planificación de estrategias de resolución de problemas, la secuenciación de los pasos necesarios para lograr un objetivo, la memoria de trabajo, la capacidad de inhibir respuestas preponderantes, el monitoreo del desempeño y la flexibilidad cognitiva necesaria para cambiar los planes o la conducta de acuerdo con la información contextual del ambiente (Luria, 1966; Lezak, 1995; Stuss y Benson, 1986). Más adelante en este trabajo se informan múltiples evidencias de estudios clínicos y experimentales que justifican su adscripción a la actividad de los lóbulos frontales.

Los estudios neuropsicológicos en estadios preclínicos de EA que evalúan estas funciones son hasta ahora escasos y no concluyentes. Algunos autores han encontrado que el grupo de pacientes en estadios preclínicos de EA que posteriormente se demencia, se diferencia varios años antes de los sujetos que permanecen normales por su desempeño en tareas ejecutivas (Petrides y Milner, 1982; Johnson et al., 1998; Albert, 1996; Fabrigoule et al., 1998; Albert et al., 2001; Chen et al., 2000).

Sin embargo, otros investigadores no han encontrado disfunciones ejecutivas en estadios preclínicos de EA (Tierney et al., 1996; Bowen et al., 1997; Perry et al., 2000; Newman et al., 1994).

Otra fuente de evidencias en apoyo de la idea de una disfunción frontal en sujetos en riesgo de EA proviene de estudios de neuroimagen. Al respecto, Johnson utilizando SPECT, encontró una disfunción del cíngulo anterior en personas en estadios preclínicos de EA (Johnson et al., 1998). Además Killiany et al. (2000) mostraron que las medidas de MRI que mejor discriminaron qué individuos no dementes desarrollarían la enfermedad al cabo de 3 años fueron la atrofia del córtex entorrinal, surco temporal superior y la parte más caudal del cíngulo anterior. Estas evidencias sugieren una secuencia de progresión de disfunciones en el cerebro de personas en fases preclínicas de EA, que permite hipotetizar una secuencia de déficit cognitivos según la cual, después de la memoria episódica, cuya asociación a la actividad de estructuras temporales mediales en este grupo está bien establecida (Schmitt et al., 2000; De León et al., 2000; Small et al., 1999a; Launer et al., 1995; Price y Morris, 1999), cabría suponer una alteración de funciones ejecutivas asociadas a la función de la red frontal.

Esta hipótesis sería además consistente con evidencias de alteraciones neuropatológicas en la DC, como las aportadas por Morris y cols. (1996), quienes encontraron una alta densidad de placas seniles (difusas) en las regiones frontales de individuos con Demencia Cuestionable.

Considerando estos antecedentes, un primer problema que se plantea es saber si efectivamente hay un declinamiento de las funciones ejecutivas en los sujetos con DC, que permita diferenciarlos de sus coetáneos normales.

Adicionalmente, puesto que la categoría DC constituye un grupo heterogéneo, dentro del cual sólo un subgrupo tiene mayores probabilidades de demenciarse (Daly, 2000) y representa una fase temprana de EA (Morris et al., 1996); interesa saber cómo es el nivel desempeño ejecutivo de cada uno de estos subgrupos DC ( $TBS < 1,5$  y  $TBS \geq 1,5$ ), y si las medidas ejecutivas en conjunto permiten diferenciar a cada uno de estos grupos de los normales. Además, esta comparación permitirá esclarecer si el declinamiento ejecutivo que caracterizaría al subgrupo DC con mayor probabilidad de progresión a EA ( $TBS \geq 1,5$ ) tiene la severidad de una disfunción ejecutiva. Este es

un objetivo que no sólo tiene relevancia teórica en cuanto aporta a la mejor comprensión de los déficits subyacentes, sino también práctica, en la medida que permite identificar qué tareas ejecutivas y qué indicadores psicométricos son más sensibles para la detección de un grupo, que teniendo fallas cognitivas leves, tiene un alto riesgo de demenciarse.

Adicionalmente, puesto que uno de los factores asociados a una mayor tasa de progresión a EA es la alteración de alguna otra función cognitiva, además de la memoria, y puesto que aún no se ha llegado a determinar qué otra función se altera tempranamente, en esta investigación se intentará dar cuenta además, si las funciones ejecutivas podrían contribuir significativamente más que otras funciones cognitivas a la diferenciación del subgrupo DC de mayor riesgo de transformación a EA.

## **II MARCO TEORICO**

## A ALZHEIMER PRECLÍNICO

### **Caracterización de la fase “preclínica” de la Enfermedad de Alzheimer**

Estudios longitudinales han demostrado que, varios años antes de poder diagnosticar Demencia, el grupo de personas que desarrollará posteriormente la Enfermedad de Alzheimer (EA), tiene un rendimiento cognitivo disminuido, que permite distinguirlos del grupo de personas de su misma edad que no se demenciará (Elias et al., 2000; Albert et al., 2001; Tierney, 1996; Chen et al., 2001). Estos estudios han permitido conocer algunos de los cambios cognitivos que anteceden, incluso por varios años, al inicio de la EA.

Además de estos marcadores neuropsicológicos, existen evidencias neuropatológicas y de neuroimagen que muestran la presencia de fenómenos patológicos característicos de la EA años antes de que se expresen en un síndrome demencial clínicamente evidente. Varios estudios han demostrado que este grupo, que aún no califica para el diagnóstico de demencia pero que ya tiene un rendimiento cognitivo disminuido en relación a sus pares, tiene una neuropatología consistente con los criterios de Alzheimer definitivo, limitada principalmente a la corteza entorrinal y el hipocampo (Price y Morris, 1999; Morris et al., 1991); y en vida muestran indicadores de atrofia cortical hipocámpica, de la corteza entorrinal y el cíngulo anterior (Schmitt et al., 2000; De León et al., 2000; Small et al., 1999; Launer et al., 1995; Killiany et al., 2000).

Este conjunto de evidencias han permitido concebir una “fase preclínica” de la Enfermedad de Alzheimer (preAD), entendiendo por tal, al período de declinamiento cognitivo acelerado que precede al inicio de la Enfermedad de Alzheimer (Bayles & Kazniak, 1987).

El perfil neuropsicológico que caracterizaría este período aún no se conoce completamente. En concordancia con la localización de las lesiones cerebrales reportadas en los estudios de autopsias, se han documentado reiteradamente déficit de memoria verbal episódica que permiten distinguir a este grupo que posteriormente se demencia de quienes permanecen libres de demencia en años

subsecuentes (Tierney et al., 1996; Collie & Maruff, 2000; Dally, 2000; Newman et al., 1994; Fox et al., 1998; Petersen et al., 1999).

También sabemos que la EA se manifiesta clínicamente como un deterioro progresivo de las funciones intelectuales, y que en las fases preclínicas este deterioro es más lento (insidioso) que en las fases más avanzadas. Sin embargo, no conocemos exactamente cuál es la cadena de cambios cognitivos que se van dando en las primeras fases, en las que el nivel de alteraciones es sutil y puede ser difícil de distinguir del funcionamiento cognitivo normal. En otras palabras, aparte de la memoria, no está claramente establecido qué declinamientos cognitivos asociados a la edad serían los primeros indicadores de una fase preclínica de EA y cuáles pueden ser considerados “benignos” (Hallikainen, 1998; Ritchie et al, 1996). Muchos investigadores están actualmente trabajando sobre esta pregunta, cuya respuesta contribuye al diagnóstico y al pronóstico en la medida que nos permite conocer qué peso atribuir al declinamiento de distintas funciones, qué nivel de merma en el rendimiento representa un riesgo, y cuales son los instrumentos adecuados para realizar las mediciones en las distintas fases de la enfermedad.

La dificultad que plantea identificar y caracterizar a los sujetos en esta fase preclínica o no demencial de la enfermedad, distinguiéndolos de quienes experimentan cambios cognitivos normales asociados a la edad, ha promovido la emergencia de una serie de nomenclaturas que buscan sistematizar criterios de selección. En la siguiente tabla se mencionan algunas de las más importantes.



**Tabla 1**  
**Categorías de Identificación de Grupos con Cambios Cognitivos Asociados a la Edad**

<b>Nombre</b>	<b>Nombre Original</b>	<b>Autor (s) y año publicación</b>
Demencia Cuestionable	Questionable Dementia (DC)	Berg et al., 1982
Alteración Cognitiva Leve	Mild Cognitive Impairment (MCI)	Petersen et al., 1999
Alteración de la Memoria Asociada a la Edad	Age Associated Memory Impairment (AAMI)	Crook et al,1986; Blackford & La Rue, 1989.
Deterioro Cognoscitivo Relacionado con la Edad	Age-Related Cognitive Decline (ARCD)	DSM-IV (APA, 1998)
Trastorno Cognitivo Leve	Mild Cognitive Disorder (MCD)	CIE-10 (1992)
Cognitivamente Alterado, No Demenciado	Cognitively Impaired, Not Demented (CIND)	Ebly, 1995

De estas nomenclaturas, no todas son válidas como entidades que representen una fase preclínica de EA, ya que algunas pretenden sólo identificar los cambios cognitivos asociados a la edad, sin significación patológica, mientras que otras se han validado como entidades que identifican mejor al grupo de personas que está experimentando cambios incipientes o muy leves característicos de la fase preclínica de la EA. Es el caso de las categorías de Demencia Cuestionable (DC) y Deterioro Cognitivo Leve (MCI).

La mayoría de los estudios anteriormente citados, que aportaron evidencias sobre la fase preclínica de la EA, se realizaron utilizando una de estas dos categorías, validando la capacidad de los criterios clínicos y psicométricos que las constituyen para identificar sujetos en riesgo de desarrollar la EA. De hecho, la elevada tasa de progresión a EA de los grupos clasificados como Demencia Cuestionable y Alteración Cognitiva Leve, que va de un 0.6 a un 36% anual, es también otra evidencia de su validez como categorías que identifican grupos en riesgo de EA (Petersen et al., 2001; Rubin et al., 1993; Storand, 1989; Flicker et al., 1991).

Es por eso que en este estudio se tomó la categoría de Demencia Cuestionable, con el fin de estudiar qué otros dominios cognitivos, aparte de la memoria, podrían estar disminuidos; y en particular si

las funciones ejecutivas seguían a la memoria en la cadena de eventos de deterioro cognitivo en el preAD.

A continuación se revisan las evidencias de desempeños neuropsicológicos que caracterizan a estos sujetos no dementes que posteriormente se demencian; para posteriormente revisar el concepto de Demencia Cuestionable y en forma más detallada los hallazgos neuropsicológicos que caracterizarían a este grupo en particular.

Los estudios longitudinales en el tema son escasos, pero de gran valor como fuentes de identificación de indicadores cognitivos predictores de la EA, ya que toman inicialmente mediciones del desempeño cognitivo de individuos no dementes, y los siguen por varios años, lo que permite comparar si quienes posteriormente desarrollan la enfermedad se distinguían ya al inicio, en la fase presintomática, por sus rendimientos neuropsicológicos.

Hay estudios, como el de Bowen (Bowen et al., 1997), en que los rendimientos neuropsicológicos no permiten discriminar quienes se demenciarán de quienes permanecerán estables, entre las personas con déficit de memoria; pero este estudio tiene algunos puntos metodológicamente débiles<sup>1</sup>, como la severidad de los déficit de memoria de la muestra. En otros estudios longitudinales de sujetos no dementes, con alteraciones de memoria no tan severas, se encuentra consistentemente que variables cognitivas son predictores válidos de posterior progresión a demencia.

Entre estos estudios, uno de los más relevantes, tanto por el tamaño de la muestra ( $n = 1076$ ) como por la cantidad de años de seguimiento (22 años), es el Estudio Prospectivo de Framingham. Los hallazgos de este estudio muestran que ya 10 años de declararse la enfermedad, quienes posteriormente hacen una demencia tipo EA se diferencian de quienes permanecen normales en dos medidas: memoria episódica verbal diferida y abstracción verbal; además 5 años antes de diagnosticarse la demencia, también la memoria visuoespacial se encontraba diferencialmente

---

<sup>1</sup> En este estudio no hubo un grupo de comparación normal desde el punto de vista cognitivo, ya que todos los sujetos que formaban la muestra tenían un déficit de memoria de al menos 2 desviaciones standard bajo el promedio ajustado para la edad. Dada esta severidad de la alteración de la memoria, es plausible que los instrumentos utilizados no hayan sido los adecuados para medir las diferencias que pueden discriminar entre individuos con ese grado de alteración, quienes se demenciarán.

afectada. En este mismo estudio, medidas de funciones ejecutivas, como Fluidez Fonológica diferenció al grupo de edad mayor de 74 años, lo que los autores atribuyen a la particular dificultad que presenta esta tarea para los sujetos mayores. Dígitos no diferenció a quienes posteriormente desarrollarían EA (Linn et al., 1995; Elias et al., 2000).

Otro importante estudio longitudinal fue el realizado por el equipo de la Dra. Albert (Albert et al., 2001), quien en un seguimiento de 3 años encontró que quienes se convirtieron a EA en ese período, se diferenciaron de los controles normales en medidas de memoria episódica verbal y funciones ejecutivas.

Otros estudios longitudinales también han mostrado que los rendimientos en memoria episódica verbal permiten distinguir quienes se demenciarán algunos años antes de que la enfermedad pueda diagnosticarse (Tierney, 1996; Masur et al., 1994; Chen et al., 2001), pero no existe el mismo grado de acuerdo respecto a las funciones ejecutivas.

En cualquier caso, de estas evidencias se desprende que un declinamiento cognitivo, aún cuando el nivel de desempeño esté dentro de límites normales y los déficit sean leves, no puede considerarse benigno. Por otro lado, estas evidencias han permitido clarificar que las medidas de aprendizaje y retención de memoria episódica verbal son las que mejor predicen la EA.

## **La categoría “Demencia Cuestionable”**

La categoría de “Demencia Cuestionable” (DC) fue empleada inicialmente por los autores de la Escala para establecer el Grado de Demencia Clínica (CDR, del inglés *Clinical Dementia Rating Scale*), definiéndola operacionalmente como un puntaje 0.5 en dicha escala, que indica un nivel de alteraciones cognitivas leves en distintos dominios funcionales, alteraciones que no pueden ser catalogadas como normales (Berg et al., 1982; Morris, 1993; Devanand et al., 1997).

El CDR fue desarrollado en 1979 como parte del Proyecto de Memoria y Envejecimiento de la Universidad de Washington, para la evaluación del estado de severidad de Demencia, principalmente para la evaluación de personas con Demencia tipo Alzheimer. Posteriormente esta escala ha sido utilizada en varias investigaciones en el tema y sus características psicométricas están bien establecidas (Berg et al., 1984).

El CDR es una escala de 5 puntos, en la que un CDR 0 indica que no hay alteración cognitiva y luego los restantes 4 puntos indican variados grados de demencia, desde CDR 0.5, que indica DC, hasta CDR 1, 2 y 3, que indican Demencia Leve, Moderada y Severa respectivamente.

La definición operacional de Demencia Cuestionable (DC), por lo tanto, consiste en un puntaje CDR 0.5 en dicha escala<sup>2</sup>.

La información a partir de la cual se obtiene el puntaje del CDR se recolecta a través de una entrevista clínica con el sujeto y un acompañante, y consiste en una serie de preguntas estandarizadas y escalas bien conocidas (ej: Blessed). Esta información está organizada en seis dominios (Memoria, Orientación, Juicio y Resolución de Problemas, Casa y Hobbies, Actividades en la Comunidad y Cuidado Personal), que se puntúan individualmente en base a la habilidad cognitiva del sujeto para funcionar en estas áreas. (Morris, 1993)

---

<sup>2</sup> Devanand (1997), ha utilizado posteriormente el término Demencia Cuestionable de acuerdo a una definición operacional levemente diferente: con este término identifica también al grupo de personas mayores con alteraciones cognitivas que no satisfacen los criterios de demencia, pero no las selecciona exclusivamente de acuerdo a su puntaje en el CDR, sino también de acuerdo a la consideración comprensiva de una serie de evidencias clínicas que incluyen una evaluación médica, psiquiátrica y neurológica, escalas funcionales como el Blessed (BAFS), el Minimental de Folstein (MMSE), varios test de laboratorio y una batería de test neuropsicológicos (WAIS, BVTR, BNT, COWA, BSRT).

La obtención del puntaje que permite clasificar al sujeto en esta escala se basa en los siguientes criterios asignados a cada una de las 6 categorías siguientes:

- Memoria: olvidos leves pero consistentes. Parcial rememoración de los eventos
- Orientación: completamente orientado, pero puede haber leves dificultades para recordar relaciones temporales entre eventos
- Juicio y Resolución de Problemas: Leves dificultades para resolver problemas, abstraer o analizar diferencias.
- Asuntos de la Comunidad: Leves dificultades para desarrollar estas actividades
- Casa y Hobbies: Leves alteraciones en actividades hogareñas o hobbies.
- Cuidado Personal: Completamente capaz de autocuidado.

A partir de la aplicación de esta escala se puede obtener dos tipos de puntajes diferentes: (para un ejemplo de puntajes ver Tabla n° 2).

a) Puntaje CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*): es el puntaje final de la escala, que se obtiene de la aplicación de un Algoritmo especial, en que el puntaje de Memoria tiene mayor peso de el de otras categorías. En el ejemplo de la Tabla n° 2 el puntaje CDR es 0.5. Si hubiera calificado como 0.5 sólo en la categoría Memoria, también tendría un puntaje CDR 0.5, en cambio si hubiera calificado como 0.5 sólo en una de las otras categoría, que no sea memoria, tendría un puntaje CDR 0.0. En el Anexo n° 1 aparecen las instrucciones fundamentales del cálculo de este algoritmo, según lo publicado por Morris (1993). Para los interesados, el cálculo automático de este algoritmo está disponible en la página de la Universidad de Washington: <http://www.biostat.wustl.edu/~adrc/cdrpgm/index.htm>.

b) Puntaje TBS (*Total Box Score*): es el puntaje de la sumatoria de puntajes de las categorías. En el ejemplo de la Tabla n° 2, el sujeto calificó como 0.5 en Memoria y en Juicio y Resolución de Problemas, por lo que su puntaje TBS es 1.0. Si hubiera calificado como 0.5 en Memoria, 1.0 en Casa y Hobbies y 0.5 en Orientación, tendría un TBS de 2.0

El puntaje CDR permite clasificar a los sujetos en las categorías de Normal (CDR 0.0), Demencia Cuestionable (CDR 0.5) o Demencia de grado Leve (CDR 1.0), Moderado (2.0) o Severo (CDR3.0).

El puntaje TBS indica la cantidad de dominios cognitivos o áreas funcionales en que hay cambios, así como la severidad de los cambios. Este es un indicador importante, ya que, como se mencionó en la Introducción, hay evidencias que el subgrupo de sujetos DC con  $TBS \geq 1.5$  presenta una probabilidad mucho mayor que el subgrupo DC con puntaje TBS menores o que los normales de demenciarse al cabo de 3 años (Daly et al., 2000).

**Tabla 2**  
**Ejemplo de puntuación CDR: Puntaje Total CDR y TBS**

	Normal	Demencia Cuestionable	Alzheimer Leve	Alzheimer Moderado	Alzheimer Severo
	<b>0.0</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Memoria</b>		X			
<b>Orientación</b>	X				
<b>Casa y Hobbies</b>	X				
<b>Juicio y Resolución Problemas</b>		X			
<b>Asuntos Comunidad</b>	X				
<b>Cuidado Personal</b>	X				

En este ejemplo el puntaje CDR es 0.5 y el TBS es 1.0 (CDR 0.5, TBS < 1.5)

$$TBS = \sum$$

La ventaja de la utilización de la categoría “Demencia Cuestionable” para el estudio de las características neuropsicológicas del Alzheimer preclínico se fundamenta en su probada validez: En primer término por su capacidad para identificar tempranamente individuos con una elevada tasa de conversión a demencia (6% anual) (Daly et al., 2000; Petersen et al., 2001; Albert et al., 2001) y en segundo término por los estudios anatomopatológicos de cerebros de personas clasificadas como Demencia Cuestionable en vida, en los que se confirman las alteraciones neuropatológicas características de la Enfermedad de Alzheimer (Morris et al., 1991; Morris et al., 2001; Price et al., 1999; Schmitt et al., 2000; Berg et al., 1982).

La categoría de Demencia Cuestionable (DC) representa, desde el punto de vista pronóstico de EA y neuropsicológico, una categoría algo más heterogénea que el Deterioro Cognitivo Leve (MCI). De hecho, todos los individuos que satisfacen los criterios MCI satisfacen también los de DC, pero esta relación no se da a la inversa, ya hay individuos que califican para DC pero no cumplen el criterio de un déficit de memoria objetivado a través de test como para calificar de MCI.

Sin embargo, cuando se distinguen subgrupos dentro de la categoría DC, de acuerdo al puntaje TBS, encontramos una mayor homogeneidad, no sólo en cuanto a la probabilidad o riesgo de demencia en un período de tiempo próximo, sino también en cuanto a que es también el subgrupo DC con TBS > 1.5 el subgrupo de sujetos DC en quienes se han detectado las alteraciones neuropatológicas que corresponden por su densidad, naturaleza y dispersión a las alteraciones propias de la EA. Estos hallazgos validan la utilización del puntaje TBS para distinguir subcategorías dentro de la DC. Así, en varios estudios se diferencian, dentro del grupo DC, las subcategorías de demencia “incipiente” (CDR 0.5, TBS  $\leq$  1.5) y “muy leve” (CDR 0.5, TBS  $\geq$  2.0) (Morris et al., 1991).

En base a estos antecedentes, y a la hipótesis de que las mediciones de funciones ejecutivas serían sensibles ya desde etapas muy tempranas al efecto de la neuropatología, en este estudio se consideró un TBS 1.5 como criterio de corte para diferenciar entre un subgrupo DC con mayor riesgo de demenciarse (CDR 0.5, TBS  $\geq$  1.5) y un subgrupo DC con menor riesgo de demenciarse (CDR 0.5, TBS < 1.5).

## **Neuropsicología de la Fase Preclínica de la Enfermedad de Alzheimer (EA)**

Los estudios que comparan el nivel de rendimiento neuropsicológico de quienes califican como Demencia Cuestionable (DC) y quienes pueden considerarse normales, encuentran consistentemente que el grupo DC se distingue del grupo normal en medidas de memoria episódica verbal (Storand et al., 2002; Storand & Hill, 1989; Kanne et al., 1998; Petersen et al., 1999; Albert et al., 2001). Este es un hallazgo que no sorprende, si consideramos que la EA tiene un locus cerebral de comienzo de la patología bien establecido en estructuras temporales mediales (Schmitt et al., 2000; De León et al., 2000; Small et al., 1999a; Launer et al., 1995; Price y Morris, 1999), estructuras cuya actividad está también sólidamente asociada a la función mnésica (Golomb et al., 1996; Maguire et al., 1997; Schmitt et al., 2000; Nyberg et al., 1996).

Pero además del consistente hallazgo de una disminución de la memoria episódica verbal en sujetos que atraviesan por una fase preclínica de la EA, existe poco acuerdo respecto a qué otra función, además de la memoria, sería una de las primeras en alterarse en el período de transición desde la normalidad cognitiva a la demencia.

En un estudio longitudinal de seguimiento a 3 años, la Dra. Albert (Albert et al., 2001), encontró que si bien el grupo DC se distingue inicialmente de los normales exclusivamente en medidas de memoria episódica verbal, el subgrupo DC que posteriormente se demenció se diferenció 3 años antes de quienes se demenciaron por su desempeño en 3 medidas: una de memoria episódica verbal y dos ejecutivas.

Otros estudios revisados, en cambio, encuentran evidencias de un perfil neuropsicológico propio de la DC, caracterizado por rendimientos más bajos no sólo en memoria episódica verbal, sino también en atención, memoria semántica y lenguaje, habilidades visuoespaciales y velocidad psicomotora (Storand et al., 2002; Storand & Hill, 1989; Kanne et al., 1998; Petersen et al., 1999).

Esta inconsistencia en los resultados puede deberse a que al comparar la totalidad del grupo DC con los normales, se obscurecen las diferencias porque está considerando como DC un grupo muy heterogéneo, que incluye sujetos con diferentes grados de compromiso funcional (puntaje TBS).



Es el caso de la comparación transversal de la Dra. Albert, que no encuentra diferencias sino en memoria entre normales y DC. En los otros estudios reportados, en cambio, se incluyó sólo al subgrupo DC que tienen un compromiso funcional en 3 o más áreas ( $TBS \geq 1.5$ ), y dificultades de memoria objetivadas a través de test neuropsicológicos, y en ellos se evidencian más diferencias.

En cualquier caso, continúa sin una respuesta definitiva qué otra función, además de la memoria, es la que se altera en las fases preclínicas de la EA; y en un grado de alteración que pudiera servir como indicador cognitivo de riesgo de demencia, ya que para prestar utilidad como indicador psicométrico, la disminución de una función debe ser de suficiente cuantía como para superar el rango de sobreposición entre la variabilidad inter.-individual y la variabilidad patognomónica.

Algunos autores han encontrado que el grupo de pacientes en estadios preclínicos de EA que posteriormente se demencia, se diferencia varios años antes de los sujetos que permanecen normales por su desempeño en tareas ejecutivas, particularmente en tareas que evalúan flexibilidad cognitiva, como el Trail Making Test B o la fluidez verbal, así como en tareas de automonitoreo y secuenciación de la conducta, como el self-ordering test (Petrides y Milner, 1982), la organización de conductas complejas, resolución de problemas o para establecer relaciones temporales entre eventos (Daly et al., 2000; Johnson et al., 1998; Albert, 1996; Fabrigoule et al., 1998).

Estudiando longitudinalmente a más de 1.000 sujetos, Fabrigoule encontró que las tareas que mejor diferenciaron a los sujetos en un estadio preclínico de EA fueron fluidez verbal categorial, junto a otras tareas atencionales (Fabrigoule et al., 1998).

También en el estudio anteriormente citado de Albert (Albert et al., 2001), cuando se compararon retrospectivamente aquellos DC que finalmente se demenciaron con quienes permanecieron normales, se encontró que sólo 3 test de toda la batería neuropsicológica utilizada permitían discriminar en la evaluación inicial qué sujetos se demenciarían al cabo de 3 años. Dos de estas medidas son medidas ejecutivas, y la tercera es una medida de memoria episódica verbal; las medidas ejecutivas son el Trail Making Test B (TMT B) y el Self-Ordered Pointing Task (SOPT).

También en otros estudios longitudinales el TMT B ha demostrado ser un buen predictor de la conversión de los sujetos con Demencia Cuestionable al cabo de 2 y 10 años (Johnson et al., 1998; Chen et al., 2000).

Sin embargo, otros investigadores no han encontrado disfunciones ejecutivas en estadios preclínicos de EA. Es el caso de Tierney (Tierney et al., 1996), quien no encuentra diferencias ni en el Trail Making Test B ni en Fluidez Fonológica entre quienes posteriormente se demenciarán y los normales. El mismo resultado se reporta en el estudio de Bowen con esta medida (Bowen et al., 1997).

Por otro lado Petersen, reporta no haber encontrado diferencias en las funciones ejecutivas entre los controles y el grupo en riesgo utilizando una tarea de fluidez verbal (Petersen et al., 1999).

Tampoco Perry encontró diferencias en el Wisconsin entre los controles y los pacientes en estadios preclínicos de EA, a pesar de haber encontrado significativas diferencias en su rendimiento en el Stroop (Perry et al., 2000).

A su vez Newman, estudiando longitudinalmente las características neuropsicológicas de un caso “en riesgo” perteneciente a una familia con transmisión autosómica dominante de EA, no encontró un rendimiento alterado en la única medida ejecutiva: el desempeño en el test de Wisconsin (Newman et al., 1994).

Este conjunto de evidencias un tanto contradictorias han sido obtenidas en investigaciones que no estaban dedicadas a estudiar específicamente las funciones ejecutivas. Es más, en general se han incluido hasta ahora pocas medidas de este tipo en las baterías de investigación de sujetos en riesgo de EA, por lo que la pregunta respecto al estado de las funciones ejecutivas en las fases preclínicas sigue teniendo vigencia, y es el núcleo que motiva nuestro estudio.

Puesto que el interés central es poder conocer la cadena de cambios que van desde la normalidad a la demencia, y en especial poder afinar los instrumentos de detección de cambios sutiles pero indicativos de patología, interesa revisar también las evidencias respecto al patrón de declinamiento

que muestran en el tiempo los grupos en riesgo o aquellos que posteriormente se demencian. Particularmente relevantes son los recientes hallazgos publicados por el equipo de la Universidad de Washington (Storand et al., 2002) de un seguimiento de 20 años para estudiar los factores que predicen la progresión de la severidad de la demencia. En este estudio, que utiliza sujetos catalogados como DC, se reportan los siguientes hallazgos:

- El grupo normal se mantuvo estable (sin declinamiento cognitivo) a lo largo del tiempo, mientras que el grupo DC tuvo un declinamiento cognitivo directamente proporcional a la severidad de sus déficits, evaluados a través del CDR.
- Los individuos que tienen inicialmente un desempeño disminuido en nominación y en habilidades visuoespaciales, muestran un ritmo de declinamiento cognitivo general mucho más acelerado que aquellos que no tenían estas dificultades iniciales.
- Los pacientes catalogados como DC que tenían déficit funcionales en 3 o más áreas además de la memoria ( $TBS \geq 2.0$ ) se distinguieron también de los pacientes con Demencia Leve (CDR 1) en todas las funciones cognitivas, excepto en medidas de Memoria Episódica verbal y en Fluidez Fonológica<sup>3</sup>. Puesto que este grupo es el que presenta mayor riesgo de progresión a EA (Daly et al., 2000), esta evidencia indica que el declinamiento en otras funciones cognitivas, es parte del perfil que caracteriza a las fases preclínicas de la EA. Adicionalmente, estaría sugiriendo que junto con la memoria episódica, la fluidez fonológica (una medida reconocidamente ejecutiva), habría estado tempranamente o en una mayor grado alterada en el grupo en riesgo; tanto que ya en esas medidas rinden al mismo nivel que los pacientes con demencia.

Por otra parte, el estudio neuropatológico de Kanne et al. (1998) investigó la relación entre los rendimientos psicométricos de un grupo catalogado como DC agrupándolos en 3 factores teóricamente predefinidos (control mental/frontal, verbal/temporal y visoespacial/parietal) y los cambios neuroanatómicos circunscritos a las regiones cerebrales correspondientes. En este estudio se encontró que los rendimientos de los sujetos normales eran homogéneos, no se agrupaban en ningún factor distinguible; mientras que los rendimientos psicométricos del grupo DC se agruparon en 3 factores, que correspondían exactamente a los 3 factores predefinidos (control mental/frontal,

---

<sup>3</sup> Los autores atribuyen la incapacidad de estas medidas para discriminar entre sí a los grupos más alterados, a los efectos de piso que pueden ejercer en estadios de mayor severidad los instrumentos utilizados para evaluar funciones que suelen alterarse tempranamente en el curso de la enfermedad.

verbal/temporal y visoespacial/parietal). Estos 3 factores explicaron el 66% de la varianza del grupo DC y el 70% del grupo EA.

Dentro del grupo DC, se observa también una mayor tasa de deterioro cognitivo general en aquellos que tienen más de 3 áreas funcionales comprometidas, y en aquellos con dificultades iniciales de lenguaje y/o habilidades visuoespaciales (Storand et al., 2002; Petersen et al., 1999).

De estas evidencias es posible concluir que el grupo de personas que no califica para los criterios de DC no muestra un declinamiento cognitivo a través del tiempo, como lo muestra el grupo DC (Storand et al., 2002; Rubin et al., 1998), y su rendimiento, a diferencia del grupo DC, es homogéneo en distintas funciones cognitivas.

Esto sugiere que la edad no necesariamente se acompaña de un declinamiento cognitivo general. Un caso distinto se presenta cuando se analizan las tasas de declinamiento por funciones cognitivas, como en el caso del estudio de Bennett (Bennett et al., 2002), en que se observa que los sujetos normales declinan levemente en funciones de velocidad perceptual, memoria semántica y memoria de trabajo. Quedaría por determinar si el declinamiento en estas funciones y en las tasas en que se dio en el grupo normal serían indicadores de un declinamiento normal asociado a la edad.

El grupo DC, en cambio, muestra un declinamiento heterogéneo de las funciones cognitivas, que no se ve influenciado por educación, sexo, depresión, historia familiar de demencia, ni enfermedad isquémica (Storand et al., 2002; Kanne et al., 1998); y que se da en varias funciones cognitivas a una tasa anual mucho más rápida que la de los normales<sup>4</sup>.

Los estudios de Storand (2002) y Bennett (2002) muestran que el grupo de peor pronóstico tiene al principio significativamente más bajas las habilidades visuoespaciales que los normales; sin embargo estas habilidades no declinan como otras funciones. Este sería un indicador con un comportamiento completamente diferente a lo que pasa con la memoria episódica verbal, que al

---

<sup>4</sup> La tasa de declinamiento cognitivo general de los grupos con DC y MCI es mayor a la del grupo normal y menor que la del grupo con demencia leve, lo que sugiere un proceso gradual pero acelerativo que se inicia ya en las fases preclínicas.

inicio también es significativamente más bajo que los normales, pero va declinando junto con la severidad de la enfermedad.

Los rendimientos neuropsicológicos de distintos estudios son bastante variables, lo cual puede explicarse ya sea por las diferencias en la operacionalización de las categorías, o por que muchos estudios utilizan muestras demasiado pequeñas para la cantidad de medidas de resultado, por diferencias en la duración de la ventana de observación del seguimiento, o incluso por la variabilidad intrínseca de los perfiles de deterioro que puede tener la misma enfermedad de Alzheimer (Salmon et al., 2002).

En general en estos estudios la muestra fue seleccionada de modo que se excluyeron varias patologías y factores de riesgo de otro tipo de demencias, por lo que los resultados son generalizables a poblaciones de adultos mayores sanos, y en la población general suele haber una alta proporción de personas mayores con varias patologías asociadas.

## **B FUNCIONES DE LOS LÓBULOS FRONTALES**

La actividad de los lóbulos frontales no da lugar a un solo tipo de actividad, ni su patología afecta de un modo unívoco la conducta. Son bien conocidas las funciones motoras y del lenguaje asociadas a la actividad de la corteza premotora y motora primaria, y al Área de Broca; y la disfunción de estas áreas da lugar a síndromes bien definidos. Las funciones de la corteza prefrontal, en cambio, comenzaron a estudiarse más sistemáticamente en el último tiempo, y aún hoy no hay un modelo acabado que de cuenta de su funcionamiento y de las distintas formas de expresión conductual de su patología. Es más, la corteza prefrontal contiene diferentes tipos de corteza y tal grado de especialización funcional<sup>5</sup>, que para muchos autores no es posible plantear una teoría unificada de una única función subyacente.

De acuerdo a los objetivos de este estudio, a continuación se realiza una revisión de las funciones asociadas a la actividad de la corteza prefrontal. Dado que muchos autores se refieren a las funciones prefrontales como funciones “frontales”, en adelante se utilizarán indistintamente estos términos, en el entendido que al hablar de “frontal” en este trabajo nos estamos refiriendo exclusivamente a la corteza prefrontal.

Las funciones prefrontales, que desde principios del siglo XIX se habían considerado las más complejas y propiamente humanas, se constituyeron en una pregunta imperativa para el mundo científico cuando Hebb, en el año 1939, reportó los escasos o nulos síntomas de pacientes a los que les había extirpado bilateralmente grandes porciones de los lóbulos prefrontales. Sorprendentemente, no se producían cambios en su rendimiento en pruebas de inteligencia tradicionales, ni alguna conducta que llamara la atención de Hebb. A partir de este hallazgo y varios reportes similares, llegar a desarrollar instrumentos de evaluación sensibles a la función de los

---

<sup>5</sup> Mesulam ha clasificado los tipos de corteza que conforman los lóbulos frontales distinguiendo entre: a) el córtex de asociación homotípico o isocórtex, subdividido a su vez en córtex de asociación unimodal (áreas 6, 8 y 44) y córtex de asociación heteromodal (9,10,11,45,46,47,12 rostral y 32), b) córtex idiotípico o koniocórtex (corteza motora primaria) y c) córtex frontal paralímbico o proisocórtex y perialocórtex, que tiene un componente parahipocámpico:cíngulo (24 y 32 caudal) y un componente olfatócéntrico: (cortex olfatorio piriforme, ínsula, región anterior de lóbulos temporales, áreas 12 caudal y 25).

lóbulos frontales se convirtió en un desafío, que ocupó desde entonces y sigue ocupando hoy, a muchos clínicos e investigadores<sup>6</sup>.

Desde entonces, estudios experimentales con animales, estudios clínicos con pacientes lesionados y últimamente estudios utilizando técnicas de neuroimagen, han ido contribuyendo para crear un cuerpo de conocimientos, que lejos de estar acabadamente afianzado, contiene más bien muchas preguntas pero también muchas evidencias sobre el rol de la actividad de los lóbulos frontales en la conducta.

Los estudios con primates han aportado muchos de los antecedentes empíricos que fundamentan las actuales formulaciones sobre el rol de los lóbulos frontales en la organización cerebral. Experimentos de respuesta retardada, memoria de trabajo, o las observaciones en animales con lesiones frontales aportaron innumerables evidencias de la participación de la actividad frontal en la modulación de la atención, en la memoria de trabajo y en la conducta guiada por objetivos, entre otras conceptualizaciones plenamente vigentes hoy. (Pribram & Tubbs, 1967; Fuster & Alexander, 1971).

En el ser humano, uno de los modelos clásicos, por su poder explicativo a nivel clínico y por la cantidad de hipótesis de investigación que ha generado, es el de Alexander Romanovich Luria (1966), quien dio el nombre de “funciones ejecutivas” a las funciones de regulación que ejercen los lóbulos frontales sobre el resto de la actividad cerebral. Posteriormente fueron Stuss y Benson (1986), quienes refinaron este concepto diferenciando subfunciones y niveles de procesamiento frontal.

Después de ellos, numerosos autores han contribuido, con valiosos modelos teóricos, a la comprensión del rol de los lóbulos frontales en la conducta<sup>7</sup>, pero sobrepasa los objetivos de esta investigación revisarlos a todos en detalle.

---

<sup>6</sup> Del estado actual de avance en técnicas psicométricas en esta materia hace una excelente revisión Muriel Lezak en su libro “Neuropsychological Assessment” (Lezak 1995).

En este trabajo se revisa someramente el concepto de Funciones Ejecutivas, por ser el término que se utiliza actualmente, y con el que se pretende unificar y conceptualizar la influencia de la actividad prefrontal en la conducta. Y a continuación se revisan también las evidencias de activación frontal asociada a diversas tareas ejecutivas.

## **FUNCIONES EJECUTIVAS**

El concepto de “funciones ejecutivas” se atribuye originalmente a Luria (1966), quien propuso que los lóbulos frontales eran la unidad funcional que permite programar y regular el comportamiento, verificando que una actividad dada sea apropiada a la situación.

En términos generales, distintos modelos definen a las funciones ejecutivas como una función “supramodal” de operación coordinada de la actividad que desarrollan diversas áreas cerebrales, para preparar una respuesta ventajosa en términos de lograr una meta de modo flexible (Funahashi, 2001).

Las evidencias obtenidas hasta ahora sobre la relación entre actividad prefrontal y conducta apoyan esta idea, demostrando una serie de capacidades de las células prefrontales, tales como:

- a) un rol coordinador y modulador de la actividad prefrontal sobre el resto de las funciones cognitivas (Ej: inhiben estímulos irrelevantes o cursos de acción alternativos, etc.)
- b) la capacidad de las células prefrontales para responder diferencialmente de acuerdo al contexto en que se dan los estímulos o la conducta (Ej. el manejo de “contingencias crosstemporales”, Fuster, 2002).
- c) la capacidad de las células prefrontales para mantener activa la representación del objetivo o propósito de la conducta en ausencia de la eferencia externa (Jacobsen, 1936; Goldman-Rakic, 1995)
- d) capacidad de manipular material creando representaciones nuevas (Petrides, 1995)



Las características citoarquitectónicas y las conexiones recíprocas que mantienen con el resto de las estructuras corticales y subcorticales, dan sustento anatómico y fisiológico a esta conceptualización (Mesulam, 2000)<sup>8</sup> de la función de los lóbulos frontales como ejerciendo un rol integrador y de control ejecutivo de la conducta y la cognición (la idea de “Control Ejecutivo”).

Por otro lado, sustenta esta noción la variedad de sintomatología con que se expresan las disfunciones de áreas cerebrales frontales y las múltiples evidencias de las fallas en distintas funciones ejecutivas tras las lesiones de la corteza frontal (Milner, 1963; Petrides, 2000a; Stuss et al., 2001; Damasio, 1995; Lezak, 1995). El compromiso de la corteza prefrontal puede manifestarse en alteraciones de la motivación (principalmente apatía o falta de iniciativa), déficit en el control de los impulsos y alteraciones de la metacognición<sup>9</sup> e inadecuación de la conducta al contexto social. Los déficit cognitivos asociados a una disfunción ejecutiva incluyen trastornos de la atención, dificultades para ordenar temporalmente los eventos que afectan la planificación, dificultades para controlar interferencias, dificultades para iniciar conductas y ejecutar actividades que requieren pasos secuenciados, déficit en conductas autoiniciadas, déficit de razonamiento lógico, y de flexibilidad ideosociativa, fallas en la memoria de trabajo y en las estrategias de búsqueda de información.

También los recientes estudios de neuroimagen, que permiten visualizar la activación diferencial de distintas áreas cerebrales mientras los sujetos sanos realizan una determinada tarea cognitiva, están validando y permitiendo precisar mejor qué podemos entender por “funciones ejecutivas” (Baddeley et al., 2001; Curtis et al., 2000; Frith et al., 1991; Haut et al., 2000; Pardo et al., 1990; Petrides et al., 1993<sup>a</sup>; Petrides, 1995c).

---

<sup>8</sup> Importantes características de la corteza prefrontal, como sus conexiones y la plurimodalidad de sus células granulares le permiten integrar información externa e interna de acuerdo a las contingencias: no se activan en función de las cualidades sensoriales del estímulo sino de acuerdo a la significación conductual de éstos (descargan ante estímulos asociados a un refuerzo y no ante un estímulo neutro).

<sup>9</sup> La metacognición es un concepto amplio, pero muy útil en el caso de la evaluación de pacientes con disfunciones frontales. Se refiere a la capacidad del sujeto de darse cuenta de los móviles y consecuencias de su propia conducta. Su alteración se expresa en múltiples formas: falta de capacidad autocrítica, anosognosia, déficit de metamemoria que se expresan como aumento de las confabulaciones o intrusiones en los test, e incapacidad para comprender el efecto de sus propias conductas, lo que dificulta poder prever resultados en el tiempo y postergar satisfacciones.

Dentro de las tareas que exigen un alto control ejecutivo, o mayor carga de función ejecutiva encontramos, entre otras, la capacidad de anticipación y establecimiento de metas, la planificación y programación de la conducta en el tiempo, la capacidad para tomar decisiones, el inicio de las operaciones mentales y conductas concretas para lograrlos, la selección precisa de los comportamientos adecuados al contexto de la situación, la flexibilidad cognoscitiva para adecuar la conducta a situaciones externas cambiantes, la autorregulación y el monitoreo de la conducta, la capacidad para inhibir interferencias cuando se requiere focalizar la atención (Lezak, 1982, Fuster 1995; Junqué y Barroso, 1995; Luria, 1966; Stuss y Benson, 1986).

Otros autores como Goldman-Rakic, Petrides, Fuster y Baddeley han conceptualizado la idea del control ejecutivo como memoria de trabajo. Si bien hay importantes diferencias entre ellos, coinciden en que lo que permite a los lóbulos frontales ejercer estas funciones es la capacidad para mantener temporalmente activa la información en ausencia de la referencia externa y poder manipularla (Goldman-Rakic, 1995; Baddeley, 1998; Fuster, 1995; Petrides, 1989). Este concepto será revisado con mayor detalle más adelante.

El modelo jerárquico del funcionamiento cerebral y de las funciones ejecutivas de Stuss y Benson (1986) es uno de los más sólidos, por cuanto está fundamentado no sólo a nivel anatómico (de organización jerárquica de las unidades funcionales) y cognitivo (de los sistemas funcionales), sino también en múltiples evidencias de experimentos en animales y estudios de pacientes con lesiones frontales. Para estos autores el control ejecutivo que ejercen los lóbulos frontales en el funcionamiento cerebral puede ser concebido en términos de su capacidad para organizar toda la actividad cerebral. Sería la actividad prefrontal lo que provee dirección consciente a la actividad de todos los sistemas funcionales. Este concepto aporta una explicación de cómo las operaciones básicas del sistema pueden utilizarse en distintas formas y en distinto orden para lograr un objetivo específico, y tiene la ventaja de abarcar varias de las otras conceptualizaciones sobre las funciones ejecutivas, exceptuando los modelos de memoria de trabajo, que serán tratados en forma independiente.

Stuss y Benson distinguen un primer nivel jerárquicamente subordinado de sistemas funcionales que corresponden a la primera y segunda unidad funcional propuesta por Luria (1966), y que

denominan “sistemas funcionales posteriores”. Este primer nivel incluye varias funciones bien conocidas como las funciones sensoriales y motoras, la atención, la memoria, el lenguaje, y las habilidades visoconstructivas. Para Stuss y Benson, los lóbulos frontales ejercen un rol supervisor, ejecutivo, sobre estos sistemas posteriores. Los sistemas posteriores pueden actuar independientemente de la influencia de los lóbulos frontales siempre y cuando desempeñen funciones rutinarias y bien aprendidas (lo que explica que pacientes con extensas lesiones frontales puedan desempeñarse relativamente bien en varias actividades básicas). Sin embargo, muchas veces a consecuencia de estas lesiones se producen una disociación entre la acción y el rol orientador que ejercen las funciones ejecutivas. En el cerebro intacto, los sistemas funcionales posteriores funcionarían bajo la supervisión controladora de los lóbulos frontales cuando la tarea requiere respuestas novedosas y funcionarían en forma independiente cuando la respuesta es rutinaria y bien aprendida.

Un investigador que ha aportado evidencias en este sentido es Damasio (1995), quien ha demostrado que en casos de lesión frontal se perturba la adquisición y el control de actividades autónomas previamente aprendidas. En esta misma línea, Lhermitte estudiando pacientes con lesiones frontales, atribuyó a la liberación del control frontal sobre estructuras posteriores, las conductas de imitación y utilización de esos pacientes (Lhermitte, 1986).

Luego de este nivel, Stuss y Benson distinguen 3 niveles jerárquicamente organizados de funciones frontales: El primer nivel está formado por las funciones de secuenciación y motivación, el segundo nivel por las funciones ejecutivas y el tercer nivel por la autoconciencia.

En un primer nivel (jerárquicamente superior a los sistemas posteriores) propusieron dos sistemas funcionales frontales: a) secuenciación, categorización e integración y b) impulso, motivación y voluntad.

El segundo nivel de funcionamiento frontal comprende las funciones propiamente ejecutivas, que se activarían en situaciones no rutinarias que requieren nuevas soluciones. Incluyen al menos las siguientes actividades: a) anticipación, b) selección de objetivos, c) planificación, d) monitoreo de la conducta y e) utilización del feedback.

Desde la perspectiva teórica que aporta esta formulación, Stuss & Benson (1986) analizan algunos de los déficit más característicos de disfunción frontal:

- 1) Déficit en el ordenamiento y manejo de conductas secuenciadas
- 2) Alteración en la capacidad para establecer o cambiar de principio de categorización
- 3) Alteración en el mantenimiento de actitudes y principios de categorización
- 4) Baja capacidad para monitorear la propia conducta
- 5) Disociación entre el conocimiento y la dirección de la conducta
- 6) Actitudes alteradas

Finalmente, en un tercer nivel de funcionamiento frontal Stuss y Benson sitúan lo que podrían denominarse funciones metacognitivas: la auto-conciencia, como atributo humano que permite darse cuenta de los propios estados, así como de las consecuencias y alcances de la propia conducta en el medio social. En apoyo de esta noción Stuss y Benson aluden a las fallas metacognitivas características de muchos pacientes frontales (confabulaciones, anosognosia, bajo interés por el cuidado de su propia persona, etc). Sin embargo, consideran que la autoconciencia y las funciones ejecutivas deben ser comprendidas, estudiadas y evaluadas en forma separada. El objetivo de este trabajo está focalizado en las funciones ejecutivas, y el tema de las funciones metacognitivas no está incluido.

En el nivel concerniente a las funciones ejecutivas sus postulados coinciden con los de muchos otros autores que han atribuido un rol supervisor a los lóbulos frontales, de planificación y establecimiento de metas, organización de conductas secuenciadas, monitoreo de la conducta, etc. (Lezak, 1995; Parkin, 1999; Damasio, 1995; Fuster, 1995). Desde una perspectiva más cognitiva, también Norman y Shallice han enfatizado el rol de los lóbulos frontales como Sistema Atencional Supervisor de programas de conducta, que se activaría frente a situaciones conflictivas o nuevas, o cuando es necesario inhibir una respuesta sobreaprendida para dar lugar a una nueva conducta que responda a todos los elementos involucrados en la nueva situación (Graffman, 1999; Parkin, 1999).

A continuación se revisan en mayor detalle algunas de las funciones ejecutivas, que serán las que se evaluarán en los sujetos que componen la muestra de este estudio. Se ha buscado escoger del

conjunto de las funciones ejecutivas mencionadas en la literatura, subconjunto de tareas que permitan hacer comparaciones entre sujetos y que cumplan con las siguientes condiciones:

- 1) suficiente evidencia de participación frontal de acuerdo a estudios de pacientes con lesiones cerebrales o a estudios de neuroimagen que muestren activación frontal
- 2) tareas que estén actualmente siendo utilizadas en otras investigaciones para la evaluación de las funciones frontales y que permitan observaciones cuantificables de la conducta, de modo de favorecer la comparabilidad de los resultados
- 3) tareas con una clara validez de constructo respecto a la función cognitiva que evalúan, de modo de poder formular hipótesis sobre los factores cognitivos subyacentes que caractericen determinados perfiles de alteración en distintas pruebas.

De este modo se seleccionaron a partir de la revisión de la literatura, las siguientes funciones ejecutivas y tareas que permiten evaluarlas:

- 1) Flexibilidad Ideoasociativa
- 2) Atención selectiva y control interferencias
- 3) Memoria de Trabajo
- 4) Memoria Prospectiva
- 5) Memoria Contextual
  - Memoria del Orden Temporal
  - Juicio de Recencia

A continuación se describen más detalladamente cada una de estas funciones:

### **1.- Flexibilidad Ideoasociativa**

Se refiere a la capacidad para regular la propia conducta en situaciones en que las demandas del medio van cambiando, y que requieren por lo tanto que el sujeto vaya cambiando también el curso de su pensamiento o su acción de acuerdo a la situación.

La capacidad de flexibilidad de la conducta puede observarse en el plano perceptual, como exploración defectuosa del espacio o dificultad para cambiar el foco perceptual, o en el plano

cognitivo como aproximaciones rígidas y concretas a la resolución de problemas nuevos. (Lezak, 1995).

Existen tareas experimentales para animales y humanos que evalúan esta capacidad, como por ejemplo las tareas de discriminación con inversión, en las que se refuerza un estímulo durante un número de presentaciones y después se cambia al otro (utilizando siempre el mismo par de estímulos). El paciente o el animal frontalizado no pueden suprimir la asociación primitiva estímulo-refuerzo y perseveran en la elección del estímulo incorrecto.

Un test que permite evaluar la flexibilidad cognoscitiva es el Trail Making Test B (TMT B, ver sección "Instrumentos", pp.67), ya que mide secuenciación visoespacial y la velocidad con que el sujeto es capaz de cambiar el foco de la atención de una secuencia a otra (“cognitive set-shifting”) (Spreeen y Strauss, 1998). Esta es una capacidad, que Stuss y Benson sitúan en un primer nivel funcional dentro de las funciones frontales; se refiere a la capacidad para organizar piezas separadas de información en las secuencias requeridas (Stuss & Benson, 1986). De manera consistente, el Trail Making Test B ha demostrado ser un test sensible a disfunciones del lóbulo frontal (Alsworth, 2001), y también ha demostrado ser uno de los test que mejor discriminan a los sujetos en fases presintomáticas de la enfermedad de Alzheimer (Chen et al., 2000; Albert et al., 2001; Jhonson et al., 1998).

El Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (ver "Instrumentos" pp. 65). Es otra de las pruebas más utilizadas para evaluar flexibilidad cognoscitiva y una de las más sensibles a daño frontal, dado que requiere inhibir una respuesta preponderante y previamente reforzada, e iniciar una nueva estrategia de solución a partir de un cambio en las contingencias ambientales.

Milner (1963) comparó el rendimiento en el WCST de una serie de pacientes con lesiones en distintas áreas del cerebro, y encontró que los pacientes con lesiones del córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC) lograban menos categorías y cometían un número significativamente mayor de errores perseverativos que los pacientes con lesiones temporales, parietales e incluso orbitofrontales. Después de esto, una serie de otros estudios confirmaron la particular sensibilidad del WCST para detectar daño frontal (Janowsky et al., 1989; Drewe, 1974\*; Nelson, 1976\*; Stuss et al., 1983; Heaton et al., 1997).

Más recientemente, Raz y cols. (1995, 1996) han mostrado que el volumen del DLPFC, medido a través de resonancia magnética se correlaciona significativamente con el número de errores perseverativos en el WCST. También Weinberger (1986), utilizando mediciones de flujo sanguíneo cerebral, mostró que la tarea del WCST activa en forma específica el DLPFC en sujetos normales, aunque no en pacientes esquizofrénicos, no obstante en éstos también hay una correlación positiva entre el desempeño en el WCST y la actividad en DLPFC.

De acuerdo a algunos autores (Junqué y Barroso, 1995; Stuss et al, 1983), los pacientes frontales a menudo tienen conservada la capacidad para identificar el principio de categorización, pero no son capaces de actuar de acuerdo con esto y persisten en respuestas erróneas (perseveraciones) y no mantienen las respuestas recompensadas (fallos en el mantenimiento de la actitud). Su fracaso en esta prueba evidencia una dificultad para guiar su conducta en base a hipótesis de trabajo. Esta dificultad para mantener la categoría de respuestas una vez que ha resultado correcta es una de las principales fallas encontradas en pacientes con lesiones de la sustancia blanca orbitofrontal (Stuss et al, 1983). Los fallos en el mantenimiento de la actitud y las perseveraciones reflejan una dificultad para automonitorear la conducta y para utilizar los estímulos externos como retroalimentación que permite corregir la acción en pos de un objetivo.

La flexibilidad cognoscitiva espontánea suele evaluarse a través de tareas de fluidez, tanto verbal (generación de palabras en un determinado lapso de tiempo) como no verbal (generación de diseños abstractos en un determinado lapso de tiempo). Se considera un test sensible a disfunción frontal debido a que pacientes con lesiones frontales tienen un desempeño especialmente alterado en esta tarea (Lezak, 1995). Con este fin se utilizan dos tipos de tareas de fluidez verbal: la fluidez fonológica, que evalúa la facilidad y cantidad de producción verbal a partir de una letra (ej: "m"), y la fluidez categorial, que evalúa la capacidad de producción verbal a partir de una categoría (ej: animales).

La tarea de fluidez categorial es considerada una de las mejores pruebas para diagnosticar y predecir AD, y de hecho es parte del protocolo del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Masur et al., 1994; Welsh et al., 1991).

Lezak (1995) considera que son una excelente forma de evaluar cuán bien organiza el sujeto su pensamiento”. En este sentido, ambas tareas permiten conocer las estrategias del sujeto para guiar la búsqueda de palabras y son mucho más difíciles para sujetos con dificultades para iniciar estrategias de búsqueda por sí mismos, lo que es especialmente cierto en el caso de la fluidez fonológica, en que el sujeto tampoco cuenta con el apoyo de las redes semánticas de la memoria a largo plazo, y tiene que guiarse por una estrategia fonológica (Lezak, 1995; Junqué y Jurado, 1994). En la tarea de fluidez fonológica es necesario inhibir la guía semántica, que es la forma que comúnmente utilizamos para recuperar palabras de la memoria (de acuerdo a su significado), en cambio en la tarea de fluidez categorial estas estrategias son justamente las que permiten un buen desempeño.

La fluidez verbal fonológica se ha demostrado afectada no sólo en cuadros afásicos, sino también en pacientes con lesiones frontales, específicamente la región DLPFC izquierdo (Janowsky 1989). En términos de las funciones ejecutivas, esta tarea permite evaluar selección de objetivos o establecimiento de un principio de categorización, iniciación de conductas sin una guía interna, desarrollo de estrategias de búsqueda en la memoria a largo plazo, monitoreo de la conducta para no perseverar o cometer intrusiones y control de interferencias.

También los estudios de neuroimagen han mostrado la importancia de las áreas prefrontales en tareas de fluidez tanto fonológica como categorial, confirmando la asociación entre la tarea de fluidez verbal fonológica y el área DL izquierda, mientras que la tarea de fluidez categorial activa diferencialmente tanto áreas frontales (PFDLC bilateralmente y áreas mediales) como temporales (Pihlajamäki et al., 2000; Szatkowska et al., 2000; Frith et al., 1991)

Frith (1991) demostró, comparando la activación cerebral durante la realización de tareas rutinarias vs. autoiniciadas, que a diferencia de las primeras, la tarea de fluidez fonológica está asociada con un aumento en la actividad del área 46 y del cíngulo anterior. Estos autores, plantean que sería el carácter autoiniciado (respuesta no especificada por el estímulo, generada internamente) lo que estaría asociado a la activación del DLPFC, mientras que la activación del cíngulo anterior correspondería al componente de selección de la acción. Esto es concordante con los resultados de otros estudios que muestran activación del cíngulo anterior pero no del DLPFC en tareas como el Stroop, o en tareas de monitoreo, que requieren selección de la respuesta pero que no son de



carácter autoiniciado puesto que la respuesta está especificadas por el estímulo (Pardo et al., 1990; Petersen et al., 1988).

## **2.- Atención selectiva y control interferencias:**

Estudios en monos y en humanos han mostrado la participación de áreas frontales paralímbicas<sup>10</sup> en la atención selectiva y control inhibitorio de las interferencias. La atención selectiva puede definirse como la capacidad para focalizar la atención en los estímulos, pensamientos o conductas relevantes, inhibiendo respuestas conductuales a estímulos inapropiados. El aspecto selectivo es crítico, dada la limitada capacidad de las funciones cognitivas superiores: ya que sólo somos concientes de una fracción de información en cada segundo, es una gran ventaja poder controlar la atención ignorando la información irrelevante.

Los estudios en monos han mostrado que la lesión del cíngulo anterior produce distractibilidad y apatía. La manifestación más característica de lesiones restringidas a la región órbito-ventromedial es la incapacidad para inhibir interferencias, lo que es posible apreciar tanto en el fracaso en tareas de discriminación sucesiva en que no pueden inhibir la tendencia a responder cuando no deben responder (son incapaces de suprimir una respuesta inapropiada) como en tareas de discriminación con inversión en que no pueden suprimir la asociación primitiva estímulo-refuerzo y persisten en la elección del estímulo incorrecto (Fuster, 2002).

En humanos, varios investigadores han reportado que los pacientes con daño en el cíngulo anterior tienen una desproporcionada dificultad en tareas atencionales, particularmente frente a situaciones conflictivas en que deben inhibir interferencias y seleccionar o monitorear el blanco de la acción. Consecuentemente los estudios de neuroimágenes han demostrado una activación diferencial de esta zona en tareas que exigen atención y selección de un blanco o respuesta (Petersen et al., 1988; Pardo et al., 1990; Stuss et al., 2001).

---

<sup>10</sup> Las áreas frontales paralímbicas incluyen la región orbitofrontal caudal (11 y 12), cingular (24 y 32) y paraolfatorias (25 y 33). De acuerdo con Mesulam la atención tiene un componente perceptivo, uno motor y otro límbico, del cual forma parte el cíngulo.

Se puede comprender entonces que el componente selectivo de la atención y el control de interferencias son capacidades que surgen del control ejecutivo que ejercen algunas áreas frontales sobre otras estructuras.

En humanos estas capacidades puede evaluarse con tareas como:

a) Test de Stroop: (ver "Instrumentos", pp. 64)

Los estudios de neuroimagen con activación a través del test de Stroop demuestran que la posibilidad de focalizar selectivamente la atención en un estímulo en particular inhibiendo respuestas preponderantes pero irrelevantes al objetivo de la tarea depende de la región cingulada anterior y no de la dorsolateral (Pardo et al., 1990).

También Stuss y cols. en un reciente estudio (2001) mostraron la especificidad de este test para lesiones frontales, y específicamente un bajo control de la interferencia asociado a lesiones mediales. En sujetos en fases presintomáticas de AD, Perry mostró que una alteración específica de la atención selectiva permite diferenciarlos de los controles, mientras mantienen un habilidad preservada de concentración y capacidad de división de la atención (Perry et al., 2000).

b) Selección del blanco Semántico: (ver "Instrumentos", pp. 69)

La atención selectiva también puede evaluarse a través de tareas de monitoreo semántico, en que se presenta al sujeto vía auditiva una lista de palabras entre las que debe contabilizar los miembros de una categoría.

Esta es una tarea ejecutiva en la medida que requiere inhibir interferencias competitivas y tomar decisiones bajo presión de tiempo. El sustrato frontal de esta tarea fue comprobado por Petersen (1988), quien encontró, utilizando PET en una muestra de sujetos normales, una activación del cíngulo anterior asociado a esta tarea.

### **3.- Memoria de Trabajo**

Al revisar el tema de la memoria de trabajo se exponen algunos antecedentes aportados por Petrides sobre el rol de los lóbulos frontales en el control ejecutivo de los procesos de memoria.

#### **3.1.- El concepto de Memoria de Trabajo:**

Una gran cantidad de estudios experimentales con monos, y humanos demostraron la importancia de la corteza prefrontal en tareas de respuesta retardada<sup>11</sup> (para una detallada revisión ver Petrides 1995b). Estos experimentos y los de Pribram, sobre la incapacidad de animales frontales para desarrollar conductas de “anticipación activa”, fueron los primeros en demostrar la importancia de los lóbulos frontales para mantener activas representaciones de objetivos internos e informaciones no disponibles como aferencias, pero necesarias para cumplir programas de conducta complejos. Posteriormente, varios investigadores han mostrado que la corteza prefrontal contiene neuronas hiperespecializadas<sup>12</sup> mantienen activa la representación del estímulo y su ubicación espacial durante el lapso de demora, y que la descarga de estas neuronas está en relación directa al desempeño en la tarea. (Fuster & Alexander, 1971; Pribram & Tubbs, 1967; Butter, 1964).

Este es el aspecto central del concepto de memoria de trabajo, que implica tanto la capacidad para retener la información temporalmente en la memoria a corto plazo, como la capacidad de manipular y monitorear la información.

Los primeros hallazgos en primates fueron luego reproducidos en humanos por varios autores, que estudiando pacientes con lesiones o utilizando técnicas de neuroimagen, han demostrado que la corteza prefrontal participa en la activación de redes neuronales que permiten mantener información

---

<sup>11</sup> En tareas de respuesta retardada se presenta al sujeto un estímulo y después de un lapso de tiempo se le presentan un par de estímulos para que escoja el presentado originalmente. Otra forma es presentar dos lugares, y ante la vista del mono poner una recompensa en una de dos opciones (izquierda o derecha) y luego tapar completamente la vista del mono por algunos segundos (delay); cuando se vuelven a presentar tiene que elegir la opción que oculta la recompensa.

<sup>12</sup> Estas neuronas no sólo son especializadas en el sentido de que sólo descargan durante la demora, y en este sentido cumplen una función de memoria activa, sino que también son especializadas para la memoria de la ubicación espacial de estímulo (ej: unas descargan durante la demora cuando el estímulo blanco estaba a la derecha, otras cuando estaba a la izquierda)

activa y manipularla (Petrides & Milner, 1982; Postle et al., 1999; Haut et al., 2000; Petrides, 1993a; Rowe et al., 2000).

La mayoría de los modelos actuales reconoce que la memoria de trabajo puede ser conceptualizada como un sistema de al menos dos componentes (Smith & Jonides, 1999):

- a) componente de memoria a corto plazo que permite el almacenamiento temporal de información
- b) componente ejecutivo que permite la manipulación y el monitoreo de la información

Una de las características del sistema es su capacidad limitada, tanto en cantidad de información como en tiempo: sólo es posible mantener simultáneamente activas un monto limitado de representaciones ( $7 \pm 2$ ) y por un limitado lapso de tiempo (30 a 60") (Baddeley, 1998).

Actualmente hay desarrollados varios modelos que postulan a la memoria de trabajo como el sistema que permite a los lóbulos frontales ejercer control ejecutivo sobre el resto de la actividad cerebral (Petrides, 1995c; Fuster, 1989\*; Goldman Rakic, 1992; Baddeley, 1998; Funahashi, 2001).

Si bien hay importantes diferencias entre los distintos modelos que intentan explicar el mecanismo de funcionamiento de la memoria de trabajo, para los fines de este estudio, luego de haber destacado los puntos centrales del concepto general, que todos comparten, parece suficiente concentrarse en el modelo postulado por Petrides. La elección de este modelo en particular se basa en la necesidad, dados los objetivos de este estudio y la heterogeneidad de las regiones frontales, de contar con tareas en que haya evidencia de activación frontal circunscrita a una región, y en particular a la región dorsolateral o medial. Petrides, basándose en un exhaustivo conocimiento de la neuroanatomía de primates y humanos, ha concentrado sus esfuerzos en desarrollar tareas que permitan distinguir y especificar qué tipo de control ejecutivo cumplen distintas regiones frontales; y específicamente la tarea de selección auto-ordenada, desarrollada por él para evaluar memoria de trabajo, está demostradamente asociada a la actividad de la región dorsolateral (área 9/46), y es la tarea que será aplicada a la muestra de este estudio.

### 3.2.- El Modelo de Memoria de Trabajo de Petrides:

Petrides partió observando que, a pesar de las múltiples evidencias de fallas en tareas de respuesta retardada por lesión frontal, el daño de la corteza prefrontal no causa alteraciones de memoria evidentes a través de test de evocación de historias o de reconocimiento, ni tampoco alteraciones en la memoria a corto plazo evaluada a través de pruebas de span (a menos que comprometa algunas estructuras del cerebro basal anterior) (Petrides, 1989, 1995c). Estas evidencias lo llevaron a concluir que las neuronas prefrontales no están encargadas del almacenamiento de los ítems en sí, sino que sustentan procesos ejecutivos que se aplican al desempeño en tareas de memoria de trabajo y otros tipos de tareas mnésicas; mientras que son las neuronas de las cortezas posteriores las que mantienen la información temporalmente activa. Esta es una distinción central en su modelo, que ha sido verificada en varios estudios de neuroimagen (Rowe et al., 2000; Petrides, 1995c; 2000a; Postle et al., 1999).

De acuerdo a Petrides, para interpretar la información se requiere relacionarla tanto con la información previamente almacenada, como con la información nueva que va llegando minuto a minuto. Para tener esta capacidad, Petrides asume que se requiere de la capacidad de almacenar temporalmente la información mientras es integrada con la información nueva y de memoria a largo plazo; y que este almacenamiento temporal ocurre gracias a la activación de áreas posteriores unimodales y multimodales de asociación, por lo que para él, mucho del procesamiento de las tareas de memoria de trabajo reportadas en la literatura corresponde a la actividad de áreas no frontales (Petrides, 1995c).

Preguntándose entonces cuál sería el rol específico de las neuronas prefrontales en el mecanismo de la memoria de trabajo Petrides desarrolló una línea de investigación primero en primates y luego en humanos, en que comprobó que las lesiones del córtex dorsolateral medio producen un marcado menoscabo de la capacidad para recordar cuáles objetos de un conjunto se han escogido previamente. A este tipo de procesamiento ejecutivo Petrides lo llama monitoreo de la información de la memoria de trabajo, y lo define como la capacidad de atender a un estímulo mientras simultáneamente se atiende a varios estímulos cuyo status va cambiando momento a momento. La actividad de las neuronas dorsolaterales sustenta esta capacidad, que resulta crítica en tareas auto-

generadas, y que luego demostró ser también crítica para monitorear información externamente generada (Petrides, 2000a).

### Dos regiones frontales, dos niveles de control ejecutivo:

Petrides ha aportado una serie de evidencias sobre la disociación de dos niveles de control ejecutivo sobre la memoria segregados en dos regiones frontales. En estos experimentos demuestra que la activación de diversas regiones frontales depende de la naturaleza de la tarea ejecutiva:

a) Codificación y recuperación de información mantenida activa en regiones posteriores: este nivel es necesario para seleccionar, comparar y tomar decisiones respecto a la información mantenida en los sistemas de memoria a corto y largo plazo, y está sustentado por la actividad de las conexiones entre el córtex frontal ventrolateral (que en el cerebro humano delimita al gyrus frontal inferior)<sup>13</sup> y las cortezas posteriores. Estas conexiones son por tanto críticas para varios procesos ejecutivos (búsqueda estratégica en memoria, selección, comparación y juicio) que se requieren por ejemplo, cuando la tarea enfatiza la realización de un juicio sobre la información mantenida en la memoria o se requiere la simple repetición de una secuencia en el mismo orden en que fue presentada (Petrides, 1995c).

b) Monitoreo y manipulación de la información: Esta función es sustentada por las neuronas de la región dorsolateral (área 9/46)<sup>14</sup>. Las tareas que Petrides ha utilizado como paradigmas del monitoreo de la memoria de trabajo son las tareas de señalamiento ordenado, y ha demostrado que tanto si el monitoreo es autogenerado (SOPT) como si es generado externamente (*externally ordered pointing task*), implica una fuerte activación de las neuronas de la región dorsolateral media (Petrides et al., 1993a).

---

<sup>13</sup> Esta región tiene conexiones predominantes con la corteza temporal inferolateral y medial

<sup>14</sup> Esta región tiene importantes conexiones recíprocas con los lóbulos parietales

Tarea de Señalización Auto-ordenada (SOPT): (ver "Instrumentos", pp. 65)

Petrides y Milner (1982) diseñaron una tarea de Señalización autordenada (SOPT, del inglés *self-ordered pointing task*) y mostraron que los pacientes con lesiones dorsolaterales, particularmente si eran izquierdas, mostraban una severa alteración en todas las modalidades de estímulos que contiene la tarea, mientras que los pacientes con lesiones temporales mediales sólo fallaban cuando el tamaño de la lesión comprometía también al cuerpo del hipocampo, y en ese caso fallaban sólo en la tarea modalidad-específica para el lado de la lesión. Estos resultados fueron posteriormente confirmados en sujetos indemnes utilizando PET, demostrándose la activación específica y enteramente sostenida por la actividad del área 9/46 para realizar esta tarea (Petrides et al., 1993<sup>a</sup>; 1995c; 2000a; Curtis et al., 2000).

Estos antecedentes son de gran relevancia para este estudio, puesto que esta es una tarea que ha sido encontrada alterada en sujetos con alteraciones cognitivas leves que posteriormente se demenciaron (Daly et al., 2000), y sin embargo de acuerdo a las áreas disfuncionales o atrofiadas en el Alzheimer temprano, no se esperaría una alteración de esta zona.

Una posibilidad es que de algún modo la disfunción del cíngulo anterior afecte el desempeño en esta tarea, si este fuera el caso, cabría esperar una alteración más temprana de las tareas asociadas a la actividad de la zona frontal medial. Consistentemente con esta posibilidad, en nuestra muestra deberíamos encontrar que la alteración en tareas ejecutivas asociadas a la zona medial (Stroop y Monitoreo de blancos semánticos) permite discriminar a los sujetos normales de los DC, mientras que la alteración de estas tareas junto a tareas asociadas a la actividad de la zona dorsolateral media (SOPT, WCST) permita discriminar al grupo con DC de mayor riesgo, puesto que este grupo representa un estadio de mayor avance de los déficit ( $TBS \geq 2.0$ ).

Otra posibilidad es que efectivamente haya una alteración de varias funciones ejecutivas que no siga el patrón de cambios esperables por los estudios anatomopatológicos y funcionales, en cuyo caso podrían estar alteradas las funciones ejecutivas ligadas a la zona dorsolateral ya desde las etapas más tempranas de la enfermedad, independientemente de que se encuentren o no alteradas otras funciones ejecutivas ligadas a la región medial. En este caso tareas como SOPT o WCST podrían

discriminar al grupo con DC de los controles normales, independientemente de su nivel de riesgo de progresión (  $TBS \geq 0.5$  )

Finalmente, cabe la posibilidad de que el desempeño en tareas asociadas a la zona dorsolateral no discrimine ninguno de los grupos, hallazgo que apoyaría la idea de que este tipo de tareas se altera posteriormente en el curso de la enfermedad, cuando ésta ya puede ser diagnosticada, y no serían por lo tanto funciones útiles para la detección precoz.

Con el fin de esclarecer estas interrogantes, se compararán los desempeños en distintas tareas tanto entre el grupo normal y el grupo con DC, como entre los grupos con DC de mayor y menor riesgo.

Tarea de Secuenciación de Letras y Números: (ver "Instrumentos", pp. 68)

Otra tarea de memoria de trabajo es el subtest de Secuenciación de Letras y Números (L-NS) del WMS-III, en este caso se trata de una tarea de memoria de trabajo exclusivamente verbal. La tarea requiere retener la información de material lingüístico y numérico que es presentada auditivamente, mantener la información en un sistema de almacenamiento temporal mientras se manipula y organiza el material, y finalmente emitir una respuesta. Recientemente Haut (2000b) estudió con PET el patrón de activación neuronal asociado al desempeño en esta tarea y encontró una activación de predominio frontal dorsolateral y parietal.

#### **4.- Memoria prospectiva:**

El término “memoria prospectiva” fue creado por Meacham (1977), para referirse a la capacidad para “recordar hacer algo en un momento en particular”. Wilkins & Baddeley distinguieron entre memoria prospectiva y retrospectiva, demostrando la validez de distinguir estos dos tipos de memoria: Estudiaron la memoria prospectiva con la tarea de tomar píldoras simuladas 4 veces al día, y encontraron que los sujetos con mejor memoria verbal fueron menos precisos para la toma simulada de píldoras que aquellos con baja memoria verbal (Baddeley, 1998).



Aunque los pacientes frontales suelen tener un CI normal y un rendimiento también normal en tareas de memoria episódica y semántica, tienen particulares dificultades de memoria prospectiva. El déficit de memoria prospectiva se manifiesta en que el paciente con daño prefrontal, a pesar de que estar totalmente conciente de lo que debería hacer, no lo hace en el momento apropiado. Lezak (1995) ha relacionado estas fallas con los déficits en aprendizaje asociativo condicional<sup>15</sup> reportado por Petrides en pacientes con lesiones frontales (Petrides, 1985).

Otro déficit característico de los problemas de memoria de los pacientes con lesiones frontales son las fallas en memoria contextual.

### **5.- Memoria contextual:**

La memoria contextual se refiere al conocimiento de dónde, cuándo o cómo algo fue aprendido, esto es, de la información contextual que rodea la experiencia de aprendizaje (Lezak1995). Puede estudiarse a través de tareas que evalúan la memoria de la fuente de la cual se obtuvo la información, la memoria del orden temporal en que ocurrieron determinados eventos, o a través de los juicios sobre la recencia de un determinado ítem o evento.

#### a) Memoria del orden temporal de los eventos:

Shimamura (1995) encontró que si bien los pacientes frontales no tenían ningún problema para recordar y reconocer palabras impresas en cartas, su rendimiento era muy deficitario a la hora de reproducir la secuencia original de presentación de las cartas. También encontró que estos mismos pacientes pueden reconocer los eventos famosos, pero fallan en adjudicarlos a la década correcta en que ocurrieron.

#### b) Juicio de recencia:

Se refiere a la capacidad para reconocer el orden de presentación entre dos ítems. El juicio de recencia puede definirse como la capacidad para reconocer cuán recientemente se presentó un ítem,

---

<sup>15</sup> Aprender por ensayo y error asociaciones arbitrarias entre estímulo y respuesta.

y generalmente se examina preguntando cuál de dos ítems presentados anteriormente fue presentado más recientemente. Se considera parte de la memoria contextual en la medida que involucra el recuerdo de un aspecto que es parte del contexto de la experiencia de aprendizaje, a saber el contexto temporal en relación a otra porción de material aprendido.

El juicio de recencia no debe confundirse con el efecto de recencia observado como un fenómeno normal asociado al aprendizaje episódico.

Los pacientes con lobectomías frontales tienen dificultades para juzgar la recencia entre dos ítems a pesar de rendir normalmente en reconocimiento. Un patrón inverso muestran los pacientes con lobectomía temporal unilateral. (Milner et al., 1991; Milner, 1971; Petrides, 1989; McAndrews & Milner, 1991). En estos trabajos Milner encontró que los pacientes con lesiones frontales izquierdas tenían rendimientos deficitarios sólo en tareas de juicio de recencia verbal (palabras de fácil representación) mientras que los pacientes con lesiones frontales derechas mostraron severas fallas en juicio de recencia con material no verbal (diseños) y también con material verbal.

También Tendolkar & Rugg (1998) demostraron en un estudio electroencefalográfico, que los juicios de recencia dependen de procesos que corresponden a una activación frontal bilateral, lo que no se observa en tareas de reconocimiento.

### C. FUNCIONES EJECUTIVAS Y ENVEJECIMIENTO

Una posibilidad que se ha venido planteando en los últimos años en las investigaciones sobre el deterioro cognitivo asociado a la edad, es que este deterioro se explique por una menor eficiencia del funcionamiento de los lóbulos frontales (West, 1996; Daigneault et al., 1992). Sin embargo los resultados son aún poco consistentes, y algunos autores abogan por la falta de evidencias suficientes como para asociar disfunción frontal a envejecimiento (Boone, et al., 1990; Boone, 1999).

La hipótesis de una afectación frontal asociada a la edad no resulta extraña si consideramos las evidencias que muestran que varios aspectos de la memoria dependientes de la función frontal se ven afectados con la edad: working memory, (Ritchie, 1996; Boone, 1990), la organización temporal de la memoria (McCormack, 1982; Parkin, 1995), monitoreo de la fuente (Parkin, 1999) y los procesos de recuperación que requieren esfuerzo para autogenerar una guía interior de desempeño, tales como un peor desempeño en tareas de libre evocación (Petersen et al., 1992). También otras habilidades, componentes claves de las funciones ejecutivas y demostradamente afectadas por lesiones frontales, se han encontrado asociadas a la edad. Es el caso del control inhibitorio de las interferencias (MacLeod et al., 1991; Cohn et al., 1984), la capacidad para distinguir información relevante de irrelevante y para proceder sistemáticamente hacia la solución de un problema (Salthouse, 1982), el aprendizaje asociativo condicional (Fisk & Warr, 1998), la flexibilidad cognoscitiva (Haaland et al., 1987) y las capacidades organizativas (Salthouse, 1982). Sobre la fluidez verbal, una tarea demostradamente dependiente de los lóbulos frontales (Janowsky, Shimamura et al., 1989), varios autores han encontrado diferencias asociadas a la edad (Howieson et al., 1993; Frith et al., 1991), pero otros, como Benton Eslinger y Damasio (1981; cit en Moscovitch & Winocur, 1995) no las encuentran.

Por otro lado, una serie de investigadores han insistido en que habría una relación en particular entre los déficit de memoria asociados a la edad y la disfunción ejecutiva (Hallikainen, 1998; Moscovitch y Winocour, 1989; Hänninen, 1997; Yener y Zaffos, 1999), pero otros han replicado que el déficit de memoria dependen de otros factores (Fleishman, 1994; Luszcz y Bryan 1999).

Los estudios que muestran que el nivel de desempeño ejecutivo se asocia a los problemas de memoria en adultos mayores han utilizado muestras de sujetos considerados “normales” porque no presentaban demencia, pero sin distinguir en sus muestras de “normales” a aquellos que están en fases tempranas, subclínicas de demencia. Esta distinción es importante, puesto que hoy sabemos que un grupo de los adultos mayores sin demencia (Demencia Cuestionable con TBS  $\geq 1,5$ ) están ya cursando una fase subclínica de la EA, y en esta fase su rendimiento cognitivo, al menos en memoria, es claramente inferior al de los normales, y suelen presentar otros declinamientos cognitivos además de la memoria. De este modo, se está incurriendo en un error al concluir que la disfunción ejecutiva observada en tales muestras explica los problemas de memoria asociados simplemente a la edad, cuando podrían ser dos variables asociadas a una tercera variable (patología demenciante), que no se está considerando. De hecho, al no hacer esta distinción no se puede concluir respecto a los problemas cognitivos asociados simplemente a la edad, ya que no se está aislando una de las patologías cerebrales más prevalentes también asociada a la edad, como es la Enfermedad de Alzheimer. Este hecho puede estar contribuyendo a la falta de consistencia de los resultados.

Por otro lado, hay estudios, como el de Flicker (1991) o el de Ritchie et al. (1996), que sí consideran los niveles de declive cognitivo asociado a la edad como una entidad diferenciada; pero estos estudios no han estudiado las funciones frontales en particular, sino que han investigado funciones tales como la velocidad psicomotora, la memoria, el lenguaje, y las habilidades visoespaciales.

Uno de los pocos estudios dedicados a las funciones ejecutivas en personas de edad, que utilizó criterios estandarizados para identificar déficits de memoria asociados a la edad es el de la unidad de Gerontología de la Universidad de Kuopio (Hänninen et al., 1997; Hallikainen, 1998). Estos investigadores encuentran un rendimiento ejecutivo deficitario en los sujetos con alteraciones de memoria asociadas a la edad (AAMI); sin embargo, dentro de la categoría AAMI se incluyen normalmente tanto sujetos con problemas de memoria característicos de fases subclínicas de EA como sujetos con problemas de memoria simplemente asociados a la edad (Bartrés-Faz & Junqué, 1999).

Por tanto, la idea de que un declive de las funciones ejecutivas puede estar a la base de los problemas de memoria asociados a la edad sigue siendo hoy un tema no resuelto (Parkin, 1999; Luszcz & Bryan, 1999).

Considerando estos antecedentes, se propone la hipótesis de que la disfunción ejecutiva caracterizaría a la población de adultos mayores con Demencia Cuestionable que tienen un riesgo aumentado de demenciarse.

Por otra parte, estudios como el de Wecker et al. (2000), han destacado la necesidad de distinguir distintas funciones frontales al estudiar el efecto de la edad, dado que al comparar personas mayores y jóvenes encontraron diferencias en algunas funciones frontales pero no en otras. Esto es esperable considerando la diversidad de áreas corticales y redes cerebrales sobre las cuales los lóbulos prefrontales ejercen su función de control ejecutivo, y la variedad de componentes neuropsicológicos que pueden participar en una tarea determinada. Por este motivo, en este estudio interesará también determinar qué tipo de desempeños ejecutivos permiten diferenciar a los normales del subgrupo de adultos mayores que están en una fase subclínica de la EA y tienen un riesgo elevado de demencia (DC con TBS  $\geq 1,5$ ) y qué tipo de desempeño ejecutivo diferencia a los adultos mayores con quejas o dificultades de memoria más leves y que no representan un riesgo tan elevado de demencia (DC con TBS  $< 1,5$ ) de los normales.

### **III METODOLOGÍA**

## A.

## OBJETIVOS

Este estudio tiene tres objetivos principales:

- 1) Determinar si en la Demencia Cuestionable (CDR = 0.5) las funciones ejecutivas están significativamente disminuidas en comparación al envejecimiento normal (CDR = 0.0)
- 2) Caracterizar los patrones de disminución del desempeño ejecutivo de los distintos subgrupos de Demencia Cuestionable (DC TBS < 1.5 y DC TBS  $\geq$  1.5).
- 3) Establecer la capacidad discriminadora del conjunto de medidas ejecutivas, comparado con otras medidas cognitivas distintas de la memoria, para identificar al grupo con mayores indicadores de riesgo de EA (TBS  $\geq$  1.5).

### Objetivos Específicos:

Objetivo 1 : Determinar si el nivel de desempeño en una serie de tareas ejecutivas permite distinguir al grupo DC del grupo “Normal” (CDR 0.5 vs. 0.0)

Objetivo 2 : Determinar si el nivel de desempeño en una serie de tareas ejecutivas permite distinguir a los normales del subgrupo DC con menores indicadores de riesgo de progresión (CDR 0.0 vs. CDR 0.5 TBS < 1.5) y establecer qué medidas ejecutivas son las que contribuyen a esta discriminación.

Objetivo 3 : Determinar si el nivel de desempeño en un conjunto de tareas ejecutivas permite distinguir a aquellos del grupo DC con mayor riesgo de progresión a EA de los normales (CDR 0.0 vs. CDR 0.5 TBS  $\geq$  1.5), y establecer qué medidas ejecutivas son las que contribuyen a esta discriminación.

Objetivo 4 : Determinar si el subgrupo con mayores indicadores de riesgo de EA (DC TBS  $\geq$  1.5) presenta una disfunción ejecutiva con respecto a los normales, definida como un nivel de rendimiento significativamente disminuido con respecto al grupo normal en la mayoría de las tareas ejecutivas, y un desempeño correspondiente a 1,5 SD bajo la media de los normales, en más de una de las medidas ejecutivas.

Objetivo 5 : Establecer la capacidad discriminadora del conjunto de medidas ejecutivas para diferenciar al subgrupo DC de mayor riesgo de los normales (CDR 0.0 vs CDR 0.5 TBS  $\geq$  1.5).

Objetivo 6 : Determinar si el desempeño en tareas ejecutivas tiene mayor poder discriminante del grupo DC de mayor riesgo (CDR 0.5 TBS  $\geq$  1.5) que otros dominios cognitivos, distintos de la memoria.



## B. HIPÓTESIS

Tres hipótesis de trabajo orientan esta investigación:

1) El desempeño en tareas que evalúan funciones ejecutivas podría contribuir significativamente a la discriminación de los sujetos DC (CDR = 0.5) de los normales (CDR = 0.0). Esta predicción está basada en estudios de neuroimagen, neuropatológicos y neuropsicológicos realizados en individuos en riesgo.

2) Asociado a mayor riesgo de progresión a EA se esperaría una mayor cantidad de rendimientos ejecutivos disminuidos y en un mayor grado. Por lo tanto, se espera que el subgrupo DC de mayor riesgo de progresión a EA (CDR = 0.5, TBS  $\geq$  1.5) presente una disfunción ejecutiva y no así el subgrupo DC de menor riesgo de progresión a EA (CDR = 0.5, TBS < 1.5). (Se considerará presente una disfunción ejecutiva cuando el nivel de rendimiento del grupo esté significativamente disminuido con respecto al grupo normal en la mayoría de las tareas ejecutivas aplicadas, y cuando en más de una de estas tareas su desempeño corresponda a 1,5 SD bajo el promedio normal)

Esta predicción está basada en las evidencias de un mayor riesgo de progresión a EA en los casos de DC con más alteraciones funcionales (TBS  $\geq$  1.5), y en los antecedentes de disfunción ejecutiva en EA leve.

3) El nivel de desempeño en tareas ejecutivas discriminaría mejor que otras tareas cognitivas (distintas de la memoria), al grupo con mayor riesgo de progresión a EA (CDR = 0.5, TBS  $\geq$  1.5) de los normales (CDR = 0.0).

## C. DISEÑO

Este estudio es de tipo correlacional, cuasi-experimental, con grupo control, y transversal.

El carácter no probabilístico de la muestra impone importantes limitaciones a la generalización de los resultados, no obstante son inevitables en un estudio clínico. Su mismo carácter clínico determina la imposibilidad de asignar aleatoriamente los sujetos a los grupos, sin embargo se ha considerado en el diseño la observación de la variable en un grupo control, lo que determina el carácter cuasi-experimental del estudio.

El comportamiento de las variables se ha establecido a través de comparaciones de medidas obtenidas en un corte temporal, por lo que el estudio se enmarca dentro de un diseño transversal.

## D. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA Y EL UNIVERSO

Este estudio está dirigido a la población de adultos mayores de 60 años, no dementes, sin alteraciones neurológicas ni psiquiátricas y con un estado de salud física preservado (ver criterios de exclusión); con una escolaridad mínima de 6º básico y que habiten en zonas urbanas.

La muestra total estará constituida por 104 sujetos voluntarios que forman parte de la muestra de un estudio longitudinal de 3 años, que investiga el poder predictivo para la enfermedad de Alzheimer de tres marcadores biológicos<sup>16</sup>. Los sujetos fueron reclutados a través de medios de difusión. La muestra, por lo tanto, es no probabilística o accidental.

Las variables de muestreo o criterios de restricción aplicados a la muestra, que determinaron los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

### Criterios de inclusión para participar en el estudio (toda la muestra):

- a) personas mayores de 60 años
- b) con mínimo 6 años de escolaridad
- c) con examen neurológico normal
- d) con un status cognitivo general normal (puntaje  $\geq 24$  en el Mini Mental State Examination)
- e) sin depresión (Escala de Depresión de la entrevista semiestructurada del CDR  $\leq 5$ )
- f) Adecuada acuidad visual y auditiva para permitir el examen neuropsicológico
- g) Test de función tiroidea, vitamina B12 y RPR sin anormalidades significativas
- h) Tener un acompañante que lo conozca bien, lo vea regularmente, y esté dispuesto a participar en el estudio

### Criterios de exclusión del estudio (para toda la muestra):

- i) Demencia de acuerdo a los criterios del DSM-IV

---

<sup>16</sup> Proyecto Fondecyt n°1010191: “Estudio Longitudinal de tau, A $\beta$  (1-42) y genotipo Apo-E4 como marcadores diagnósticos en pacientes con Demencia Cuestionable y Enfermedad de Alzheimer”. Investigador Responsable: Dr. Manuel Lavados. Patrocinado por el Departamento de Ciencias Neurológicas de la Facultad de Medicina y el Departamento de Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile.

- j) cualquier enfermedad neurológica significativa tal como Enfermedad de Parkinson, Demencia Multinfarto, Enfermedad de Huntington, Tumor cerebral, Parálisis Supranuclear Progresiva, Hidrocefalo Normotensivo, Desórdenes Convulsivos, Hematoma Subdural, Esclerosis Múltiple o Historia de Traumatismo Encéfalo Craneano seguido de efectos neurológicos persistentes o de anomalías estructurales cerebrales
- k) Enfermedades sistémicas significativas o condiciones médicas inestables: historia de cáncer dentro de los últimos 5 años (cáncer de piel no metastásico es aceptable), historia de infarto al miocardio dentro del último año o una enfermedad cardiovascular severa o inestable que incluya angina o insuficiencia cardíaca congestiva con síntomas en reposo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma descompensada, Diabetes (controlada o no), Hipertensión: antecedentes crisis hipertensiva (170/120) o uso de más de dos medicamentos para controlar la presión (Enalapril, Hidroclorotiazida, Propanolol, Nifedipino) o antecedentes de encefalopatía hipertensiva, Historia de Cirrosis alcohólica
- l) Depresión Mayor u otro desorden psiquiátrico mayor dentro de los últimos 2 años
- m) Historia de Esquizofrenia según el DSM-IV
- n) Síntomas psicóticos, agitación o problemas conductuales en los últimos 3 meses
- o) Abuso o dependencia de alcohol o drogas en los últimos 2 años (DSM-IV)
- p) Medicamentos: betabloqueadores (narcóticos: Metildopa y clonidina –Propanolol-), neurolépticos dentro de las 4 semanas previas al screening, cambio en la dosis de benzodiazepinas de acción prolongada (Diazepam, Bromazepam) o barbitúricos (Fenobarbital, Butalbital) dentro de las 4 semanas previas al estudio, ansiolíticos de acción corta (Robotril, Alprazolam, Lorazepam) o hipnóticos sedantes más frecuentes de dos veces por semana dentro de las 4 semanas. (Ningún agente sedante debe ser usado 72 hrs. antes del “screening”), iniciación o cambio en la dosis de un antidepresivo carente de efectos colinérgicos significativos (Fluoxetina, Paroxetina, Certralina, Venlafaxina, Cipramin) dentro de las 4 semanas previas al screening. Se acepta el uso de antidepresivos sin efectos colinérgicos en dosis estables desde al menos 4 semanas previas al estudio, medicación con efectos colinérgicos o anticolinérgicos dentro de los 4 semanas previas al estudio (Imipramina, Amitriptilina, Piridostigmina), uso de corticoides sistémicos dentro de 3 meses previos al screening, uso de anticonvulsivantes: Fenitoina, Fenobarbital, Carbamazepina dentro de los 3 meses previos al screening, uso de anticoagulación oral en las 4 semanas previas al estudio,

uso de Tacrina, Donepezil o Rivastigmina. Se acepta utilización de GinkgoBiloba y terapia de reemplazo de estrógenos

Criterios de Inclusión a los grupos:

Para la comprobación de las hipótesis nº1, la muestra fue dividida en dos grupos:

- a) Demencia Cuestionable (CDR = 0.5) (n = 70)
- b) Normales (CDR = 0.0) (n = 34).

Para la comprobación de la hipótesis nº2, la muestra fue dividida en tres grupos:

- a) Demencia Cuestionable de alto riesgo (CDR = 0.5, TBS  $\geq$  1.5) (n = 34)
- b) Demencia Cuestionable de menor riesgo (CDR = 0.5, TBS  $\geq$  1.5) (n = 36)
- c) Normales (CDR = 0.0) (n = 34)

Para la comprobación de la hipótesis nº3, la muestra fue dividida en dos grupos:

- a) Demencia Cuestionable de alto riesgo (CDR = 0.5, TBS  $\geq$  1.5) (n = 34)
- b) Normales (CDR = 0.0) (n = 34)

Se realizó el análisis estadístico correspondiente para asegurar que los grupos no se diferenciaron significativamente por edad ni nivel educacional.

Los criterios de selección para los grupos fueron los siguientes:

- Demencia Cuestionable:

- a) Quejas o dificultades en cualquier función cognitiva reportada por el propio paciente, un familiar o el médico
- b) CDR = 0.5

- Normales:

- a) CDR = 0.0

## E. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### E.1) Funciones Ejecutivas:

La variable dependiente que constituye el foco de atención de esta investigación son las funciones ejecutivas, que se definen operacionalmente para efectos de este trabajo como un conjunto de habilidades observadas a partir de las siguientes medidas: (Ver abajo descripción de cada una en “Instrumentos”)

- Puntaje Tarea Experimental de Memoria Prospectiva: Completamente incorrecto = 0; Parcialmente correcto = 2 (entrega el papel en el momento indicado o en el lugar indicado); Completamente correcto = 4 (entrega el papel de acuerdo a las instrucciones –momento y lugar indicados-)
- Tiempo Trail Making Test B (TMT B): Segundos que demora el sujeto en completar el test (Ver Anexo n° 2)
- N° Errores Trail Making Test B (TMT B): cantidad de errores de ejecución de la secuencia (Ver Anexo n°2)
- Puntaje Tarea Fluidez Fonológica: Número de palabras producidas en 60 segundos con la letra “m”.
- Perseveraciones Tarea de Fluidez Fonológica: Número de veces en que se repite una palabra previamente producida durante la tarea.
- Errores IF-SOPT: Número de errores producidos en la completación de la Tarea de Imágenes Figurativas(Self Ordered-Pointing Test)
- Errores IA-SOPT: Número de errores producidos en la completación de la Tarea de Imágenes Abstractas (Self Ordered-Pointing Test)
- Errores PF-SOPT: Número de errores producidos en la completación de la Tarea de Palabras Figurativas(Self Ordered-Pointing Test)
- Errores PA-SOPT: Número de errores producidos en la completación de la Tarea de Palabras Abstractas (Self Ordered-Pointing Test)
- Errores Total-SOPT: Sumatoria del número de errores producidos en la completación del total del test (Self Ordered-Pointing Test)
- Perseveraciones Total-SOPT: Sumatoria del número de veces en que repite consecutivamente la misma figura o palabra a lo largo del total del test (Self Ordered-Pointing Test)

- Puntaje subtest Secuenciación de Letras y Números (LN-S): Número de ensayos correctamente respondidos. (Ver subtest en Anexo n°3)
- Puntaje Tarea Experimental de Monitoreo Semántico: Diferencia entre puntaje correcto y estimación del sujeto, en cualquiera de los dos sentidos (sobre o subestimación) (Una lista de los estímulos aparece en Anexo n° 7)
- Puntaje Tarea Experimental Juicio de Recencia: Sumatoria de juicios de recencia correctos entre dos ítems que se presentan
- Tiempo L3 Stroop: cantidad de segundos que el sujeto demora en completar la lectura de la hoja de Interferencia del Test de Stroop (ver hoja de interferencia en Anexo n°4))
- Errores L3 Stroop: cantidad de errores cometidos al leer la hoja de interferencia del Test de Stroop. Se consideran tanto errores autocorregidos como errores corregidos por el examinador
- Número de categorías logradas en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
- Perseveraciones WCST: Cantidad de perseveraciones cometidas en el WCST
- Errores WCST: cantidad de errores totales cometidos en el WCST. Se consideran tanto errores perseverativos como no perseverativos
- Errores perseverativos WCST: cantidad de errores perseverativos cometidos en el WCST.
- Puntaje Tarea Experimental de Memoria del Orden Temporal: Sumatoria de los errores. Se considera error cuando lugar asignado por el sujeto a la palabra dentro de la lista no corresponde al lugar de presentación de la palabra dentro de la lista. (Ver hoja de respuesta de esta tarea en Anexo n° 5).
- Puntaje Diferencia Relativa Orden Temporal (DRMOT): Sumatoria de las diferencias entre el lugar que el sujeto asignó a cada palabra en la lista y el lugar correcto de presentación de la palabra dentro de la lista. (Ver ejemplo en el Anexo n° 6, y hoja de respuesta de esta tarea en el Anexo n°5).

## E.2) Memoria:

La variable memoria se define operacionalmente en este estudio como la capacidad de retención de material verbal presentado como una lista de palabras a ser evocadas libremente. Concretamente se utilizará la evocación del listado de palabras del CERAD como medida de memoria episódica verbal.

### E. 3) Otros dominios cognitivos:

Se consideran los siguientes dominios cognitivos para la comparación del poder discriminante de las funciones ejecutivas:

#### E.2.1) Habilidades visoconstructivas:

Las habilidades visoconstructivas pueden definirse como la capacidad para reproducir modelos bi o tridimensionales. Es una capacidad compleja, que requiere tanto el procesamiento de las características visoperceptivas (forma, color, profundidad, etc) como visoespaciales de los estímulos (ubicación en el espacio, relación ángulos-lados, rotación mental, etc) (Strub & Black, 1997).

Operacionalmente definiremos en este trabajo estas funciones a través de las siguientes 3 medidas:

- puntaje Copia de la Figura Compleja de Rey (ver Anexo n° 8)
- puntaje subtest de Cubos de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos
- puntaje subtest de Ensamblaje de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos

#### E.2.2) Lenguaje:

Dentro del conjunto de habilidades verbales que permiten la comunicación, se define en este trabajo operacionalmente como lenguaje habilidades de fluidez verbal y vocabulario, por ser una de las primeras en verse afectadas en la Enfermedad de Alzheimer.

Así, esta variable estará representada por el rendimiento obtenido por el sujeto en las siguientes medidas:

- puntaje Test de Nominación de Boston Abreviado
- puntaje subtest de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos
- puntaje Fluidez Verbal Categorical

#### E.2.3) Atención:

En general la atención es concebida como la capacidad del organismo de recibir los estímulos y comenzar a procesar la excitación entrante (sea externa o interna) (Lezak, 1995 pp.39). Más precisamente, Gazzaniga y cols. (2002, pp.247) la definen como un mecanismo cognitivo cerebral que le permite al organismo procesar inputs, pensamientos o acciones relevantes mientras ignora los irrelevantes o distractores.



En este estudio consideramos las siguientes medidas tradicionalmente utilizadas para evaluar atención:

- N° de errores Trail Making Test A (ver Anexo n° 9)
- Puntaje Completación de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos
- Puntaje Dígitos directos de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos

#### E.2.4) Cálculo:

Se refiere a la competencia en el manejo de conceptos matemáticos abstractos. Es una habilidad compleja, que incluye primero la habilidad para comprender los elementos del cálculo (números y signos aritméticos básicos), segundo la capacidad de utilizarlos para resolver los problemas propuestos, ya sea mentalmente o por escrito, y tercero la capacidad de evocar el número o frase correcta para dar una respuesta (McCarthy & Warrington, 1990). En este estudio se considerará como medida de esta variable el rendimiento de los sujetos en el subtest de Aritmética del WAIS.

- Puntaje Aritmética de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos

#### E.2.5) Velocidad coordinación visomotora:

Más que una función cognitiva más, la velocidad visomotora es una medida que siempre se considera en las evaluaciones neuropsicológicas, ya que es un indicador de la velocidad de procesamiento de la información, de la velocidad psicomotora y/o de la atención (Lezak, 1995).

Tres medidas clásicas de velocidad visomotora y que se consideran en este estudio son:

- tiempo Trail Making Test A (ver Anexo n° 9)
- Puntaje subtest de Símbolos de la Escala de Inteligencia de Wechsler adultos

## F. INSTRUMENTOS

Se utilizarán los siguientes instrumentos de medición:

### 1) Test de Stroop: (Ver Hoja de Interferencia en Anexo nº 4)

Este test fue creado por Stroop (1935), y posteriormente se han desarrollado una serie de versiones, de las cuales la de más amplia aceptación y utilización es la de Golden (1999), que ha sido estandarizada para la población española (Stuss et al., 2001), y que fue la que se utilizó en este estudio. Dado que para la comparación entre los grupos se utilizaron los puntajes brutos, no se utilizaron las tablas de transformación de la estandarización española. Además se modificó la versión de Golden en un formato más grande para que pueda ser fácilmente visualizable para personas mayores, evitando así los efectos de problemas de agudeza visual. El test de Stroop consiste en 3 hojas con 5 columnas impresas en cada una de ellas. La primera hoja tiene impresas series de cuatro letras “x” seguidas y cada serie está impresa en tinta de color rojo, verde o azul. La tarea del sujeto en esta primera parte es mencionar el color de la tinta con que están impresas las “x” lo más rápido que pueda. La segunda hoja contiene nombres de colores (“rojo”, “verde” y “azul”) impresas en tinta negra. La tarea del sujeto en esta segunda parte es leer estas palabras en voz alta lo más rápido que pueda. Finalmente, la tercera hoja, la hoja de “interferencia”, contiene las palabras “rojo”, “azul” y “verde” impresas en tinta de colores rojo, azul y verde, pero de manera inconsistente (ej: la palabra “rojo” impresa en tinta azul). La tarea del sujeto es mencionar el color de la tinta y no lo que la palabra dice (ej: ante la palabra “rojo” impresa en tinta azul, el sujeto debe decir “azul”). Stroop descubrió que los sujetos normales se demoraban lo mismo en leer nombres de colores escritos con tinta negra que en leer nombres de colores escritos en tinta de distintos colores; y en cambio al pedirles que nombraran el color de la tinta de nombres de colores que no corresponden al color de la tinta con que están impresos, se demoran significativamente más. Esta disminución en la velocidad en nominación de colores cuando la lectura es incongruente se denomina “Efecto de Interferencia Stroop”. El tiempo en leer la tercera hoja, y la cantidad de errores que se cometen se consideran una medida de atención selectiva y capacidad de controlar interferencias, inhibiendo respuestas preponderantes (en este caso la lectura). Este test ha demostrado tener una fiabilidad muy consistente en las diversas versiones existentes, con índices que fluctúan entre 0,71 y 0,91 (Golden, 1999).

## 2) Tarea de Señalamiento Auto-ordenado de Petrides (SOPT):

Se trata de una versión computarizada de la tarea de memoria de trabajo “Self Ordered Pointing Task” desarrollada y estudiada por Petrides (1982). Se utilizaron las instrucciones y procedimientos de corrección recomendados por el autor. Esta tarea consiste en que el sujeto vaya señalando, de a uno por vez, un ítem de un conjunto de ítems que se presentan en la pantalla, hasta que los haya señalado todos. Cada vez que señala un ítem, cambia la ordenación de los ítems en la pantalla. Evalúa memoria de trabajo, ya que requiere por parte del sujeto capacidad de organizar la información, mantener un registro y monitoreo de los ítems ya marcados, y deducir cuál es la respuesta faltante. La tarea se presenta en 4 formatos diferentes: imágenes figurativas, imágenes abstractas, palabras concretas y palabras abstractas. Hay conjuntos de 6, 8, 10 y 12 estímulos por vez en cada uno de estos formatos, y cada serie de estímulos se repite 3 veces. Se contabilizan los errores, entendiendo por tal la cantidad de veces que el sujeto señala repetidamente un ítem dentro de una secuencia; y se contabilizan también las perseveraciones, entendiendo por tal la cantidad de veces que el sujeto muestra consecutivamente un mismo ítem dentro de una secuencia. No hay datos de la confiabilidad de este instrumento, pero algunos estudios respecto a su validez demuestran que el desempeño en este test correlaciona con otros test frontales como el WCST, el Stroop, los Laberintos de Porteus (Daigneault et al., 1992). También ha sido validado como test sensible a la actividad de las estructuras cerebrales prefrontales en estudios de pacientes con lesiones cerebrales (Petrides y Milner, 1982), y en estudios de sujetos sanos utilizando técnicas de neuroimagen (Petrides et al., 1993<sup>a</sup>; 1995c; 2000a; Curtis et al., 2000).

## 3) Wisconsin Card Sorting Test (WCST):

Este test evalúa la flexibilidad del sujeto para desarrollar, mantener y cambiar de estrategias cognitivas en respuesta a contingencias externas cambiantes. Es considerada una medida de función ejecutiva (Heaton et al., 1997), en la medida que requiere estrategias de planificación, autogeneración de hipótesis de trabajo, búsqueda organizada de información, consideración del feedback ambiental para monitorear la propia conducta en post del logro de un objetivo, y habilidad para modular las respuestas impulsivas o inhibir respuestas preponderantes.

La prueba consiste en cuatro tarjetas clave (la primera con un triángulo rojo, la segunda con dos estrellas verdes, la tercera con tres cruces amarillas, y la cuarta con cuatro círculos azules) (ver figura n° 1). Estas tarjetas clave se colocan frente al sujeto y se le entregan además dos paquetes con

64 tarjetas de respuesta en cada uno, que son similares a las tarjetas claves y van variando en distintas variaciones de forma, color y número de elementos. Se le pide al sujeto que vaya emparejando cada una de las tarjetas de respuesta con una de las tarjetas claves, y cada vez se le retroalimenta con las palabras “correcto” o “incorrecto”, de acuerdo a si su elección coincidió con los criterios de clasificación del examinador, el cual tiene un determinado orden (color, forma, número), y además requiere de 10 aciertos consecutivos por parte del sujeto para cambiar de categoría de clasificación.

El examinador cambia el criterio de clasificación, sin avisar al sujeto, una vez que se hayan cumplido los 10 aciertos consecutivos. Se contabilizan el número de categorías logradas por el sujeto, los errores perseverativos y totales, las respuestas perseverativas, los fallos en el mantenimiento de la actitud (cantidad de veces que el sujeto falla después de haber dado 5 o más respuestas consecutivas correctas).

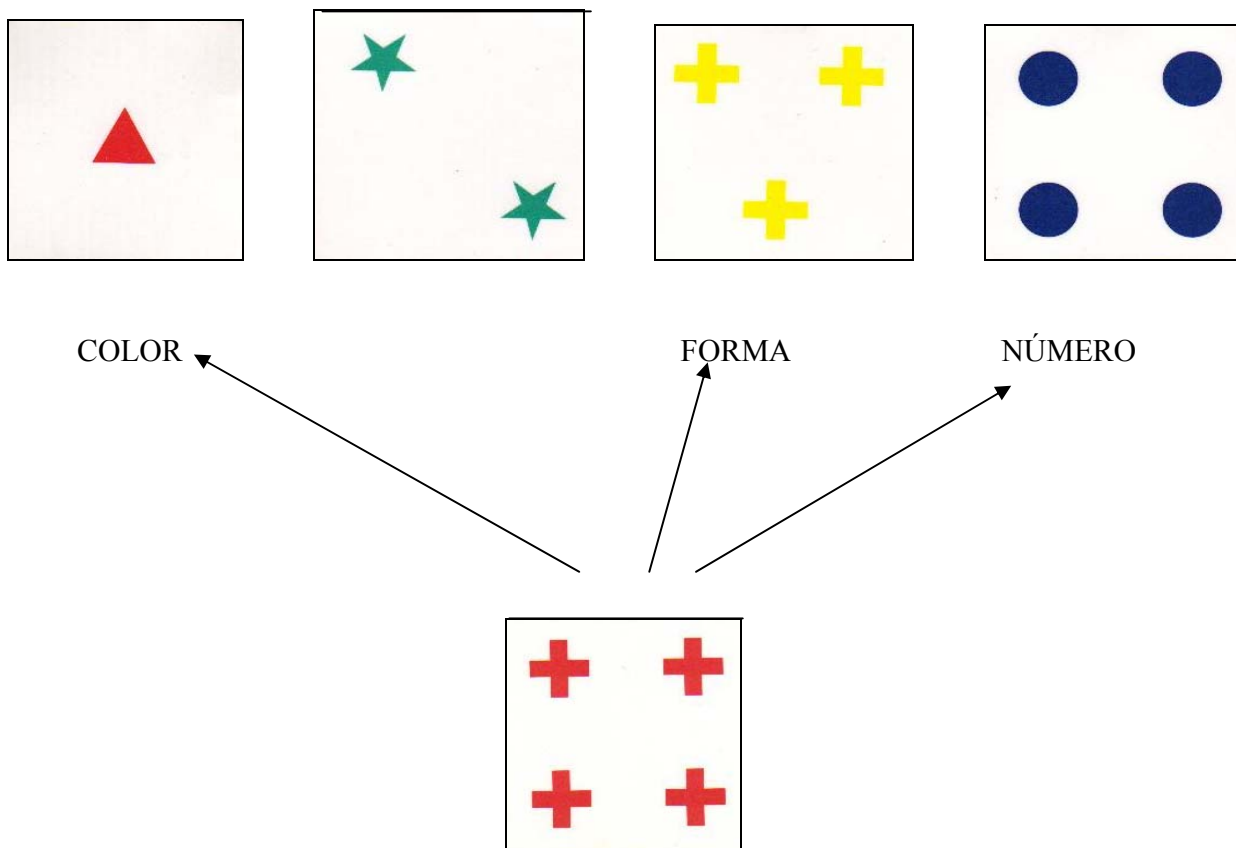


Figura 1: Test de Wisconsin

Arriba las 4 tarjetas claves y abajo a la derecha un ejemplo de 3 tarjetas estímulo

Para la corrección se utilizó un software desarrollado por la Psychological Corporation, que otorga acceso a una corrección computacional de los protocolos. Para la administración se utilizan los procedimientos recomendados por Heaton (1997), que son los de uso más extendido. Esta prueba ha demostrado tener una excelente confiabilidad inter-evaluadores en varios estudios con pacientes adultos, con índices que fluctúan entre  $r = 0,88$  y  $0,93$  para respuestas perseverativas,  $r = 0,92$  y  $0,97$  para errores perseverativos, y  $r = 0,88$  y  $0,83$  para errores no perseverativos (Heaton et al., 1997). Respecto a los estudios de validez, una serie de estudios han confirmado la sensibilidad de este test para detectar daño frontal (Milner, 1963; Janowsky et al., 1989; Stuss et al., 1983; Heaton et al., 1997).

#### 4) Trail Making Test, Forma B: (Ver test en Anexo nº 2)

Evalúa funciones atencionales requeridas para el cambio de foco atencional y la secuenciación de conductas visomotoras. El test consiste en unir con una línea una serie de números y letras que se presentan en una hoja (ver Anexo nº 2). Los elementos deben unirse intercalando entre dos números una letra (Ej: 1-A, 2-B), y además siguiendo con los números una secuencia creciente y con las letras una secuencia alfabética. Se dan instrucciones al examinado para que lo haga lo más rápido que pueda y sin levantar el lápiz del papel. Este test es parte de la batería de Halstead-Reitan, y fue administrado y corregido de acuerdo a los procedimientos habituales de aplicación. La confiabilidad interjueces reportada es de  $r = 0,90$ . Los estudios de confiabilidad test-retest encuentran índices que fluctúan entre  $r = 0,44$  y  $0,72$ , probablemente debido al efecto de la práctica en el desempeño, como lo ha hecho notar Lezak. Una demostración de esto es que los coeficientes test-retest en estudios en que se han cambiado los números y letras en el retest, arrojan coeficientes de  $0,80$  a  $0,92$  (Lezak, 1995; Alsworth, 2001; Spreen y Strauss, 1998). Los estudios de validez de este test indican que este es un instrumento altamente sensitivo a daño cerebral, especialmente difuso, asociado a diversas patologías.

#### 5) Tarea de Fluidez verbal fonológica:

En esta tarea autoiniciada o de fluidez espontánea, se pide al sujeto que en un minuto diga todas las palabras que pueda que empiecen con una determinada letra (“m” en este caso).

6) Tarea de Memoria de Orden Temporal: (Ver hoja de respuesta en Anexo nº5 y Ejemplo de puntuación en Anexo 6)

Esta es una tarea experimental que consiste en presentar al sujeto una lista de 10 palabras, impresas en tarjetas separadas por un lapso de 2 segundos cada una, con la instrucción de leerlas en voz alta y tratar de recordar el orden en que aparecen. Inmediatamente después de la presentación de la última palabra se presenta al sujeto una hoja con las 10 palabras ordenadas al azar y se le pide que indique el orden en que aparecieron en la lista. Cada respuesta se puntúa de dos formas:

- Puntaje Memoria del Orden Temporal: Sumatoria de los errores. Se considera que una respuesta es errónea cuando el lugar asignado por el sujeto a la palabra dentro de la lista no corresponde al lugar de presentación de la palabra.
- Puntaje Diferencia Relativa Orden Temporal (DRMOT): Cada respuesta es puntuada como la diferencia entre el lugar que el sujeto asignó a la palabra dentro de la lista, y el lugar correcto de presentación de esa palabra (el lugar que efectivamente ocupa la palabra dentro de la lista). El puntaje total corresponde a la sumatoria de todas las diferencias así encontradas (ver ejemplo de puntuación en Anexo nº6).

7) Tarea de juicio de recencia:

Esta es una tarea experimental creada y utilizada por Brenda Milner (1971) para comparar los efectos de lesiones frontales y temporales. Está dividida en dos secciones: reconocimiento y juicio de recencia, y la autora originalmente utilizó dos tipos de estímulos: verbales y no verbales. Considerando los hallazgos de este estudio comentados en marco teórico (indican que la tarea de recencia con material verbal permite discriminar a sujetos con lesiones frontales en cualquiera de los dos hemisferios, de sujetos con lesiones temporales), se incluye en la batería solo la evaluación del juicio de recencia de material verbal (palabras de fácil representación). Para este estudio se creó una versión computacional de la tarea que consiste en la presentación de pares de palabras. Cada par de palabras aparece en la pantalla y se le pide al sujeto que los lea en voz alta; una vez que los ha leído cambia la pantalla y aparece el siguiente par. Cada tanto (un número variable de pares de

palabras) aparece un par de palabras con un signo de interrogación que indica que el sujeto debe decidir cuál de los dos ítems vio más recientemente. Algunos ítems son de recencia y otros de reconocimiento. Catorce pares evalúan recencia (las dos palabras del par fueron presentadas) y otros 14 evalúan reconocimiento (una de las dos palabras del par no ha sido presentada anteriormente). Se contabilizó el puntaje total del juicio de recencia como la sumatoria de las palabras cuya recencia había sido correctamente asignada.

8) Tarea de memoria prospectiva:

Esta es una tarea experimental que consiste en pedirle al examinado, al inicio de la sesión de evaluación neuropsicológica, que le recuerde al examinador darle un papel con instrucciones antes de salir al descanso. Tanto si el examinado recuerda mencionarlo antes de salir como si no, el examinador después de decirle que es el momento del recreo, le entrega un papel con su nombre y le da instrucciones de entregarlo una vez que termine la evaluación y antes de irse del hospital, en una de las oficinas aledañas, colocando la hora en que finalizó la evaluación. Se otorga puntaje por recordar pedir el papel al examinador antes de salir a recreo, por entregarlo en la oficina correcta, y por entregarlo con la hora correcta al finalizar la evaluación. De este modo, el puntaje puede ir de 0 (Completamente incorrecto) a 4 (Completamente correcto = recordar pedir el papel al examinador al avisarle que debe salir a recreo + entregar el papel de acuerdo a las instrucciones –momento y lugar indicados-).

9) Selección del blanco semántico: (ver Lista de estímulos en Anexo n° 7)

Esta es una tarea experimental, que consiste en presentar al sujeto vía auditiva una lista de 35 palabras a una frecuencia de una por segundo, entre las cuales algunas pertenecen a una determinada categoría (animales peligrosos en este caso). La lista se presenta grabada en un cassett. En el Anexo n° 7, y con fines expositivos se presenta visualmente la lista de estímulos que componen esta tarea; en negrillas y subrayado aparecen los estímulos-blanco. El sujeto debe contabilizar, mientras escucha la lista, qué cantidad de palabras pertenecientes a la categoría requerida por el experimentador escuchó (en este caso, qué cantidad de “animales peligrosos”). La lista contiene 22 blancos y 13 distractores. El puntaje “Monitoreo Semántico” corresponde a la

diferencia entre la cantidad de blancos que el sujeto da como respuesta y la cantidad de blancos correctos de la lista.

Previo a la realización de la tarea misma, se realizó con cada sujeto una presentación de ensayo utilizando una lista de palabras más pequeña, para asegurarse que había comprendido las instrucciones y para que se familiarizara con la presentación a través de un casset de los estímulos, y con la velocidad de presentación de los mismos. Esta lista-ensayo contenía 12 palabras, entre las cuales debían identificar “muebles”; habían 6 blancos y 6 distractores altamente competitivos por proximidad semántica.

10) Subtest de Secuenciación de Letras y Números (L-NS) de la Escala de Memoria de Wechsler, versión III: (Ver subtest en Anexo nº 3).

Esta es una tarea que evalúa memoria de trabajo y que será aplicada y corregida de acuerdo a los procedimientos especificados en el Manual de la versión norteamericana de la Escala de Memoria de Wechsler – III, utilizando la forma adaptada y estandarizada en nuestro país por Concha et al., (2002). Estas normas consideran una puntuación de 0 – 1 punto para cada ensayo, y se aplica el siguiente criterio de suspensión: Después de 0 de los primeros tres ensayos de cualquier ítem. El puntaje total de la prueba corresponde al número de ensayos correctamente respondidos, y puede ir de 0 a 21.



## G. PROCEDIMIENTOS

Los 104 sujetos que conforman la muestra de esta tesis son parte de un proyecto de investigación de la Universidad de Chile denominado “Estudio Longitudinal de Tau, A $\beta$  (1-42) y del genotipo Apo-E4 como marcadores diagnósticos en pacientes con Demencia Cuestionable y con Enfermedad de Alzheimer.”<sup>17</sup>

La muestra fue seleccionada de un total de 700 adultos mayores residentes en el Área Metropolitana de Santiago de Chile reclutados a través de medios de comunicación masivos. Los avisos de prensa se publicaron en los principales medios de comunicación, e invitaban a los interesados en participar como voluntarios de un estudio de la Universidad de Chile, gratuito, acerca de los cambios de memoria asociados a la edad y a la demencia tipo Alzheimer. Todos los sujetos seleccionados para participar en el estudio firmaron un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión requerían edad  $\geq 60$  años, tener un acompañante dispuesto a participar, tener mínimo 6 años de escolaridad, estar libres de enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas que a juicio del clínico pudieran afectar la cognición, no tener demencia ni antecedentes de abuso de alcohol o drogas y no estar consumiendo betabloqueadores, neurolepticos, ni haber hecho un cambio de dosis en el consumo de benzodiazepinas de acción prolongada o antidepresivos en las 4 semanas previas al ingreso al estudio.

La primera instancia de selección de los participantes se realizó a través de un screening telefónico que permitió descartar sujetos que no calificaban por algún motivo evidente (alcoholismo, falta de acompañante, etc.), después de lo cual cada sujeto preseleccionado tuvo una entrevista de evaluación con el neurólogo para asegurar que se cumplían los demás criterios de inclusión. Esta entrevista consistía en la revisión más en profundidad de los criterios de inclusión y exclusión, la toma de una Historia Médica, Neurológica y Psiquiátrica, revisión del régimen de medicamentos, realización de un Examen Físico, Neurológico y Psiquiátrico completo y firma del consentimiento

---

<sup>17</sup> Este estudio fue dirigido por el Dr. Manuel Lavados, y se llevó a cabo con el financiamiento de Fondecyt (Proyecto n°1010191). Contó con el patrocinio del Departamento de Ciencias Neurológicas de la Facultad de Medicina y el Laboratorio de Biología Celular y Molecular del Departamento de Biología, Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de esta misma Universidad.

informado. También en esta oportunidad se le entregaba a quienes calificaban la hora para la entrevista CDR y la orden para realizarse los exámenes de laboratorio necesarios para descartar algunas alteraciones sistémicas que pueden afectar la cognición. En la Tabla n° 3 aparece un resumen de los procedimientos.

A través de esta primera entrevista se excluyeron los casos que, a criterio del neurólogo, presentaban demencia, o tenían causas médicas o neurológicas que pudieran afectar la cognición. También se excluyeron en esta fase del procedimiento sujetos que estaban recibiendo medicamentos explicitados en los criterios de exclusión, o no cumplían con alguno de los criterios de inclusión (ver apartado “D” de este capítulo).

Los sujetos que calificaron después de esta primera entrevista fueron citados con su acompañante a la entrevista de aplicación del CDR. En esta oportunidad un profesional del equipo especialmente entrenado en la aplicación y corrección de esta escala, asignaba el puntaje CDR y el puntaje TBS, a partir de los datos obtenidos utilizando la entrevista semiestructurada, adaptada y validada por la Dra. Daly (Daly et al., 2000) de la versión original del CDR (Hughes et al., 1982). Esta entrevista fue especialmente adaptada para detectar casos de Demencia Cuestionable, interrogando a personas sobre la presencia de déficit cognitivos leves que pudieran clasificarse dentro de esta categoría<sup>18</sup>.

En esta segunda visita del sujeto y acompañante, además de esta entrevista CDR, se aplicaban una serie de escalas, tanto al sujeto como al acompañante. Estas escalas permiten recabar información socio-demográfica del sujeto, de eventos remotos autobiográficos, sintomatología depresiva, ansiosa y psiquiátrica, ocupación actual y pasada y antecedentes mórbidos familiares. De este modo, había aquí una segunda oportunidad de detectar casos excluibles. Al finalizar esta segunda visita se entregaba la hora para la primera parte de la evaluación neuropsicológica.

---

<sup>18</sup> Antes de la aplicación a los sujetos que son muestra de esta tesis, el equipo de clínicos que aplicó posteriormente el CDR realizó una traducción y adaptación al español de la versión original (en inglés) de esta entrevista semi-estructurada, para lo cual realizaron un estudio piloto con 20 sujetos, que incluían personas con y sin quejas de memoria mayores de 60 años, y sus acompañantes. De esta primera aplicación se obtuvo, después de algunas modificaciones de redacción a las preguntas, la versión final de la entrevista semi-estructurada en español que se utilizó para clasificar a los sujetos como de la presente tesis. Esta versión final en español fue luego aplicada a 10 sujetos, cuya entrevista fue grabada y puntuada por 3 investigadores en forma independiente, obteniéndose un elevado coeficiente de confiabilidad para el puntaje total CDR ( $r^2= 0.90$ ).

**Tabla 3**

**Procedimientos Proyecto “Estudio Longitudinal de Tau, A $\beta$  (1-42) y genotipo Apo-E4 como marcadores diagnósticos en Demencia Cuestionable y Enfermedad de Alzheimer.”**

<b>Procedimiento</b>	<b>Fecha</b>	<b>Responsable</b>
Sreening Telefónico		Asistente
Historia Médica	1° Entrevista	Médico Neurólogo
Historia Médica Reciente		
Historia Neurológica y Psiquiátrica		
Medicamentos Actuales		
Signos Vitales		
Examen Físico y Neurológico		
Signos Extrapiramidales		
Entregar orden laboratorio		
Entregar hora entrevista CDR		
Firma Consentimiento Informado Participación estudio		
Punción Lumbar (cuando corresponda)		
Información Sociodemográfica	2° Entrevista	Médico Neurólogo Y Asistente
Evaluación Memoria pasada sujeto		
Escala Depresión sujeto		
Escala Ansiedad sujeto		
Evaluación Memoria Pasada Acompañante		
Ocupación		
Depresión Acompañante		
Síntomas Conductuales y Psquiat. Acompañante		
Puntaje Depresión Clínica		
Historia Familiar		
CDR Acompañante – Sujeto		
Resultado exámenes de Laboratorio		
Resumen Entrevista 1		
Entregar hora evaluación Neuropsi 1		
Resumen Entrevista 2		
Resumen Evaluación Clínica		
Evaluación Neuropsicológica Baseline 1	3° Entrevista	Psicóloga
Evaluación Neuropsicológica Baseline 2	4° Entrevista	Psicóloga
Reunión Diagnóstico Baseline		
Resultado Exámenes Neuroimagen		
Información al sujeto		

La asignación del puntaje total CDR (CDR) y de la suma de las categorías (TBS) obtenida a partir de la aplicación de la entrevista semi-estructurada CDR, permitió dividir a la muestra en los siguientes grupos:

- a) Dos grupos de acuerdo a su puntaje CDR: NC (CDR 0.0) vs. DC (CDR 0.5)
- b) Tres grupos de acuerdo a su puntaje TBS: NC (TBS = 0.0) vs. DC sin alto riesgo (CDR 0.5,  $TBS \leq 1,5$ ) vs. DC con alto riesgo (CDR 0.5,  $TBS \geq 1,5$ ).

La evaluación neuropsicológica estuvo dividida en dos partes, un día diferente cada una, y separadas por un tiempo máximo de 1 mes. Cada una de estas partes consistía en dos sesiones de 60 minutos aproximadamente cada una, separadas por un recreo de 30 minutos. La segunda parte de la evaluación neuropsicológica estuvo enteramente dedicada a la aplicación de la batería de pruebas ejecutivas que forman parte de esta tesis, que en total significó aproximadamente 1 ½ a 2 horas de aplicación de pruebas, con el mencionado recreo intermedio. En el apartado anterior de este capítulo (apartado “F Instrumentos”), se describe la batería de pruebas ejecutivas utilizada.

La batería de pruebas ejecutivas fue aplicada por una sola investigadora, autora de esta tesis, quien estaba “ciega” en el sentido que no conocía el grupo de pertenencia CDR de los sujetos, ni había tenido contacto previo con ellos. Tampoco quienes asignaron los puntajes CDR, que permitieron clasificar a los sujetos, tenían conocimiento de los resultados de las pruebas neuropsicológicas.

Las sesiones de evaluación neuropsicológica estuvieron destinadas estrictamente a la aplicación de pruebas<sup>19</sup>.

Una vez obtenidos todos los datos neuropsicológicos se digitaron estos datos, así como la categoría CDR y TBS en una planilla Excel y posteriormente se ingresaron a una base de datos del programa SPSS 10.0, a través del cual se realizaron los Análisis Estadísticos que se reportan en los resultados.

---

<sup>19</sup> El resto de la evaluación neuropsicológica no está incluida en esta tesis, pero consistió en la aplicación de los siguientes test neuropsicológicos: MiniMental de Folstein (MMSE), Escala de Inteligencia de Wechsler (WAIS), Fluidez Verbal Categorical, Test de Nominación de Boston Abreviado (15 ítems), Listado de Palabras de la Batería Neuropsicológica del CERAD, Praxias del CERAD, Copia de la Figura Compleja de Rey, Evocación de la Figura Compleja de Rey, subtest de Memoria Lógica de la Escala de Memoria de Wechsler y subtest Lista de Palabras de la Escala de Memoria de Wechsler.

## H. ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico de los datos se realizó a través del programa SPSS10.0, e incluyó los siguientes análisis (Álvarez, 1995):

1) ANOVA: Los datos de los rendimientos neuropsicológicos fueron analizados utilizando un análisis de varianza para conocer las diferencias entre los grupos, y contrastar de este modo si estas diferencias eran significativas. Se utilizó un  $\alpha = 0,01$  como nivel de significación, es decir, que existiría una probabilidad  $\leq 0.01$  de encontrar tales diferencias entre los grupos por azar.

Previo al análisis de varianza se comprobó que las varianzas de los grupos en cada una de las medidas fueran homogéneas; en los contados casos en que esto no ocurrió se homogeneizaron las varianzas previo al análisis.

Cuando los análisis de varianza incluyeron más de dos grupos, aquellas variables que se mostraron diferencias significativas fueron nuevamente analizadas a través de comparaciones pareadas entre los grupos utilizando el Coeficiente de Scheffé, que realiza ajustes para comparaciones por pares cuando hay grupos múltiples.

En el caso del sexo se realizó una comparación utilizando el test de chi-cuadrado.

2) Se compararon los rendimientos de los grupos para conocer qué grupos tenían rendimientos que estuvieran 1,5 desviaciones standard bajo la media de los normales.

3) Análisis por componente cognitivo subyacente: Con el fin de describir el tipo de disfunción ejecutiva observada, es necesario considerar los resultados combinados de distintas pruebas que evalúan una función y poder comparar los rendimientos de distintas pruebas. Para esto se transformaron los puntajes brutos de cada prueba a puntajes z, y una vez transformados se promediaron (para poder compararlos), agrupados de acuerdo a los siguientes componentes:

3.1 Memoria de trabajo:

- a) L-NS (WMS-III)
- b) SOPT

3.2 Flexibilidad ideosociativa:

- a) Errores WCST
- b) Fluidez verbal fonológica
- c) Tiempo TMT B

3.3. Control ejecutivo sobre los procesos atencionales y control de interferencias:

- a) Stroop
- b) Monitoreo del blanco semántico

3.4. Memoria prospectiva:

- a) Memoria prospectiva: tarea experimental

3.5. Memoria contextual:

- a) Juicio de recencia: tarea experimental
- b) Memoria Orden Temporal: tarea experimental

3.6. Tendencia al pensamiento perseverativo

- a) N° respuestas perseverativas WCST
- b) Errores perseverativos WCST
- c) N° respuestas perseverativas SOPT
- d) N° respuestas perseverativas en tarea de fluidez fonológica

3.7. Control ejecutivo sobre los procesos de memoria

- a) N° errores SOPT
- b) N° errores en Memoria de Orden Temporal
- c) N° aciertos Juicio de recencia
- d) Puntaje Memoria Prospectiva
- e) Puntaje subtest L-NS (WMS-III)

4) Análisis Discriminante (Método Enter): Posteriormente se realizó un análisis de función discriminante para comprobar el poder de la variable dependiente (funciones ejecutivas) para discriminar entre los grupos. Este análisis se realizó utilizando el método Enter, que permite evaluar la capacidad discriminatoria de todas las medidas ejecutivas juntas.

5) Análisis Discriminante (Por Pasos): En este tipo de análisis el modelo estadístico va seleccionando de a una las variables que más contribuyen al nivel de significancia de la función discriminante del conjunto de las pruebas neuropsicológicas para diferenciar entre los grupos (CDR 0.0 vs. 0.5 TBS  $\geq$  1.5).

## **IV RESULTADOS**



#### IV RESULTADOS

Las medidas neuropsicológicas y demográficas se analizaron a través de un análisis de varianza (ANOVA) que comparó el rendimiento de los dos grupos (NC vs. DC), considerándose significativa una probabilidad  $\leq 0,01$ .

Se comprobó que no existen diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, educación y sexo. En la Tabla n°4 se pueden observar los promedios de edad y educación de ambos grupos y sus respectivas desviaciones standard, así como los valores de la comparación de medias que muestra que no hay diferencias significativas. El promedio de edad total de la muestra en años fue de 71,4 (SD 5,6) y el promedio de años de educación es de 12,9 (SD 3,4).

Respecto a la distribución por sexo, si bien hay una cantidad mucho mayor de mujeres en ambos grupos, la prueba de chi-cuadrado indica que la variable sexo no está determinando la categorización en los grupos, y que ambas proporciones no difieren significativamente.

**Tabla 4**

**Distribución por Sexo, Media, Desviación Standard (SD) y nivel de significación (p) de las diferencias en Edad y Educación entre los grupos Normal y Demencia Cuestionable**

	Controles Normales N = 34		Demencia Cuestionable N = 70		P
	Media	SD	Media	SD	
<b>Edad</b>	70.9	(4.9)	71.5	(6.0)	0.546
<b>Escolaridad</b>	13.4	(3.4)	12.8	(3.3)	0.414
<b>Sexo</b>	26/8	(76/24%)	52/18	(74/26%)	0.809
<b>MMSE*</b>	28.9	(1.0)	27.6	(1.9)	0.010
<b>Memoria (Evocación CERAD)*</b>	7.2	(1.5)	<b>4.9</b>	(2.0)	0.000

(\*) Variables que muestran diferencias significativas entre los grupos ( $p \leq 0.01$ )

Destacados en rojo los rendimientos que están a 1,5 SD por debajo de la media normal

A pesar de que ambos grupos difieren significativamente por su desempeño en el MMSE, que es una medida de funcionamiento cognitivo global, es importante hacer notar que el promedio del grupo DC es de 27,6 puntos, rendimiento que indica un status cognitivo general mantenido dentro de lo normal.

En memoria existe una diferencia significativa entre ambos grupos, como cabría esperar, y el rendimiento del grupo DC corresponde a 1,5 SD bajo la media de rendimiento del grupo normal.

Respecto al desempeño ejecutivo, como puede observarse en la Tabla n° 5, quienes calificaron para la categoría “Demencia Cuestionable” (DC) tuvieron rendimientos significativamente peores que los controles en todas las tareas ejecutivas, con excepción del Trail Making Test B y las medidas de perseveración.

De acuerdo a estos resultados, y a la categorización teórica de componentes cognitivos subyacentes a estas medidas, es posible caracterizar el tipo de disfunción ejecutiva presente en la DC como un menor del nivel de desempeño ejecutivo que el observado envejecimiento normal en Memoria Prospectiva, Memoria Contextual, Control Ejecutivo sobre los procesos de memoria, Control Ejecutivo sobre los procesos atencionales (Inhibición de interferencias y Monitoreo de blancos) y Memoria de Trabajo.

Respecto a la flexibilidad ideo-asociativa, se aprecia que no presentan una tendencia a la perseveración mayor a la de los normales y no presentan dificultades para realizar cambios de secuencias de conductas, sin embargo, logran beneficiarse menos de claves externas para buscar soluciones a problemas nuevos; y cometen más errores.

**Tabla 5**  
**Media, Desviación Standard (SD) y nivel de significación (p) de las diferencias en las Pruebas Ejecutivas administradas, entre los grupos Normal y Demencia Cuestionable**

	<b>Controles Normales (CDR 0.0)</b>		<b>Demencia Cuestionable (CDR 0.5)</b>		<b>P</b>
	<b>N = 34</b>		<b>N = 70</b>		
	<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>	
<b>Total Fluidez fonológica *</b>	15.0	(3.8)	11.7	(4.6)	0.001
<b>Tiempo Ejecución TMT B</b>	110.4	(37.4)	153.7	(106.9)	0.031
<b>Errores TMT B</b>	0.8	(1.2)	1.8	(1.7)	0.070
<b>Errores SOPT IF *</b>	13.2	(5.4)	18.7	(6.6)	0.000
<b>Errores SOPT IA *</b>	22.3	(5.9)	25.7	(5.7)	0.007
<b>Errores SOPT PF *</b>	11.7	(6.0)	16.3	(6.3)	0.001
<b>Errores SOPT PA *</b>	14.3	(6.2)	18.2	(5.7)	0.003
<b>Errores Totales SOPT *</b>	61.4	(20.5)	79.0	(20.5)	0.000
<b>Puntaje LN-S *</b>	8.9	(1.7)	7.3	(2.4)	0.001
<b>Recencia – Juicio Recencia *</b>	9.5	(2.6)	8.0	(1.7)	0.003
<b>WCST NºCategorías *</b>	4.6	(1.8)	3.4	(1.9)	0.011
<b>WCST Errores *</b>	38.1	(21.0)	54.5	(24.0)	0.002
<b>Memoria Temporal Errores *</b>	9.1	(1.8)	10.0	(1.2)	0.004
<b>Memoria Temporal: DRMOT *</b>	28.2	(9.1)	37.3	(9.9)	0.000
<b>Monitoreo blanco semántico*</b>	3.3	(3.0)	5.7	(3.8)	0.003
<b>Tiempo Lámina 3 Stroop *</b>	134.7	(22.6)	168.6	(51.5)	0.001
<b>Errores Lámina 3 Stroop *</b>	1.6	(1.8)	4.2	(5.1)	0.003
<b>Memoria prospectiva *</b>	2.8	(1.2)	1.0	(1.2)	0.000
<b>Perseveraciones SOPT</b>	7.9	(4.8)	10.5	(6.2)	0.048
<b>Perseveraciones Fluidez Fonológica</b>	0.2	(0.4)	0.2	(0.5)	0.279
<b>Perseveraciones WCST</b>	29.0	(25.6)	41.5	(28.5)	0.041
<b>Errores perseverativos WCST</b>	24.5	(19.7)	34.2	(21.3)	0.034

(\*) Variables que muestran diferencias significativas entre los grupos ( $p \leq 0.01$ )

Con el fin de conocer si a estas diferencias contribuye algún subgrupo de sujetos DC en particular, y poder caracterizar los patrones de disminución del desempeño ejecutivo de los distintos subgrupos de Demencia Cuestionable, se realizó posteriormente un Análisis de Varianza (ANOVA) comparando los desempeños de los tres grupos (Normales vs DC TBS < 1.5 vs DC TBS  $\geq$  1.5).

Seguidamente se realizaron comparaciones pareadas entre los grupos (ej: Normales vs DC TBS  $\geq$  1.5; DC TBS  $<$  1.5 vs DC TBS  $\geq$  1.5) en aquellas medidas que habían mostrado diferencias significativas en el ANOVA.

Previamente, se realizó un análisis de varianza para comprobar si habían diferencias significativas entre los grupos por edad y educación. Como puede apreciarse en la Tabla n° 6, los grupos no se diferencian por edad ni educación. Si bien la distribución por sexo al interior de cada grupo es desigual, habiendo una minoría de varones, el análisis de chi-cuadrado arrojó un nivel de significación del test de chi-cuadrado de 0,763, que indica que no hay diferencias significativas de distribución por sexo entre los grupos.

**Tabla 6**

**Distribución por Sexo, Media, Desviación Standard (SD) y nivel de significación (p) de las diferencias en Edad y Educación entre los grupos Normal (0.0) vs. DC de menor riesgo de progresión (0,5 < 1,5) vs. DC de mayor riesgo de progresión (0,5  $\geq$  1,5)**

	<b>0.0</b> <b>n = 34</b>		<b>0.5 &lt; 1.5</b> <b>n = 36</b>		<b>0.5 <math>\geq</math> 1.5</b> <b>n = 34</b>	
	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Edad	70,9 <sup>a</sup>	(4,9)	70,0 <sup>a</sup>	(6,0)	73,3 <sup>a</sup>	(5,5)
Educación	13,4 <sup>a</sup>	(3,4)	13,4 <sup>a</sup>	(3,4)	12,2 <sup>a</sup>	(3,2)
Sexo	26 / 8 <sup>a</sup>	(76/24%)	28 / 8 <sup>a</sup>	(78/22%)	24 / 10 <sup>a</sup>	(71/29%)
MMSE	28,9 <sup>a</sup>	(1,0)	28,3 <sup>a</sup>	(1,5)	26,7 <sup>b</sup>	(2,0)
Memoria	7,2 <sup>a</sup>	(1,5)	5,8 <sup>b</sup>	(1,7)	<b>4,0<sup>c</sup></b>	(2,0)

Distintas letras indican diferencias significativas

Destacados en rojo los rendimientos que están a 1,5 SD por debajo de la media normal

En esta misma tabla se muestran los promedios en medidas de status cognitivo general (MMSE) y memoria de los grupos. No hay diferencias en el MMSE entre normales y el subgrupo DC de menor riesgo de progresión a EA. Si bien el subgrupo DC de mayor riesgo (DC TBS  $\geq$  1.5) tiene un

MMSE significativamente menor a los otros dos grupos, su promedio (26,7 puntos) indica que este grupo tiene un nivel cognitivo general mantenido dentro de lo normal.

En memoria, en cambio, se diferencia, tanto del subgrupo DC de menor riesgo como del grupo normal, y en este caso por un rendimiento 1,5 SD bajo la media de los normales, lo que muestra la existencia de una franca alteración de la memoria en este subgrupo DC. Además los 3 grupos se diferencian entre sí en esta medida, como cabría esperar.

En la tabla nº 7 se muestran los promedios y desviaciones standard de los tres grupos en cada medida ejecutiva, junto con las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estos resultados indican que el grupo de menor riesgo de progresión a EA ( $TBS < 1.5$ ) se distingue de los normales en medidas de Memoria de Trabajo (errores totales SOPT, errores IF SOPT y puntaje LN-S), Memoria Prospectiva, Memoria del Orden Temporal y el tiempo lámina de Interferencia Test de Stroop.

No se encontró ninguna medida en la que este grupo rindiera 1,5 desviación estándar bajo el promedio de los normales.

Respecto al grupo de mayor riesgo de progresión a EA, el análisis de varianza y las comparaciones pareadas múltiples indican que este grupo se diferencia del grupo normal en todas las medidas ejecutivas aplicadas, con excepción de los errores del TMT B, el nº de categorías del WCST, el juicio de recencia y la tendencia a perseverar. Los análisis muestran que se diferencian de los normales por un rendimiento significativamente disminuido en medidas de Memoria de trabajo (L-NS y errores SOPT), Control Ejecutivo sobre los procesos atencionales y control de interferencias (Tiempo y errores Test de Stroop y Monitoreo del blanco semántico), Memoria prospectiva, Memoria Orden Temporal (errores Memoria Temporal y DRMOT Memoria Temporal) y Control ejecutivo sobre los procesos de memoria (errores SOPT, errores en Memoria de Orden Temporal, Memoria Prospectiva y L-NS), Flexibilidad ideosociativa (errores WCST, Fluidez fonológica y tiempo TMT B) (ver Tabla nº 5).

Si bien no se pudieron hacer las comparaciones correspondientes con las medidas de “Perseveraciones SOPT” y “Perseveraciones tarea de Fluidez Fonológica” por no haber suficiente dispersión de los datos como para comparar tres grupos, el análisis de las otras medidas de perseveración (Perseveraciones WCST y Errores perseverativos WCST) indica que este grupo no comete más conductas perseverativas que los normales.

Adicionalmente, al analizar en qué tareas el subgrupo DC de mayor riesgo de progresión a EA rinde 1,5 desviaciones estándar bajo el promedio de los normales se encontró que junto con el tiempo de ejecución del Trail Making Test B, también en otras 3 medidas ejecutivas, Memoria Prospectiva y Tiempo y N° de Errores en la lámina de interferencias del Test de Stroop, este subgrupo muestra un nivel de desempeño bajo 1,5 SD de la media de los normales.

Tabla 7

Media, Desviación Standard (SD) y diferencias significativas en Medidas Ejecutivas entre los grupos Normal (NC), DC de menor riesgo progresión ( $0.5 < 1.5$ ) y DC de mayor riesgo progresión ( $0.5 \geq 1.5$ )

	0.0 n = 34		0.5 < 1.5 n = 36		0.5 ≥ 1.5 n = 34	
	M	SD	M	SD	M	SD
Fluidez Fonológica	14,9 <sup>a</sup>	(3,6)	12,3 <sup>a,b</sup>	(4,5)	11,4 <sup>b</sup>	(4,7)
TMT B Tiempo	110,4 <sup>a</sup>	(37,4)	126,5 <sup>a,b</sup>	(56,7)	<b>182,5<sup>b</sup></b>	(137,4)
TMT B Errores	0,8 <sup>a</sup>	(1,2)	1,1 <sup>a</sup>	(1,3)	1,8 <sup>a</sup>	(1,7)
SOPT Errores IF	13,2 <sup>a</sup>	(5,4)	19 <sup>b</sup>	(5,4)	18,3 <sup>b</sup>	(7,8)
SOPT Errores IA	22,3 <sup>a</sup>	(5,9)	25,2 <sup>a</sup>	(6,1)	26,3 <sup>a</sup>	(5,2)
SOPT Errores PF	11,7 <sup>a</sup>	(6,0)	16,1 <sup>a</sup>	(4,4)	16,5 <sup>a</sup>	(7,8)
SOPT Errores PA	14,3 <sup>a</sup>	(6,2)	17,7 <sup>a,b</sup>	(4,7)	18,8 <sup>b</sup>	(6,5)
SOPT Errores Totales	61,4 <sup>a</sup>	(20,5)	78,0 <sup>b</sup>	(16,8)	80,1 <sup>b</sup>	(24,1)
LN-S puntaje	8,9 <sup>a</sup>	(1,7)	7,2 <sup>b</sup>	(2,4)	7,4 <sup>b</sup>	(2,5)
WCST n° categorías	4,6 <sup>a</sup>	(1,8)	3,7 <sup>a</sup>	(2,1)	3,4 <sup>a</sup>	(1,9)
WCST Errores totales	38,1 <sup>a</sup>	(21,0)	52,5 <sup>a,b</sup>	(26,5)	56,5 <sup>b</sup>	(21,2)
M Temporal Errores	9,1 <sup>a</sup>	(1,8)	9,8 <sup>a,b</sup>	(1,2)	10,2 <sup>b</sup>	(1,2)
M Temporal DRMOT	28,2 <sup>a</sup>	(9,1)	39,4 <sup>b</sup>	(9,8)	35,1 <sup>b</sup>	(9,6)
Monitoreo Semántico	3,3 <sup>a</sup>	(3,0)	5,4 <sup>a,b</sup>	(2,9)	5,9 <sup>b</sup>	(4,6)
Stroop Tiempo L3	134,7 <sup>a</sup>	(22,6)	152,8 <sup>b</sup>	(45,2)	<b>186,0<sup>c</sup></b>	(53,0)
Stroop Errores L3	1,6 <sup>a</sup>	(1,8)	3,2 <sup>a,b</sup>	(4,3)	<b>5,2<sup>b</sup></b>	(5,8)
Juicio de Recencia	9,5 <sup>a</sup>	(2,6)	8,2 <sup>a</sup>	(1,7)	7,9 <sup>a</sup>	(1,8)
M Prospectiva	2,8 <sup>a</sup>	(1,2)	1,8 <sup>b</sup>	(1,4)	<b>0,97<sup>b</sup></b>	(1,1)
Perseveraciones WCST	29,0 <sup>a</sup>	(25,6)	39,4 <sup>a</sup>	(29,9)	43,7 <sup>a</sup>	(27,2)
Errores Persev. WCST	24,5 <sup>a</sup>	(19,7)	32,5 <sup>a</sup>	(22,3)	36,1 <sup>a</sup>	(20,4)

Distintas letras indican diferencias significativas

Destacados en rojo los rendimientos que están a 1,5 SD por debajo de la media normal

Por otra parte, tal como lo muestra la Tabla n° 8, exceptuando la memoria y las funciones ejecutivas, en ningún otro dominio cognitivo el subgrupo de mayor riesgo ( $TBS \geq 1.5$ ) tiene un rendimiento 1,5 SD o más bajo el promedio normal (ver Tabla n° 8).

**Tabla 8**

**Media, Desviación Standard (SD) y nivel de significación de las diferencias en Edad, Educación, Lenguaje, Habilidades Visoconstructivas, Cálculo y Atención entre los grupos Normal (NC) y DC de mayor riesgo progresión a EA ( $0,5 \geq 1,5$ )**

	<b>CDR 0.0</b>		<b>0.5 <math>\geq</math> 1.5</b>		<b>P</b>
	<b>n = 34</b>		<b>n = 34</b>		
	<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>	
<b>Símbolos WAIS*</b>	7.3	(1.4)	5.8	(1.6)	0.00
<b>Total BNTr*</b>	14.4	(0.8)	13.5	(1.4)	0.00
<b>Vocabulario WAIS*</b>	13.3	(1.7)	11.9	(1.9)	0.00
<b>Total Fluidez Categorial</b>	21.6	(5.1)	18.1	(6.6)	0.02
<b>Cubos WAIS</b>	9.0	(2.4)	7.7	(2.1)	0.02
<b>Ensamblaje WAIS</b>	7.6	(2.3)	6.4	(2.0)	0.03
<b>Copia Figura Compleja de Rey</b>	34.4	(2.2)	32.5	(4.4)	0.03
<b>Aritmética WAIS</b>	9.2	(2.3)	8.7	(2.6)	0.37
<b>Completación WAIS</b>	9.5	(1.7)	8.1	(2.2)	0.02
<b>Dígitos WAIS</b>	8.7	(2.3)	7.3	(2.6)	0.02
<b>TMTA tiempo</b>	42.9	(10.4)	54.5	(21.9)	0.33
<b>TMTA errores</b>	0.1	(0.3)	0.1	(0.4)	0.94

(\*) Variables que muestran diferencias significativas entre los grupos ( $p \leq 0.01$ )

Para establecer la capacidad discriminatoria de las medidas ejecutivas en su conjunto para distinguir entre los grupos Normal y DC de mayor riesgo ( $TBS \geq 1.5$ ), y comprobar si esta capacidad de discriminación es mayor que la de otros dominios cognitivos, se realizó un Análisis de función discriminante utilizando el método Enter y después el método por pasos.

El primer análisis discriminante se realizó para determinar si las 22 medidas ejecutivas tomadas en conjunto diferenciaban significativamente a los dos grupos: Normal vs. Demencia Cuestionable de mayor riesgo. Este análisis arrojó una alta significación estadística ( $\chi^2 = 71,23$ ,  $df = 34$ ,  $p < 0.0001$ ),



indicando que las pruebas ejecutivas en conjunto permiten diferenciar correctamente un 97,5% de los casos.

El mismo análisis se condujo para el resto de las medidas cognitivas tomadas en conjunto, encontrándose una menor significación estadística ( $\chi^2 = 26,44$ ,  $df = 12$ ,  $p < 0,009$ ) que logra clasificar correctamente a un porcentaje inferior de los casos (75,7%).

Con el fin de confirmar estos resultados analizando qué medidas, de un total de 34 medidas cognitivas distintas de la memoria, son las que más aportan a la discriminación de los grupos Normal (CDR 0,0) y Demencia Cuestionable de mayor riesgo (CDR 0,5 TBS  $\geq 1,5$ ), se realizó un Análisis de Función Discriminante por pasos, con el total de las medidas cognitivas ingresadas al análisis. Al realizar este tipo de análisis el modelo va seleccionando cuales medidas individuales son las que mejor discriminan los grupos. De este modo se encontró que sólo dos variables individuales, del conjunto de medidas cognitivas, fueron seleccionadas como las que más aportan a la diferenciación de los grupos. Ambas variables son medidas consideradas ejecutivas: Memoria Prospectiva y Tiempo de la L3 Stroop ( $X^2 = 39,94$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,0000000021$ ). Ninguna otra de las medidas tuvo capacidad discriminante suficiente, por sí misma, como para satisfacer los criterios de inclusión del modelo.

Para mayor claridad, los resultados de las medidas utilizadas se agruparon en funciones cognitivas de acuerdo a las definiciones operacionales de las variables (ver página 61), lo que se ilustra en el siguiente gráfico (gráfico nº 1). Como se puede apreciar, después de la memoria, es en el rendimiento en funciones ejecutivas el que presenta una mayor diferencia entre el grupo normal y el subgrupo de mayor riesgo de progresión (TBS  $\geq 1.5$ ).

En el gráfico nº 2 se ilustran los mismos resultados pero graficados de acuerdo a la distancia de cada función en los distintos grupos, respecto del promedio del grupo normal. Al igual que en el gráfico anterior, se aprecia también en este caso que en el grupo de mayor riesgo de progresión son las funciones ejecutivas las que, después de la memoria, están más disminuidas respecto del promedio normal.

Gráfico 1

Rendimientos Neuropsicológicos

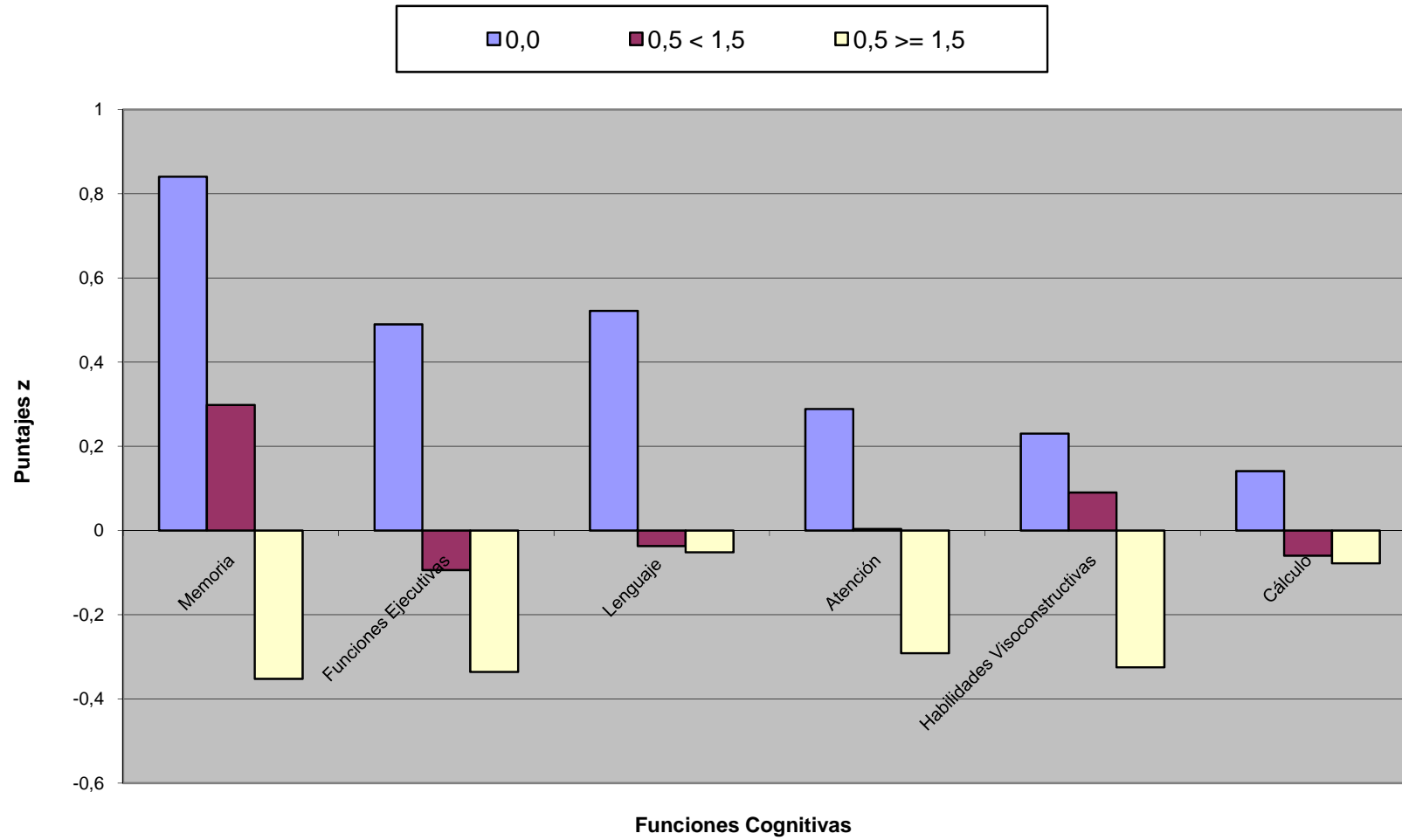
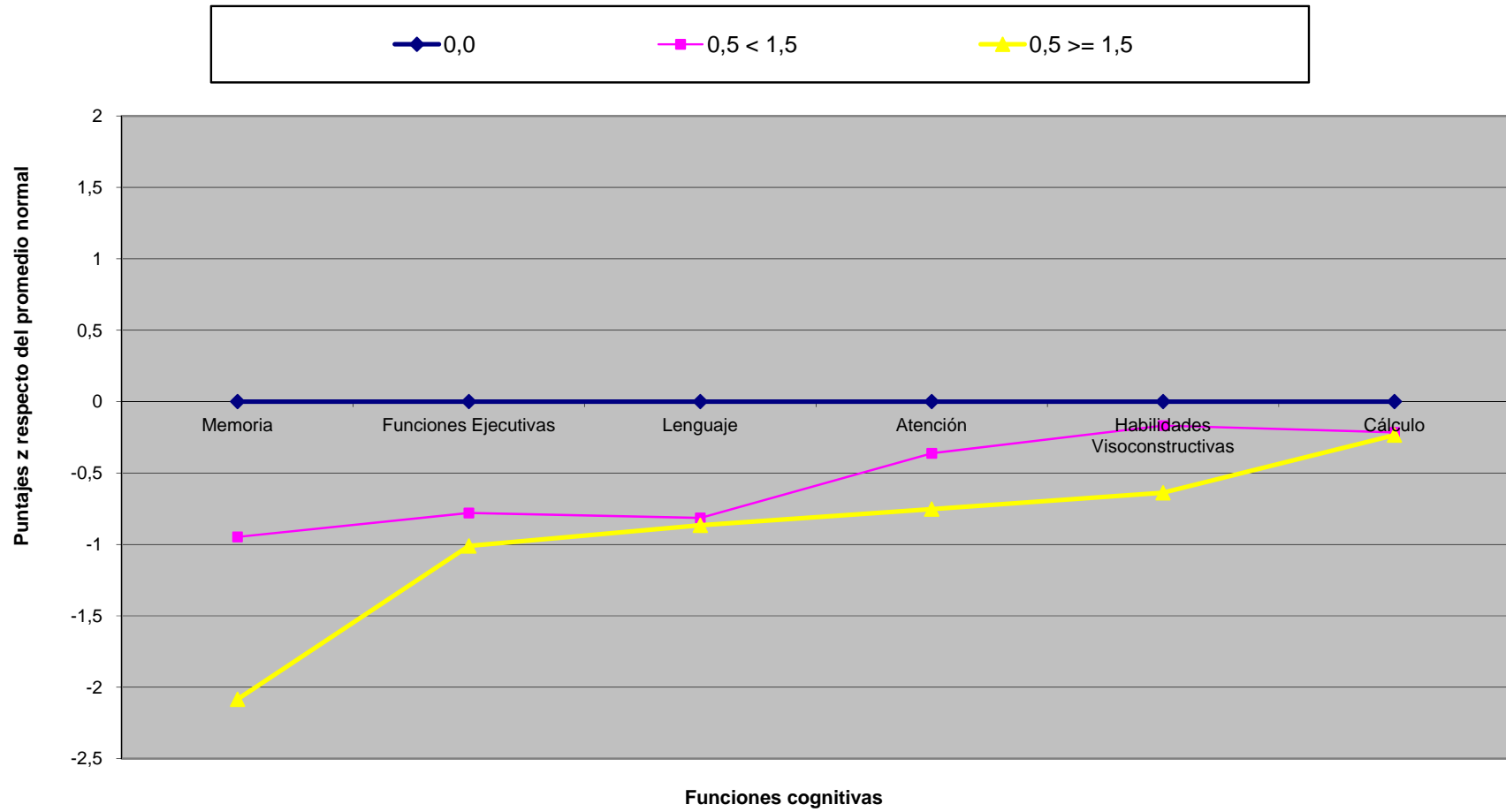


Gráfico 2

Rendimientos neuropsicológicos respecto del grupo control normal



## **V DISCUSIÓN**

## V DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio constituyen una evidencia en apoyo de la idea de que ya en fases preclínicas de la EA existe una disfunción ejecutiva, y que en el grupo de individuos con mayor riesgo de progresar a EA esta disfunción alcanza un grado de franca alteración, que permite distinguirlos por un nivel rendimiento psicométrico que se aleja en 1,5 SD del rendimiento normal para esa misma edad y educación en medidas de secuenciación (TMT B), Memoria Prospectiva y control de interferencias (Test de Stroop) (ver Tabla nº 7).

Este hallazgo es de gran relevancia considerando que de acuerdo a nuestros resultados, al bien establecido déficit de memoria episódica verbal (Collie y Maruff, 2000), se agrega un déficit de similar magnitud en medidas ejecutivas, lo que no ocurre en los otros dominios cognitivos considerados (lenguaje, atención, cálculo ni habilidades visoconstructivas) (ver Tabla nº 8). Esta comparación y la extensa medición de las funciones ejecutivas a través de múltiples medidas psicométricas y experimentales, no había sido aún reportada en la literatura revisada sobre el tema.

Antes de discutir más detalladamente estos resultados, es importante comentar que nuestros grupos (ver Tablas nº 4 y 5), son semejantes a lo que se reporta en la literatura para estos grupos en cuanto presentan un nivel cognitivo general normal y una clara alteración de memoria (Petersen et al., 1999). Al respecto, si bien el subgrupo de mayor riesgo se distingue en medidas de nivel cognitivo general como el MMSE, su nivel de rendimiento es normal (26,7 puntos). En cambio en memoria el rendimiento de este grupo no sólo se diferencia, tanto del subgrupo DC de menor riesgo como del grupo normal, sino que indica franca alteración en esta función (1,5 SD bajo la media de los normales).

Adicionalmente, no nos sorprende que los 3 grupos se diferencien entre sí en memoria; como cabría esperar de múltiples evidencia de estudios previos, que al igual que nosotros encuentran un declinamiento mnésico paulatino y progresivo a medida que se avanza en los estadios iniciales de la enfermedad.

La categoría de Demencia Cuestionable (CDR 0.5) define un grupo heterogéneo que presenta un declinamiento cognitivo mayor al que acompaña al envejecimiento normal, y este declinamiento ha sido reportado principalmente en memoria episódica verbal. En este sentido nuestros resultados (ver tabla nº 4) son concordantes con datos de la literatura al mostrar que quienes atraviesan por fases preclínicas de la EA se distinguen de los normales en medidas de memoria episódica verbal; a pesar de mantener un nivel de funcionamiento cognitivo global dentro de rangos normales.

La primera pregunta que intentó responder esta investigación fue si en la Demencia Cuestionable (CDR = 0.5) las funciones ejecutivas estarían significativamente disminuidas en comparación al envejecimiento normal (CDR = 0.0). Con este fin, comparamos estadísticamente el nivel de desempeño de los grupos “Normal” (CDR 0.0) y “DC” (CDR 0.5) en una serie de tareas ejecutivas (ver Tabla nº 5). Los resultados de esta comparación indican que el desempeño en tareas ejecutivas contribuye significativamente a discriminar el grupo DC del grupo normal (de hecho, prácticamente todas las medidas ejecutivas de esta batería, excepto las medidas del TrailMaking Test B y las medidas de perseveración, discriminaron ambos grupos). Este hallazgo indica que en la Demencia Cuestionable (DC) hay un menor nivel de rendimiento ejecutivo que en el envejecimiento normal, y que ese menor rendimiento puede evidenciarse en diversas mediciones psicométricas de las funciones ejecutivas.

Por otra parte, interesaba determinar si, al igual que en el caso de la neuropatología y de la tasa de progresión a EA, también las funciones ejecutivas estaban diferencialmente alteradas al interior de la demencia Cuestionable. Para responder esta pregunta se distinguieron, en base a los antecedentes de la literatura, dos subgrupos pertenecientes a la categoría DC, y se realizó una comparación múltiple entre tres grupos: normales (CDR 0.0), DC con menores indicadores de riesgo de progresión a EA (CDR 0.0 vs. CDR 0.5 TBS < 1.5) y DC de alto riesgo de EA (CDR 0.0 vs. CDR 0.5 TBS  $\geq$  1.5), que como hemos explicado, es comparable a los grupos que en otros estudios se han identificado como los grupos con mayor riesgo de progresión a EA.

Los resultados de estas comparaciones indicaron que el subgrupo DC de mayor riesgo de progresión a EA, a diferencia del subgrupo de menor riesgo, tiene la mayoría de los rendimientos ejecutivos significativamente disminuidos respecto a los normales (ver Tabla nº 7), y adicionalmente, se

encontró que en cuatro medidas ejecutivas este subgrupo rinde  $1\frac{1}{2}$  desviación standard por debajo de la media de los normales, mientras que el subgrupo DC de menor riesgo no tiene ningún rendimiento ejecutivo disminuido en esta magnitud (ver Tabla n°7). Estas cuatro medidas fueron tiempo de ejecución Trail Making Test B, Memoria Prospectiva, Tiempo y N° de Errores lámina de interferencias Test de Stroop. Estas diferencias no pueden ser atribuidas a diferencias en edad y educación e la constitución de los grupos, puesto que son semejantes (ver Tabla n° 6).

Estos resultados muestran que el nivel de desempeño en un conjunto de tareas ejecutivas sí permite distinguir a aquellos del grupo DC con mayor riesgo de progresión a EA ( $TBS \geq 1.5$ ) de los normales; y apoyan la afirmación de que existe una verdadera disfunción ejecutiva en el subgrupo DC que, de acuerdo a los antecedentes, estaría más próximo a demenciarse (DC con  $TBS \geq 1.5$ ). Esta conclusión se basa en la observación del presente estudio respecto de que el subgrupo DC de mayor riesgo de progresión a EA rinde 1,5 desviaciones estándar bajo el promedio de los normales en 4 medidas ejecutivas: el Trail Making Test B, Memoria Prospectiva y Tiempo y N° de Errores en la lámina de interferencias del Test de Stroop. A este hallazgo se agrega que sus desempeños son significativamente inferiores al grupo normal en la mayoría de las demás medidas de las ejecutivas de esta batería.

Por otra parte, respecto a nuestro subgrupo de DC con menor riesgo de progresión ( $TBS < 1.5$ ), si bien presenta un menor rendimiento que los normales en algunas pruebas ejecutivas, en ninguna de estas medidas se diferencia por  $1\frac{1}{2}$  desviación standard de los normales, lo que sugiere por una parte que las funciones ejecutivas comienzan a declinar en etapas muy tempranas o preclínicas de la EA, pero que esta disminución no se da, en las primeras etapas de la DC, en la magnitud ni extensión suficiente como para constituir una alteración o disfunción ejecutiva; sino que se constituye en una franca disfunción ejecutiva, de acuerdo a criterios psicométricos, en etapas predemenciales más avanzadas.

Dentro de los estudios transversales que han caracterizado el patrón cognitivo de grupos no demenciados semejantes al que nosotros hemos definido como de mayor riesgo ( $CDR 0.5$ ,  $TBS \geq 1.5$ ), (Morris et al., 1991; Petersen et al., 1999), el nuestro es el primero en demostrar que junto a

una disfunción mnésica, este subgrupo de individuos DC presenta una disfunción ejecutiva detectable por rendimientos alterados en test neuropsicológicos.

Esta conclusión, surgida de un estudio transversal como este, resulta consistente con resultados de estudios longitudinales que analizan retrospectivamente las diferencias iniciales entre quienes permanecieron normales y quienes se transformaron en dementes al cabo de algunos años. Albert (Albert et al., 2001), por ejemplo, encontró que sólo tres medidas de 17 permitieron diferenciar 3 años antes quienes se demenciarían, y dos de estas medidas fueron ejecutivas: el Trail Making Test B (TMT B) y el Self-Ordered Pointing Task (SOPT). Nuestro grupo DC de mayor riesgo de progresión a EA se diferencia también de nuestro grupo control en estas dos medidas.

En relación al declinamiento ejecutivo presente en la etapa preclínica de la EA, resulta interesante conocer si se da temprana o tardíamente durante esta fase, que puede durar años. Algunos estudios longitudinales como el Framingham, por ejemplo, que siguió a sujetos normales durante 22 años, encontró que fue justamente una medida ejecutiva (fluidez fonológica), además de medidas de memoria y abstracción verbal, la que permitió discriminar ya 5 años antes del diagnóstico de EA, qué individuos mayores de 74 años se demenciarían (Elias et al., 2000). Este estudio incluyó solo una tarea que puede considerarse ejecutiva, a saber, la fluencia fonológica. También nuestros resultados son concordantes con los de Storand (Storand et al., 2002), quien utilizó como medidas ejecutivas las tareas de Fluidez Fonológica y Dígitos Inversos, y encontró diferencias entre los grupos en estas, entre otras medidas cognitivas.

Por otra parte, el hecho de que en la mayoría de las pruebas ejecutivas el nivel de rendimiento del subgrupo de menor riesgo de EA no se distinga ni del grupo normal ni del grupo de mayor riesgo, indica una alta sobreposición de este grupo con el grupo normal y con el grupo de alto riesgo, lo que sugiere la idea de un continuo desde el envejecimiento normal a la demencia, en que se van agregando y agravando progresivamente los déficit ejecutivos. Así mismo, este grupo tampoco se diferencia significativamente del grupo de mayor riesgo por su rendimiento ejecutivo (exceptuando su rendimiento en el Test de Stroop).



Adicionalmente, el no haber encontrado ninguna medida en la que este subgrupo de menor riesgo rinda 1,5 desviación estándar bajo el promedio de los normales, se interpreta como que la magnitud del declive en las funciones ejecutivas, aunque significativo, no llega a constituir un déficit cognitivo. Esta idea de que el declive de las funciones ejecutivas comenzaría desde las primeras etapas de la DC es concordante con los resultados del estudio de Storand (Storand et al., 2002), que si bien no están focalizados en las funciones ejecutivas, concluyen que el grupo DC (CDR 0.5) en su totalidad se diferencia de los normales por un declinamiento cognitivo que es directamente proporcional a su puntaje TBS; es decir, que en subgrupos DC con menor TBS es esperable encontrar menores niveles de rendimiento que los normales pero mejores rendimientos que en los subgrupos con mayor TBS, donde el declinamiento cognitivo es más acentuado; llegando en nuestro caso, al nivel de una alteración objetivable psicométricamente por un rendimiento 1½ desviación standard bajo el promedio normal.

Por otra parte, también el estudio de Storand es concordante con nuestros hallazgos respecto a una disfunción ejecutiva en el subgrupo DC de mayor riesgo. Storand reportó que el subgrupo DC (CDR 0.5) con  $TBS \geq 2.0$  (relativamente similar a nuestro subgrupo DC de mayor riesgo de EA), fue diferente al grupo con Demencia Leve (CDR 1) en todas las funciones cognitivas, excepto en medidas de Memoria Episódica verbal y en Fluidez Fonológica. Esta evidencia no sólo apoya la idea de que la memoria no es la única función francamente alterada en etapas preclínicas de la EA, sino que está sugiriendo que es una función ejecutiva (la fluidez fonológica) la función que junto con la memoria alcanza en etapas preclínicas un grado de declive tal como el característico de la demencia.

En resumen, como se expuso anteriormente, la mayoría de estos estudios han establecido que medidas de memoria episódica verbal son las que mejor discriminan entre estos dos grupos de sujetos (ver nuestra discusión de la literatura en pag. 20), pero aún no existe acuerdo respecto a qué otra función estaría alterada previamente en quienes se demenciarán al cabo de unos pocos años. Nuestro estudio sugiere que las funciones ejecutivas comenzarían tempranamente a declinar en la DC y que el subgrupo DC con mayores probabilidades de demenciarse en un corto tiempo, presenta un grado de alteración ejecutiva de suficiente cuantía como para tener utilidad como indicador

cognitivo de riesgo de demencia en el corto tiempo, ya que se desvía en 1½ desviación standard de lo normal para ese mismo nivel de edad y educación.

También encontramos en la literatura resultados que muestran evidencias en sentido opuesto respecto a las funciones ejecutivas en las fases preclínicas de la demencia tipo EA. Al respecto, es importante recordar en primer término, que ningún estudio hasta ahora se había abocado específicamente a evaluar una amplia gama de funciones ejecutivas en estos grupos de riesgo. En segundo término, diferentes estudios tienen diferencias metodológicas que no los hacen siempre comparables. Por ejemplo, algunos estudios de diseño transversal, definen en forma diferente los grupos de riesgo, y esto puede confundir los resultados. Una primera conclusión a la que permiten llegar nuestros resultados, es que es necesario y útil diferenciar dentro de la DC, distintos subgrupos de acuerdo a su TBS, y que estos subgrupos parecen presentar características neuropsicológicas diferentes. Este tipo de consideración metodológica podría estar a la base de las diferencias entre nuestros resultados y los de Petersen (Petersen et al., 1999), que reporta no haber encontrado diferencias en fluidez verbal entre su grupo control y el grupo en riesgo. Si bien todos los sujetos en riesgo de Petersen calificaban como DC, este estudio no diferenció por TBS, sino que utilizó la categoría MCI, que es levemente diferente a nuestro grupo de riesgo en el sentido que supone sólo un defecto de memoria.

Otros estudios en que no hay diferencias entre sujetos normales y en riesgo de EA, han utilizado sólo una o dos medidas de función ejecutiva, lo que puede no ser suficiente como muestreo de tareas ejecutivas. La utilización de una sola medición para una función neuropsicológica tan compleja como las funciones ejecutivas, no puede considerarse como evidencia de ausencia o presencia de disfunción ejecutiva en las fases preclínicas de la EA, puesto que esa medida puede no ser una muestra representativa de afectación de las funciones ejecutivas en EA preclínica. Por ejemplo Newman no encontró un desempeño alterado en el Wisconsin (Newman et al., 1994), que fue su única medida ejecutiva, pero esto también coincide con nuestros resultados en tanto tampoco en nuestro estudio se encontraron diferencias entre los tres grupos en la mayoría de las mediciones del Wisconsin. Estos resultados serían una evidencia acerca de la escasa utilidad de algunas medidas del Wisconsin como indicadores de la disfunción ejecutiva característica de las fases

preclínicas de EA, especialmente considerando que tampoco Perry encontró diferencias en el Wisconsin entre controles y pacientes en estadios preclínicos de EA (Perry et al., 2000).

Perry (Perry et al., 2000) reportó estudiando una muestra de sujetos con EA incipiente ( $MMSE \geq 24$ ), que a diferencia de los controles, éstos tenían particulares problemas con las respuestas de inhibición (evaluadas a través del Test de Stroop), pero no en tareas de atención sostenida ni dividida, ni tampoco en el número de categorías logradas en el WCST, como se mencionó anteriormente. Esto concuerda con nuestros resultados, no sólo por la falta de diferencias en el desempeño en el Wisconsin entre normales y nuestro grupo de riesgo, sino porque también en este estudio encontramos diferencias significativas en el Test de Stroop entre nuestro grupo de mayor riesgo de EA y los normales. Adicionalmente, al igual que Perry no encontramos diferencias en medidas atencionales como Dígitos ni el Trail Making Test A. Tampoco en el estudio de Framingham se encontró que medidas atencionales, como Dígitos, discriminaran a los sujetos que presentarían una demencia 5 años después (Elias et al., 2000). La única medida usualmente considerada atencional, en que encontramos diferencias entre el grupo de mayor riesgo de EA y controles es en Símbolos. Al respecto es interesante destacar que también Bennett (Bennett et al., 2002), encontró que lo que mejor distinguió su grupo MCI de los controles fue justamente esta medida, junto a medidas de memoria.

Nuestros resultados respecto a que una alteración en la medida de Tiempo del Trail Making Test B permite diferenciar al grupo en mayor riesgo de EA, son concordantes con los resultados obtenidos por Albert, quien también encontró una disminución de  $1\frac{1}{2}$  desviación standard en el desempeño en esta medida y en la tarea de Memoria de Trabajo de Petrides (SOPT), medida en la que también se diferencia el subgrupo DC de mayor riesgo de EA de nuestro estudio.

Es interesante recalcar que las medidas Tiempo del Trail Making Test B y Errores de lámina 3 del Test de Stroop, que permiten diferenciar al subgrupo DC de mayor riesgo de EA de los Normales, y en una magnitud de 1,5 SD bajo la media; no diferencian al grupo total DC ni al subgrupo de menor riesgo de EA de los Normales. Este hallazgo es importante porque sugiere que un rendimiento alterado en estas pruebas (1,5 SD bajo la media normal) parece ser muy característico de fases preclínicas de EA que implican un riesgo de demencia en un corto período de tiempo.

Adicionalmente, encontramos que el subgrupo DC de menor riesgo de EA no se diferencia en estas pruebas de los Normales, lo que permite suponer que el declinamiento en las funciones ejecutivas que evalúan estas tareas no se produce sino hasta que se alcanza una etapa subclínica más avanzada de la EA, cuando hay un alto riesgo de que los déficits progresen en un plazo relativamente breve al punto de una demencia. Por lo tanto, un rendimiento alterado en estas pruebas parece un buen indicador cognitivo para la detección temprana de EA. Reforzando esta conclusión, está el antecedente mencionado de los hallazgos del estudio de Albert (Albert et al., 2001) y Perry (Perry et al., 2000).

Queda sin embargo como una interrogante la falta de diferencias en el Trail Making Test B que reportó Tierney (Tierney et al., 1996) entre normales y quienes posteriormente se demenciaron. En general, los estudios longitudinales que comparan retrospectivamente quienes posteriormente se demencian con quienes permanecieron normales, nos sirven como parámetro de comparación de los resultados de nuestro grupo de mayor riesgo de demenciarse, y no así de la DC como grupo total, ya que se sabe que no todos aquellos que catalogan como DC se demenciarán en los plazos, usualmente considerados en las investigaciones de seguimiento<sup>20</sup>. Nosotros encontramos que sólo el subgrupo DC de mayor riesgo presenta un rendimiento alterado en este test. La única consideración que cabría hacer respecto la inconsistencia entre nuestros resultados y los de Tierney, es de orden metodológico, ya que la muestra completa de Tierney incluyó individuos con alteraciones de memoria de tal magnitud que interferían con su nivel de funcionamiento diario (objetivado por un puntaje de 2 o más en la escala Global Deterioration Scale) y el seguimiento fue a 2 años. Es altamente probable que su grupo “no demenciado” a los dos años, de sujetos con alteraciones mnésicas e instrumentales, incluya individuos que para efectos de nuestro estudio estarían dentro del grupo de alto riesgo de EA, que en nuestro estudio tuvo un rendimiento alterado en este test. Esto hace que los resultados de Tierney y los nuestros no sean comparables.

Por otro lado, al analizar el perfil de declinamiento en Memoria Prospectiva y Tiempo lámina 3 del Test de Stroop, se observa que los tres grupos se diferencian unos de otros, lo que sugiere que estas medidas tienen un comportamiento de declinamiento gradual a medida que avanza la enfermedad

---

<sup>20</sup> Existe una gran variabilidad en la ventana de años de seguimiento de distintos estudios longitudinales, que puede ir de 2 hasta 22 años. Obviamente, los resultados y los porcentajes de progresión a EA variarán de acuerdo también a los años de seguimiento que se consideren.

desde sus estadios preclínicos más tempranos; y que llegan al punto de alterarse en el grupo de sujetos que en un plazo relativamente corto cumplirán los criterios de Demencia tipo Alzheimer.

Respecto a la Memoria Prospectiva, no se encontró en la revisión bibliográfica antecedentes de estudios de esta medida en EA preclínica. En este estudio se utilizó una tarea experimental para medirla, pero existen actualmente escalas de Memoria Prospectiva que permitirían ampliar la investigación sobre esta función en los grupos en riesgo de EA utilizando instrumentos estandarizados y por lo tanto más fácilmente comparables (Groot et al., 2002). El hallazgo respecto a la capacidad discriminativa de esta tarea, y a la alteración en el grupo en mayor riesgo de EA no debieran sorprender considerando que, como lo ha afirmado Cockburn's (1995), la memoria prospectiva comparte con la memoria retrospectiva la necesidad de retener un determinado contenido, a realizar. Puesto que todos los sujetos Demencia Cuestionable de nuestra muestra tenían problemas de memoria, cabría pensar que las diferencias encontradas en esta tarea se deberían al componente de memoria retrospectiva que involucra. Sin embargo, el puntaje en esta tarea se asignó por recordar realizar dos acciones en un determinado momento futuro, y no ocurrió nunca que un sujeto recordara el momento adecuado pero olvidara lo que debía hacer, sino que las fallas se debieron en todos los casos a que olvidaron sencillamente hacerlo. Esto no permite concluir respecto a si la falla se debe a un olvido del contenido (qué debía hacer), o meramente a una falta de eficiencia de las claves de evocación autoiniciadas (cuando hacerlo), lo que supone un déficit puramente ejecutivo. En cualquier caso, esta resultó una tarea altamente sensible y discriminativa del grupo de individuos con mayores indicadores de riesgo.

Como parte de nuestros objetivos, interesaba también establecer la capacidad discriminativa de las medidas ejecutivas en su conjunto, comparadas con otras medidas cognitivas distintas de la memoria, para identificar al grupo con mayores indicadores de riesgo de EA ( $TBS \geq 1.5$ ). De los análisis de resultados de función discriminante es posible concluir que las medidas ejecutivas tienen una mayor capacidad discriminante que otras medidas cognitivas para diferenciar a los Normales del subgrupo Demencia Cuestionable con  $TBS \geq 1,5$  ( $x^2 = 71,23$ ,  $df = 34$ ,  $p < 0.0001$ , 97,5% vs.  $x^2 = 26,44$ ,  $df = 12$ ,  $p < 0,009$ , 75,7%).

Adicionalmente, los resultados del análisis discriminante por pasos permitieron esclarecer no sólo que las medidas ejecutivas tienen mayor capacidad discriminante de la Demencia Cuestionable de mayor riesgo cuando se toman en conjunto, sino que también hay determinadas medidas ejecutivas en particular, que tienen un especial poder discriminante de estos grupos. Estas medidas son Memoria Prospectiva y Tiempo de lectura de la lámina de interferencia del Test de Stroop.

Respecto a la capacidad del Test de Stroop para discriminar a sujetos en fases preclínicas de EA, es importante relacionar este hallazgo con dos estudios recientemente publicados: El primero de ellos muestra que durante la ejecución de la lámina de interferencias del Test de Stroop, los adultos mayores sanos comparados con los jóvenes tienen una activación diferencial de varias áreas prefrontales, incluyendo el gyrus frontal inferior (Langenecker et al., 2004). Esta misma estructura es la que, de todas las estructuras frontales, es la que muestra mayor atrofia cuando se comparan sujetos sanos con EA leve, utilizando una nueva técnica de medición volumétrica con Resonancia Magnética, (Salat et al., 2001). Estas evidencias aportarían una explicación para entender porqué las dos medidas del Test de Stroop son, entre todas las medidas ejecutivas, una de las primeras en decaer en personas en fases preclínicas, que de acuerdo a los antecedentes ya tienen la patología cerebral característica de la EA.

En síntesis, este estudio exploró tres hipótesis, encontrando evidencias que las confirman:

En primer término se encontraron evidencias que sugieren que el desempeño en tareas ejecutivas permite discriminar significativamente a los sujetos catalogados como DC (CDR = 0.5) de los normales (CDR = 0.0). Este resultado es consistente con otros estudios neuropsicológicos realizados en individuos en riesgo.

En segundo lugar se confirmó que asociado el grupo con mayor riesgo de progresión a EA tiene una cantidad mayor de rendimientos ejecutivos disminuidos y en un mayor grado. De acuerdo a esta hipótesis, nuestros resultados confirman que el subgrupo DC de mayor riesgo de progresión a EA (CDR = 0.5, TBS  $\geq$  1.5) presenta una disfunción ejecutiva<sup>21</sup>. Este resultado adquiere relevancia considerando que en ningún otro dominio cognitivo, excepto memoria, este subgrupo DC tiene

---

<sup>21</sup> Se consideró como criterio de disfunción ejecutiva un nivel de rendimiento significativamente disminuido con respecto al grupo normal en la mayoría de las tareas ejecutivas aplicadas más un desempeño 1,5 SD o más bajo el promedio normal en más de una tarea ejecutiva

rendimientos 1,5 SD bajo el promedio normal (ver tabla 3). Estos resultados son consistentes con evidencias de alteraciones neuropatológicas y de neuroimagen en grupos en mayor riesgo de progresión a EA, y en las evidencias de mayor alteración neuropsicológica en los casos de DC con más alteraciones funcionales ( $TBS \geq 1.5$ ). Estos resultados permiten postular que este subgrupo se caracterizaría por una disfunción ejecutiva.

Estos resultados permiten además postular la utilidad diagnóstica de 4 medidas ejecutivas (Memoria Prospectiva, tiempo Trail Making Test B, tiempo Test de Stroop y errores Test de Stroop), como indicadores tempranos de riesgo de progresión a EA.

Finalmente, se pensó que el nivel de desempeño en tareas ejecutivas discriminaría mejor que otras tareas cognitivas (distintas de la memoria), al grupo con mayor riesgo de progresión a EA ( $CDR = 0.5$ ,  $TBS \geq 1.5$ ) de los normales ( $CDR = 0.0$ ), hipótesis que fue confirmada en nuestro estudio, tanto comparando el poder discriminante de todas las medidas ejecutivas en conjunto comparadas con el poder discriminante de todos los demás dominios cognitivos en conjunto, como cuando nos preguntamos por qué medidas individuales son las que mejor discriminan al grupo de mayor riesgo, y encontramos que son en particular dos medidas ejecutivas.

No obstante, el carácter predictivo respecto a la Enfermedad de Alzheimer (EA) de los hallazgos del presente estudio sólo podría ser concluido a partir de un seguimiento longitudinal, que confirmara los presentes resultados.

Este estudio tiene algunas limitaciones importantes que es preciso mencionar. En primer lugar, no abarca varias funciones ejecutivas que teórica y/o empíricamente se han asociado a la actividad de los lóbulos frontales, como son la planificación, la capacidad de iniciativa o funciones dependientes de la región orbitofrontal, relacionadas con el procesamiento de componentes afectivos, autonómicos y sociales de la conducta (*Theory of Mind*). Se ha hecho un esfuerzo por incluir tareas de comprobada validez como tareas activadoras de los lóbulos frontales, y que hayan sido utilizadas en otras investigaciones con el fin de favorecer la comparabilidad y replicabilidad de los resultados. En algunos casos esto no ha sido posible, como en el caso de la memoria prospectiva, pero dada la

relevancia teórica de incluir mediciones de esta función, se optó por diseñar una tarea experimental para evaluarla.

A lo largo de todo el trabajo se asume que la expresión conductual de un desempeño menoscabado en alguna tarea sensible a la actividad de una región frontal no sólo puede darse por una atrofia de esa zona en particular, sino también por la interrupción de las conexiones prefrontales con otras estructuras posteriores. No es por lo tanto un objetivo de este estudio determinar una localización particular de los déficit observados, sino poder determinar si las llamadas funciones ejecutivas y los instrumentos actualmente desarrollados para evaluarlas son los más sensibles para identificar al grupo de pacientes con más riesgo de progresión.

En este sentido este trabajo representa una contribución, al dar sustento a una nueva posibilidad de identificar, dentro del grupo de sujetos con declinamiento cognitivo sin demencia, a aquellos individuos que presentan un alto riesgo de demenciarse en un plazo relativamente breve, a través de sus rendimientos neuropsicológicos. A esta utilidad práctica se suma la contribución de esclarecer y dar apoyo a la postulación de las funciones ejecutivas, como aquellas funciones que, junto con la memoria, son las primeras en declinar hasta el grado de alterarse en las fases preclínicas de la EA.



## **VI BIBLIOGRAFIA**

## VI BIBLIOGRAFÍA

- Albert, M.S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *PNAS*, 93:13547-13551.
- Albert, M.S., Moss, M.B. & Jones, K. (2000a). Early detection of Alzheimer's disease using neuropsychological testing. *Neurobiol Aging*, 21(suppl 1):S73. Abstract 328.
- Albert, M.S., Moss, M.B., Tanzi, R. & Jones K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological test. *JINS*, 7:631-639.
- Alsworth, M. (2001). The Trail Making Test, *Neuropsychology and Behavioural Neuroscience*, <http://neuro.psy.memphis.edu/Neuropsych/hp-test1.htm>
- Alvarez, R. (1995). Estadística Multivariante y no paramétrica con SPSS. Aplicación las ciencias de la salud". Ediciones de Santos S.A., Madrid.
- American Psychiatric Association (1995) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV. Ed. Masson SA., Barcelona.
- Arizaga, R. (1998). Epidemiología de las demencias. *Revista Neurológica Argentina*, 23 (1):9-33.
- Baddeley, A. (1998). *Memoria Humana. Teoría y Práctica*. McGrawHill, Madrid.
- Baddeley, A.D., Baddeley, H.A., Bucks, R.S. & Wilcock, G.K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124:1492-1508.
- Bartrés-Faz, D. y Junqué, C.C. (1999). Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Revista de Neurología*, 29(1):64-70.
- Bayles, K.A. & Kazniak, A.W. (1987). Communication and cognition in normal aging and dementia. London: Taylor and Francis, Boston.
- Bennett, D.A., Wilson, R.S., Schneider, J.A., Evans, D.A., Beckett, L.A., Aggarwal, N.T., Barnes, L.L., Fox, J.H. & Bach, J. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 59:198-205.
- Berg, L., Hughes, C.P., Coben, L.A., Danziger, W.L., Martin, R.L. & Knesevich, J. (1982). Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment and description of a study population. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 45:962-968.

- Berg, L., Danziger, W.L., Storandt, M., Coben, L.A., Gado, M., Hughes, C.P. et al. (1984). Predictive features in mild senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 34:563-9.
- Blackford, R.C. & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field. *Developmental neuropsychology*, 5(4):295-306.
- Boone, K.B., Miller, B.L., Lesser, I.M., Hill, E. & D'Elia, L. (1990). Performance on frontal lobe test in healthy, older individuals. *Develop. Neuropsychology*, 6(3): 215-223.
- Boone, K.B. (1999). Neuropsychological Assessment of Executive Functions. En “*The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders*” (Miller, B.L. & Cummings, J.L. eds.) The Guilford Press, NY, 288-303.
- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S. & Larson, E. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 349:763-765.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J.L., Berent, S. & Foster, N.L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elder patients with memory loss. *Arch Neurol*, 58(3):411-6.
- Butter, C.M. (1964). Habituation of responses to novel stimuli in monkeys with selective frontal lesions. *Science*, 144:313-315.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., De Kosky, S.T. & Ganguli, M. (2000). Cognitive test that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain no demented. *Neurology*, 55:1847-1853.
- Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST & Ganguli M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*, 58:853-858.
- Cockburn, J. (1995). Task interruption in prospective memory: A frontal lobe function? *Cortex*, 31:87-97.
- Cohn, N.B., Dustman, R.E. & Bradford, D.C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *Journal of Clinical Psychology* 40(5):1244-1250.
- Collie, A. & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuroscience & Behavioural Review*, 21:365-

371.

- Concha, M., Délano, P., Pérez, C. y Silva, F. (2002). Estandarización de la Escala de Memoria de Wechsler III. Tesis para optar al título de Psicólogo. Universidad de Chile.
- Corey-Bloom, J., Thal, L.J., Galasko, D., Folstein, M., Drachman, D., Raskind, M. et al. (1995). Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 45:211-218.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. & Gershon, S. (1986). Age-Associated Memory Impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology* 2(4):261-276.
- Curtis, C.E., Zald, D.H. & Pardo, J.V. (2000). Organization of working memory within the human prefrontal cortex: a PET study of self-ordered object working memory. *Neuropsychologia*, 38:1503-1510.
- Daigneault, S., Braun, C.M.J. & Whitaker, H.A. (1992). Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Developmental Neuropsychology*, 8(1):99-114.
- Daly, E., Zaitchik, D., Copeland, M., Schmahmann, J., Gunther, J. & Albert, M. (2000). Predicting Conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol*, 57:675-680.
- Damasio, A.R. (1995). On some functions of the human prefrontal cortex. Ed Grafman J., Holyoak KJ & Boller F. *Ann. New York Acad Sciences*, 769, 241-251.
- De León, M.J., Convit, A., De Santi, S., Tarshish, Ch., Wolf, O., Kandil, E. Et al. (2000). Quantitative imaging in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21(suppl 1):S73. Abstract 329.
- Devanand, D.P., Folz, M., Gorlyn, M., Moeller, J. & Stern, Y. (1997). Questionable Dementia: Clinical course and predictors of outcome. *JAGS*, 45:321-328.
- Ebly, E.M., Hogan, D.B., Parhad, I.M. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly: Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Archives of Neurology*, 52(6): 612-619
- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., D'Agostino, R.B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease. A 22-year prospective study of the

- Framingham cohort. *Arch Neurol*, 57:808-813.
- Fabrigoule, C., Rouch, I., Taberly, A., Letenneur, L., Commenges, D., Mazaux, J.M. et al. (1998). Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain*, 121:135-141.
- Fleischmann, U. (1994). Cognition in humans and the borderline to dementia. *Life Sciences*, 55 (25):2051-2056
- Flicker, C., Ferris, S.H. & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41:1006-1009.
- Fox, N.C., Warrington, E.K., Seiffer, A.L., Agnew, S.K. & Rossor, M.N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, 121:1631-1639.
- Fried, L. (2000). Epidemiology of Aging. *Epidemiologic Reviews*, 22(1):95-106.
- Frith, C.D., Friston, K., Liddle, P.F. & Frackowiak, R.S.J. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc. R. Soc. Lond*, 244:241-246.
- Funahashi, Sh. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39:147-165.
- Fuster, J.M. & Alexander, G.E. (1971). Neuron activity related to short term memory. *Science*, 173:652-654.
- Fuster, J.M. (1995). Temporal Processing. Ed Grafman J., Holyoak KJ & Boller F. *Ann. New York Acad Sciences*, 769, 173-183.
- Fuster, J.M. (2002). Physiology of Executive Functions: The Perception-Action Cycle. En: *Principles of Frontal Lobe Function*. Ed. Stuss & Knight. Oxford University Press.
- Gazzaniga, M., Ivry, R. & Mangun, G. (2002). Cognitive Neuroscience. The Biology of the Mind. Ed. W.W. Norton & Company, Inc. (2° edition), USA.
- Golden, Ch. (1999). Stroop. Test de Colores y Palabras. Tea Ediciones (2°ed), Madrid.
- Goldman, W.P., Price, J.L., Storand, M., Grant, E.A., McKeel, Rubin, E.H. & Morris, J.C. (2001). Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 56:361-367.
- Goldman-Rakic, P. (1992). Working memory and the mind. *Scientific American*, September, 73-79.

- Goldman-Rakic, P. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. Ed Grafman J., Holyoak KJ & Boller F. *Ann. New York Acad Sciences*, 769, 71-83.
- Golomb, J., Kluger, A., De Leon, M.J., Ferris, S.H., Mittelman, M., Cohen, J. & George, A.E. (1996). Hippocampal formation size predicts declining memory performance in normal aging. *Neurology*, 47:810-813.
- Grafman, J. (1999). Experimental Assessment of Adult Frontal Lobe Function. En "The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders" (Miller BL & Cummings JL eds) The Guilford Press, 321-344.
- Groot, Y., Wilson, B.A., Evans, J. & Watson, P. (2002). Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *JINS*, (8):645-654.
- Haaland, K.Y., Vranes, L.F., Goodwin, J.S. & Garry, Ph. (1987). Wisconsin Card Sort Test performance in a healthy elderly population. *Journal of Gerontology* 42(3):345-346.
- Hallikainen, M. (1998). Age-associated memory impairment, and apolipoprotein E. A population-based clinical, neuropsychological, neurophysiological and neuroimaging study. Doctoral Dissertation. University of Kuopio.
- Hänninen, T., Hallikainen, M., Koivisto, K., Partanen, K., Laasko, M.P., Riekkinen, P.J. & Soininen, H. (1997). Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, 48: 148-153.
- Haut, M.W., Kuwabara, H., Leach, Sh. & Callahan, T. (2000a). Age-related changes in neural activation during working memory performance. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 7(2):119-129.
- Haut, M.W., Kuwabara, H. & Leach, Sh. (2000b). Neural activation during performance of Number-Letter Sequencing. *Applied Neuropsychology* 7(4):237-242.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. y Curtis G. (1997). WCST. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Tea Ediciones, Madrid.
- Howieson, D.B., Holm, L.A., Kaye, J.A., Oken, B.S. & Howieson, J. (1993). Neurologic function in the optimally healthy oldest old: Neuropsychological evaluation. *Neurology*, 43:1882-1886.
- Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L. & Stern, Y. (1995).

- Neuropsychological detection characterization of preclinic Alzheimer's disease. *Neurology*, 45:957-962.
- Janowsky, R.J., Shimamura, A.P., Kritchevsky, M., Squire, L.R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neurosci*, 103:548-560.
- Johnson, K., Jones, K., Holman, B.L., et al (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's Disease using SPECT. *Neurology*, 50:1563-1571.
- Junqué, C. & Barroso, J. (1995). *Neuropsicología*. Ed.Síntesis, Madrid.
- Junqué, C. y Jurado, M.A. (1994). *Envejecimiento y Demencias*, Ed Martínez de Roca.
- Kanne, S.M., Balota, D.A., Storand, M., McKeel, D.W. & 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.
- Killiany, R., Gomez-Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., Jolesz, F. et al. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 47(4): 430-439.
- Langenecker, S.A., Nielson, K.A., Rao, S.M. 2004. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *NeuroImage*, 21:192-200.
- Larrabee, G.J. & Crook, T.H. (1994). Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized test of memory function. *Int Psychogeriatr*, 6:95-104.
- Launer, L.J., Scheltens, Ph., Lindeboom, J., Barkhof, F., Weinstein, H.C. & Jonker, C. (1995). Medial temporal lobe atrophy in an open population of very old persons: Cognitive, brain atrophy and sociomedical correlates. *Neurology*, 45:747-752.
- Lavados, M., Arraigada, P., Lavados, M. & Vergara, F. (1995). "Mini Mental Test Examination de Folstein. Primer Estudio de Validación en Chile". Presentación en el 50° Congreso Chileno Sociedad de Neurología, Neuropsiquiatría y Neurocirugía. Bs. As.
- Lhermitte, F. (1986). Human anatomy and the frontal lobes. Part II: Patient behaviour in complex and social situations: The "environmental dependency syndrome". *Annals of Neurology*, 19, 326-334.
- Lezak, M.D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17:281-297.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA.

- Linn, R.T., Wolf, P.A., Bachman, D.L., Knoefel, J.E., Cobb, J.L., Belanger, A.J. et al. (1995). The “Preclinical Phase” of probable Alzheimer’s Disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol*, 52:485-490.
- Luszcz, M.A. & Bryan, J. (1999). Toward understanding age-related memory loss in late adulthood. *Gerontology* 45:2-9.
- Luria, A.R. (1996). *The Higher Cortical Functions in Man*. New York:Basic Books.
- Maguire, E., Frackowiak, R. & Frith, C. (1997). Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosciences*, 17(18):7103-7110.
- Masur, D.M., Sliwinski, M., Lipton, R.B., Blau, A.D. & Crystal, H.A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44:1427-1432.
- MacLeod, C.M. (1991). Half a century on research of the Stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin* 109:163-203.
- McAndrews, M.P., & Milner, B. (1991). The frontal cortex and memory for temporal order. *Neuropsychologia*, 29:849-859.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein M., Katzman R., Price D., and Stadlan EM. (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*, 34:939-944.
- Mesulam, M. (2000). *Principles of Behavioural and Cognitive Neurology*. Oxford University Press.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, 9, 90-100.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br. Med. Bull*, 27:272-277.
- Milner, B., Corsi, P. & Leonard, G. (1991). Frontal lobe contributions to recency judgements. *Neuropsychologia*, 29:601-618.
- Morris, J.C., McKeel, D.W., Storandt, M., Rubin, E.H., Price, J.L., Grant, E.A., et al. (1991). Very mild Alzheimer’s disease: Informant-based clinical, psychometric and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*, 41:468-478.



- Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR). (1993). Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11).
- Morris, J.C., Storand, M., McKeel, D.W.Jr., Rubin, E.H., Price, J.L., Grant, E.A., Berg, L. (1996). Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in “normal” aging. Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer’s disease. *Neurology*, 46(3):707-719.
- Morris, J.C., Storandt, M., Miller, J.P., McKeel, D.W., Price, J.L., Rubin, E.H. y Berg, L.(2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58(3):397-405.
- Moscovitch, M. & Winocur, G. (1995). Frontal lobes, memory and aging. Ed Grafman J., Holyoak KJ & Boller F. *Ann. New York Acad Sciences*, 769, 119-150.
- Newman, S.K., Warrington, E.K., Kennedy, A.M. & Rossor, M.N. (1994). The earliest cognitive changes in a person with familiar Alzheimer’s disease: presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer confirmed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 967-972.
- Nyberg, L., McIntosh, A.R., Houle, S., Nilsson, L.G. & Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380:715-171.
- Pardo, J.V., Pardo, P.J., Janer, K.W. & Raichle, M.E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:256-259.
- Parkin, A.J., Walter, B.M. & Hunkin, N.M. (1995). Relationship between normal aging, frontal lobe function, and memory for temporal and spatial information. *Neuropsychology* 9(3):304-312.
- Parkin, A. (1999). Exploraciones en Neuropsicología Cognitiva. Ed. Panamericana.
- Perry, R.J., Watson, P. & Hodges, J.R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer’s disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38:252-271.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M. & Raichle, M.E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single word processing. *Nature*, Lond. 331: 585-589.

- Petersen, R.C., Smith, G., Kokmen, E., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42:396-401.
- Petersen, S.E., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56:303-308.
- Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L. & DeKosky, S.T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56:1133-1142.
- Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered task after frontal and temporal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3):249-262.
- Petrides, M. (1985). Deficit on conditional associative learning tasks after frontal-and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 23:601-614.
- Petrides, M. (1989). Frontal Lobes and Memory. En: Boller F, Grafman J (Eds.), *Handbook of Neuropsychology*, vol. 3, cap. 3, Elsevier Science Publishers.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E. & Evans, A. (1993a). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 878-883.
- Petrides, M. (1995b). Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *The Journal of Neuroscience*, 15(1):359-375.
- Petrides, M. (1995c). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. Ed Grafman J., Holyoak KJ & Boller F. *Ann. New York Acad Sciences*, 769, 85-96.
- Petrides, M. (2000a). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*, 133:44-54.
- Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., Soininen, H. & Aronen, H. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, 47(4): 470-476.

- Postle, B.R., Berger, J.S. & D'Esposito, M. (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *PNAS*, 96(22):12959-12964.
- Pribram, K.H. & Tubbs, W.E. (1967). Short term memory, parsing, and the primate frontal cortex. *Science*, 156:1765-1767.
- Price, J.L. & Morris, J.C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, 45(3):358-368.
- Raz, N., Head, D., Gunning, F. & Ackers, J.D. (1996). Neural correlates of working memory and strategic flexibility: A double dissociation study. Paper presented at meeting of the International Neuropsychological Society, 1996. (cit en Moscovitch y Winocur 1995).
- Ritchie, K., Leibovici, D., Ledésert, B. & Touchon, J. (1996). A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 168:470-476.
- Rowe, J.B., Toni, I., Joseph, O., Frackowiak, R. & Passingham, R. (2000). The Prefrontal Cortex: Response selection or maintenance within working memory?. *Science*, 288:1656-1660.
- Rubin, E., Storandt, M., Miler, Ph., Grant, E., Kinscherf, D., Morris, J. & Berg, L. (1993). Influence of age on clinical and psychometric assessment of subjects with very mild or mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 50:380-383.
- Rubin, E., Storandt, M., Miller, Ph., Kinscherf, D., Grant, E., Morris, J. & Berg, L. (1998). A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch. Neurol.*, 55:395-401.
- Salat, D.H., Kaye, J.A., Janowsky, J.S. 2001. Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer Disease. *Arch.Neurol.*, 58: 1403-1408.
- Salmon, D.P., Thomas, R.G., Pay, M.M., Booth, A., Hofstetter, C.R., Thal, L.J. & Katzman, R. (2002). Alzheimer's Disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, 59:1022-1028.
- Salthouse, T. (1982). *Adult Cognition. An Experimental Psychology of Human Aging.* Brainerd ed. Springer-Verlag, NY
- Schmitt, F.A., Davis, D.G., Wekstein, D.R., Smith, C.D., Ashford, J.W. & Markesbery, W.R. (2000). "Preclinical" AD revisited. *Neuropathology of cognitively normal*

- older adults. *Neurology*, 55:370-376.
- Shimamura, A.P. (1995). Memory and the prefrontal cortex. Ed Grafman J., Holyoak KJ & Boller F. *Ann. New York Acad Sciences*, 769:151-159.
- Small, S.A., Perera, G.M., DeLaPaz, R., Mayeux, R. & Stern, Y. (1999a). Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, 45:466-472.
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive process in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-61.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Test* (2<sup>ed</sup>). Oxford University Press, NY.
- Storand, M. & Hill, R. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 46:383-386.
- Storand, M., Grant, E., Miller, Ph. & Morris, J. (2002). Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology*, 59:1034-1041.
- Strub R. y Black FW. The Mental Status Exam. En Feinberg & Farah (eds): *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, McGraw-Hill, USA, 1997.
- Stuss, D. & Benson, F. (1986). *The Frontal Lobes*. Raven Press, NY.
- Stuss, D.T., Benson, D.F., Kaplan, E.F., Weir, W.S., Naeser, M.A., Lieberman, I. & Ferril, D. (1983). The involvement of orbitofrontal cerebrum in cognitive tasks. *Neuropsychologia*, 21(3):235-248.
- Stuss, D.T., Floden, D., Alexander, M.P., Levine, B. & Katz, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, 39:771-786.
- Swick, D. & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia* (40):1240-1253.
- Szatkowska, I., Grabowska, A. & Szymanska. (2000). Phonological and semantic fluencies are mediated by different regions of the prefrontal cortex. *Acta Neurobiol. Exp.*, 60:503-508.
- Tendolkar, I. & Rugg, M.D. (1998). Electrophysiological dissociation of recency and recognition memory. *Neuropsychologia*, 36(6):477-490.

- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E. & St. George-Hyslop, P.H.(1996). Prediction of probable Alzheimer's Disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 46:661-665.
- Tsuda, Y. & Hartmann, A. (1989). Changes in hyperfrontality of cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity with age. *Stroke*, 20:1667-1673.
- Wechsler, D. (1997). The Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX, The Psychological Corporation.
- Wecker, N.S., Kramer, J.H., Wisniewski, A., Delis, D.C. & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology* , 14(3):409-414, 2000 Abstract
- Weinberger, D.R., Berman, K.F. & Zec, R.F. (1986). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow (rCBF) evidence. *Arch. of gen. Psychiat.* 43:114-125.
- Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R. & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol*, 48:278-281.
- West, R.L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2): 272-292.
- Yener, G. & Zaffos, A. (1999). Memory and the frontal lobes. En "The Human Frontal Lobes. Functions and Disorders". Eds. Miller BL & Cummings JL. The Guilford Press, NY, 288-303.

## **VII ANEXOS**

## Anexo 1

### Asignación del Puntaje CDR

Use toda la información disponible para asegurarse de que realiza el mejor juicio posible. Puntúe cada categoría en la forma más independiente posible (Memoria, Orientación, Juicio y Solución de Problemas, Asuntos de la Comunidad, Casa y Hobbies, Cuidado Personal). Marque sólo un casillero para cada categoría, puntuando alteración como un declinamiento del nivel usual de la persona debido sólo a una disminución cognitiva, y no una alteración debida a otros factores, tales como impedimentos físicos o depresión. Ocasionalmente la evidencia es ambigua y el mejor juicio clínico es que la categoría podría ser puntuada en cualquiera de dos casilleros contiguos, como alteración leve (1) o moderada (2). En tal situación el procedimiento standard es puntuar la categoría en el casillero de mayor alteración.

La Afasia es tomada en cuenta evaluando tanto la función verbal como no verbal en cada categoría cognitiva. Si el grado de Afasia es mayor al de la demencia en general, el sujeto es puntuado de acuerdo a la demencia, y se acompaña con evidencia de su funcionamiento no verbal.

El puntaje total CDR se deriva de los puntajes en cada uno de los 6 casilleros ("box scores") del siguiente modo:

Memoria (M) es considerada la categoría primaria y todas las otras son categorías secundarias.

El puntaje total CDR = M si al menos 3 de las categorías secundarias tienen el mismo puntaje que Memoria.

Cuando 3 o más categorías secundarias tienen más o menos que M, el puntaje total CDR = puntaje de la mayoría de las categorías secundarias (sea cual sea el lado en que se agrupen la mayoría de las categorías secundarias respecto de la M).

Cuando 3 categorías secundarias se puntúan de un lado de M y 2 categorías se puntúan del otro lado, CDR = M.

Cuando M = 0.5, CDR = 1 si al menos 3 de las demás categorías se puntuaron 1 o más. Si M = 0.5, CDR no puede ser 0; sólo puede ser 0.5 or 1.

Si M = 0, CDR = 0 a menos que haya alteración (0.5 o más) en 2 o más categorías secundarias, en cuyo caso CDR = 0.5.

Estas reglas, si bien son aplicables a la mayoría de las situaciones de Enfermedad de Alzheimer, no cubren todas las combinaciones posibles de puntajes. Ocurren ocasionalmente circunstancias en la EA y son esperables en otras demencias, que se puntúan del siguiente modo

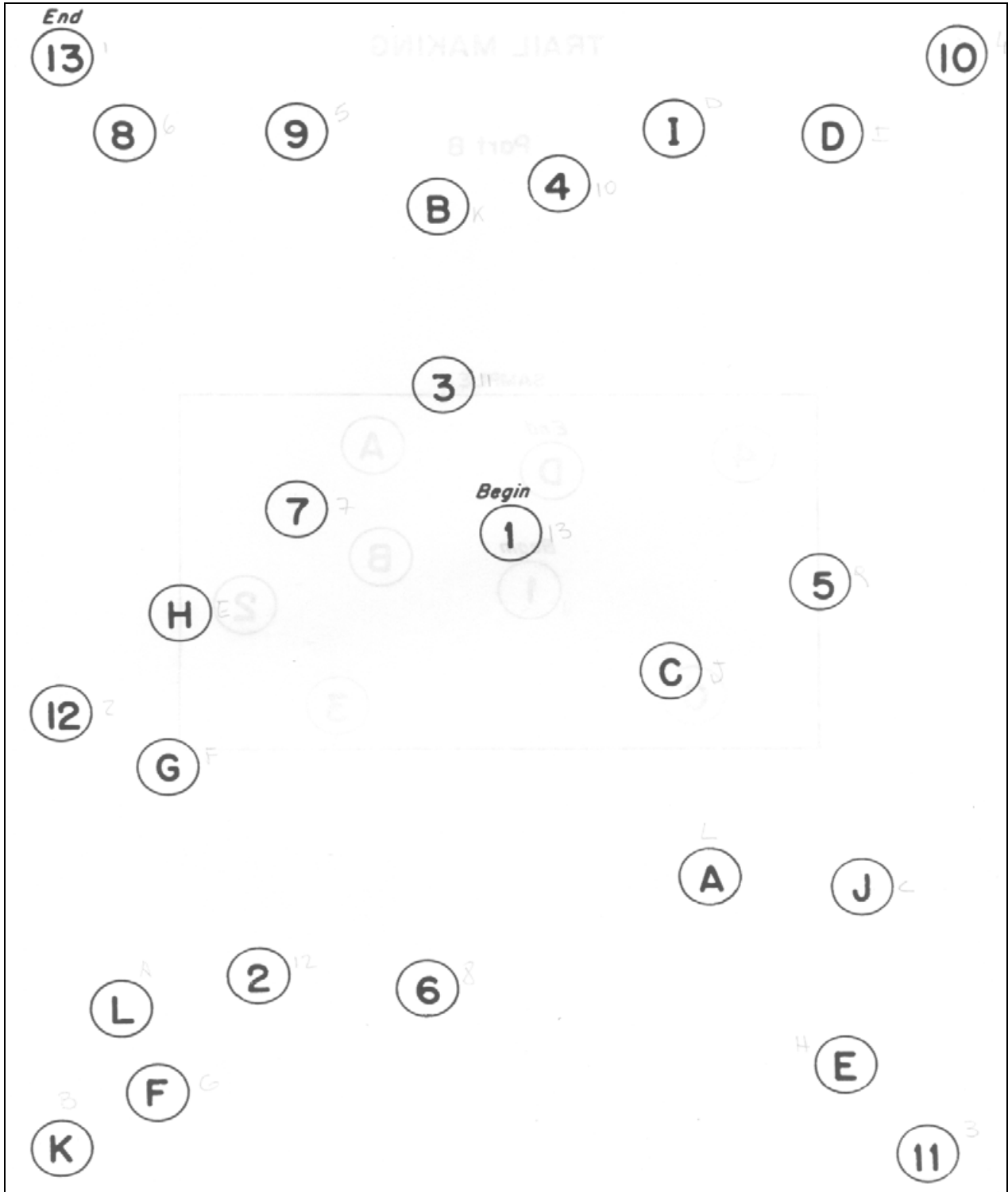
(1) Con empate en las categorías secundarias de un lado de M, elija el puntaje más cercano a M como puntaje total CDR (ej. M y otra categoría secundaria = 3, 2 categorías secundarias = 2, y 2 categorías secundarias = 1; CDR = 2).

(2) Cuando sólo a 1 o 2 categorías secundarias se les dá el mismo puntaje que a M, CDR = M en tanto no más de dos categorías secundarias estén en cualquier lado de M.

(3) Cuando M = 1 o más, CDR no puede ser 0; en estas circunstancias, CDR = 0.5 cuando la mayoría de las categorías secundarias son 0.

Traducción de la página de Asignación del puntaje CDR: Morris, J.C. (1993). The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412-2414.

**Anexo 2**  
**Trail Making Test B**





**Anexo 3**  
**Subtest Secuenciación Letras y Números (Wechsler Memory Scale-III)**

<b>Item/ensayo</b>	<b>(Respuesta Correcta)</b>	<b>Respuesta</b>	<b>Puntaje 0 o 1</b>
<b>1.- Ensayo 1</b>	<b>L - 2</b>	<b>(2 - L)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>6 - P</b>	<b>(6 - P)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>B - 5</b>	<b>(5 - B)</b>	
<b>2.- Ensayo 1</b>	<b>F - 7 - L</b>	<b>(7 - F - L)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>R - 4 - D</b>	<b>(4 - D - R)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>H - 1 - 8</b>	<b>(1 - 8 - H)</b>	
<b>3.- Ensayo 1</b>	<b>T - 9 - A - 3</b>	<b>(3 - 9 - A - T)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>V - 1 - J - 5</b>	<b>(1 - 5 - J - V)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>7 - N - 4 - L</b>	<b>(4 - 7 - L - N)</b>	
<b>4.- Ensayo 1</b>	<b>8 - D - 6 - G - 1</b>	<b>(1 - 6 - 8 - D - G)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>K - 2 - C - 7 - S</b>	<b>(2 - 7 - C - K - S)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>5 - P - 3 - Y - 9</b>	<b>(3 - 5 - 9 - P - Y)</b>	
<b>5.- Ensayo 1</b>	<b>M - 4 - E - 7 - Q - 2</b>	<b>(2 - 4 - 7 - E - M - Q)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>W - 8 - H - 5 - F - 3</b>	<b>(3 - 5 - 8 - F - H - W)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>6 - G - 9 - A - 2 - S</b>	<b>(2 - 6 - 9 - A - G - S)</b>	
<b>6.- Ensayo 1</b>	<b>R - 3 - B - 4 - Z - 1 - C</b>	<b>(1 - 3 - 4 - B - C - R - Z)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>5 - T - 9 - J - 2 - X - 7</b>	<b>(2 - 5 - 7 - 9 - J - T - X)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>E - 1 - H - 8 - R - 4 - D</b>	<b>(1 - 4 - 8 - D - E - H - R)</b>	
<b>7.- Ensayo 1</b>	<b>5 - H - 9 - S - 2 - N - 6 - A</b>	<b>(2 - 5 - 6 - 9 - A - H - N - S)</b>	
<b>Ensayo 2</b>	<b>D - 1 - R - 9 - B - 4 - K - 3</b>	<b>(1 - 3 - 4 - 9 - B - D - K - R)</b>	
<b>Ensayo 3</b>	<b>7 - M - 2 - T - 6 - F - 1 - Z</b>	<b>(1 - 2 - 6 - 7 - F - M - T - Z)</b>	

**Puntaje Total**

Anexo 4  
Hoja de Interferencia Test de Stroop

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Anexo 5  
Hoja de Respuesta Tarea de Memoria del Orden Temporal

MIRADA

HUESO

AVENIDA

MAGNOLIA

MANTO

RUEDA

FÓSFORO

NIEVE

AULA

PARED

ELEFANTE

DAMASCO

## Anexo n° 6

### Ejemplo de Puntaje de Diferencia Relativa Orden Temporal (DRMOT)

	Respuesta	Posición correcta		DRMOT*
PARED	1	1	=	0
MAGNOLIA	3	2	=	1
NIEVE	2	3	=	1
FÓSFORO	8	4	=	4
HUESO	9	5	=	4
MANTO	4	6	=	2
MIRADA	7	7	=	0
AULA	10	8	=	2
RUEDA	5	9	=	4
ELEFANTE	11	10	=	1
DAMASCO	6	11	=	5
AVENIDA	12	12	=	0
<b>TOTAL</b>				<b>24</b>

**\* DRMOT: 24**

Cuente las unidades de diferencia entre la posición correcta y la posición asignada por el sujeto a la palabra dentro de la lista. NO CONSIDERE LA DIRECCIÓN DE LA DIFERENCIA, CONSIDERE COMO POSITIVOS TODOS LOS SIGNOS AL SUMAR.

**N° Errores: 9**

Considere error toda respuesta en que exista discrepancia entre el lugar de presentación de la palabra (columna "Posición correcta") y el lugar asignado por el sujeto a la palabra (columna "Respuesta")

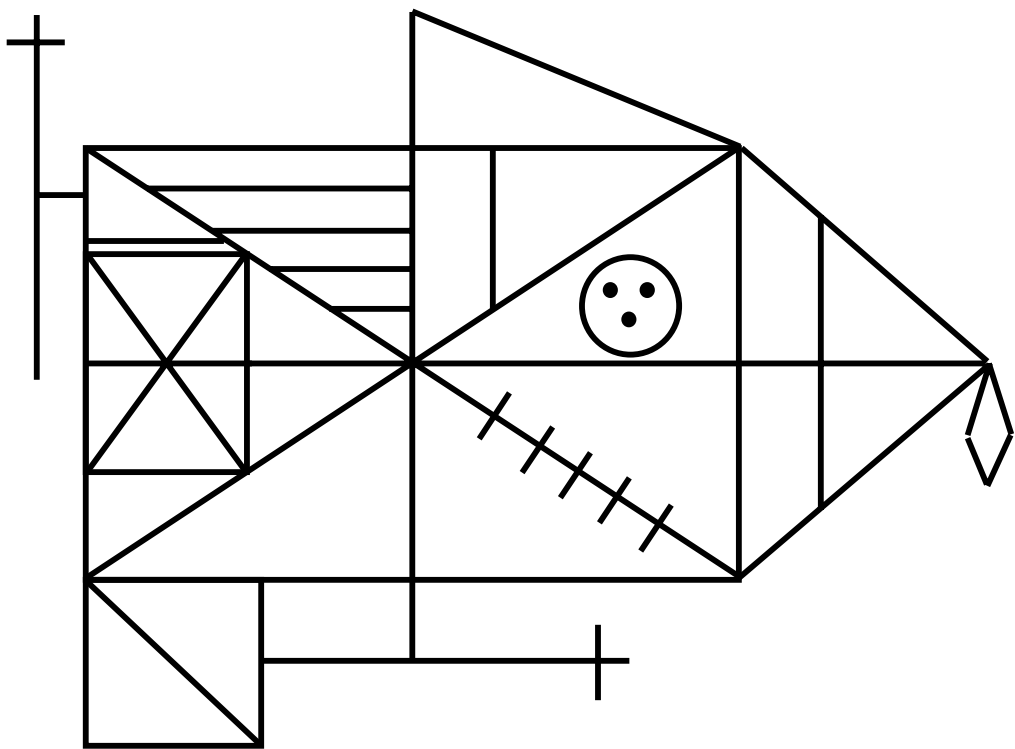
**Anexo 7**  
**Estímulos Tarea Monitoreo Semántico**  
(Los estímulos se presentaron auditivamente)

- 1) mariposa
- 2) conejo
- 3) **jaguar**
- 4) **doberman**
- 5) **leopardo**
- 6) gato
- 7) **cocodrilo**
- 8) hormiga
- 9) **león**
- 10) **tigre**
- 11) **pantera**
- 12) **oso**
- 13) **puma**
- 14) ardilla
- 15) paloma
- 16) **escorpión**
- 17) **serpiente cascabel**
- 18) gorrión
- 19) **tiburón**
- 20) trucha
- 21) **hiena**
- 22) **piraña**
- 23) **araña de rincón**
- 24) cisne
- 25) **lobo**
- 26) **vampiro**
- 27) **rottweiler**
- 28) **viuda negra**
- 29) colibrí
- 30) **cobra**
- 31) **boa**
- 32) ganzo
- 33) **gorila**
- 34) gallina
- 35) vaca

En negritas y subrayado aparecen los 22 estímulos blanco, que se consideran como “peligrosos”.

Anexo 8

Figura Compleja de Rey



Anexo 9  
Trail Making Test A

