UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Estudio de las funciones ejecutivas en la detección del envejecimiento patológico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Almudena Junquera Fernández

Directora

Sara Fernández Guinea

Madrid

© Almudena Junquera Fernández, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Estudio de las funciones ejecutivas en la detección del envejecimiento patológico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Almudena Junquera Fernández

DIRECTORA

Sara Fernández Guinea

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Estudio de las funciones ejecutivas en la detección del envejecimiento patológico

---

Almudena Junquera Fernández



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Directora: Sara Fernández Guinea

A mis padres, a mi hermana y a ti.

Por tanto, siempre.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Listado de tablas **1**

Listado de figuras **3**

Listado de acrónimos **4**

Resumen **5**

Abstract **8**

Justificación **11**

PARTE I: REVISIÓN TEÓRICA ***12***

1. DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL AL PATOLÓGICO **13**

1.1 Envejecimiento normal **13**

1.1.1 Definición y contextualización del envejecimiento 13

1.1.2 Cambios generales asociados al envejecimiento 15

1.1.3 Perfil cognitivo en el envejecimiento normal 17

1.2 Envejecimiento patológico **19**

1.2.1 El continuo del envejecimiento patológico 19

1.2.2 Características neuropatológicas y biomarcadores. 31

1.2.3 La neuropsicología en la diferenciación del envejecimiento normal y patológico 34

1.2.4 Predicción del avance del deterioro cognitivo 36

2. FUNCIONES EJECUTIVAS **40**

2.1 Caracterización de las funciones ejecutivas **40**

2.2 Modelos explicativos de las funciones ejecutivas **41**

2.3 Anatomía y fisiología de las funciones ejecutivas **48**

2.4 La evaluación de las funciones ejecutivas **52**

PARTE II: PARTE EXPERIMENTAL ***54***

I. PRIMERA INVESTIGACIÓN ***56***

1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS **56**

2. METODOLOGÍA **57**

2.1 Muestra 57

2.2 Materiales 59

2.3 Procedimiento 61
2.4 Análisis estadísticos 61

3. RESULTADOS 62

3.1 Análisis de los grupos iniciales 62
3.2 Clasificación del grupo DCL 63
3.3 Análisis de los grupos de DCL 66

II. SEGUNDA INVESTIGACIÓN 70

1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS 70

2. METODOLOGÍA 71

2.1 Muestra 71
2.2 Materiales 74
2.3 Procedimiento 74
2.4 Análisis estadísticos 74

3. RESULTADOS 75

3.1 Análisis de la conversión a síndrome clínico de Alzheimer 75
3.2 Predicción de la conversión a síndrome clínico de Alzheimer 78

III. TERCERA INVESTIGACIÓN 82

1. OBJETIVO E HIPÓTESIS 82

2. METODOLOGÍA 82

2.1 Muestra 82
2.2 Materiales 83
2.3 Procedimiento 84
2.4 Análisis estadísticos 84

3. RESULTADOS 85

3.1 Análisis del funcionamiento ejecutivo 85
3.2 Análisis de la patología cerebral 86

PARTE III: DISCUSIÓN 88

PARTE IV: CONCLUSIONES 101

PARTE V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 103

PARTE VI: ANEXOS 129

Listado de tablas

Revisión teórica

Tabla 1: Perfil de biomarcadores y terminología utilizada en la enfermedad de Alzheimer. Adaptación de la Tabla 2 de Jack Jr. y cols., (2018).

Tabla 2: Caracterización clínica del deterioro cognitivo leve (DCL). Ampliación de la tabla 1 de Petersen y cols., 2014.

Tabla 3: Etapas de la enfermedad de Alzheimer en función del grado de severidad de la enfermedad, según distintos autores: Croisile y cols., 2012; APA, 2013 (DSM-V); Dubois, 2018; Jack Jr. y cols., 2018; Petersen y cols., 2021.

Parte experimental

I – Primera investigación

Tabla 4: Características sociodemográficas de los grupos control y DCL al inicio de la investigación.

Tabla 5: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes al inicio de la investigación según el grupo en el que se encuentran: control o DCL.

Tabla 6: Características sociodemográficas de los participantes pertenecientes a los distintos grupos de DCL clásicos.

Tabla 7: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes al inicio de la investigación según si son controles o el grupo de DCL en el que se encuentren: DCLa, DCLam o DCLna.

Tabla 8: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes según si son controles o el *cluster* en el que se encuentren.

Tabla 9: Distribución de participantes en los diferentes grupos utilizados en la investigación (clasificación de DCL tradicional o grupos creados a través de un análisis de K-medias).

II – Segunda investigación

Tabla 10: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes en el segundo año de la investigación según el grupo en el que se encuentran: control, DCL o EA.

Tabla 11: Características clínicas, sociodemográficas y neuropsicológicas de los participantes en el tercer año de la investigación según el grupo en el que se encuentran: control, DCL o EA.

Tabla 12: Número de participantes que evoluciona de DCL a EA del primer al segundo año de investigación y el grupo en el que se encontraban antes de la progresión.

Tabla 13: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes según si convierten a síndrome clínico de Alzheimer (conversores) o permanecen estables del primer al segundo año de investigación.

Tabla 14: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes según si convierten a síndrome clínico de Alzheimer (conversores) o permanecen estables del primer al tercer año de investigación.

Tabla 15: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer en función del tipo de clasificación que se utilice, además de indicadores de la severidad inicial del deterioro: MMSE, ACE-R y CDR.

Tabla 16: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer de las pruebas de funciones ejecutivas.

Tabla 17: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se compara la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer de la clasificación de DCL tradicional y de la clasificación disejecutiva (*clusters*), además de indicadores de la severidad inicial del deterioro: MMSE, ACE-R y CDR.

Tabla 18: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad de las pruebas de funciones ejecutivas para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer.

Tabla 19: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer de las pruebas de funciones ejecutivas, además de indicadores de la severidad inicial del deterioro: MMSE, ACE-R y CDR.

III – Tercera investigación

Tabla 20: Características clínicas y sociodemográficas de los grupos control y DCL del estudio de neuroimagen.

Tabla 21: Análisis de regresión lineal simple de las pruebas de funciones ejecutivas.

Tabla 22: Análisis de regresión lineal por pares de las pruebas de funciones ejecutivas. (Junquera y cols., 2020a).

Tabla 23: Modelo de regresión lineal simple de las áreas cerebrales con resultado significativo en el análisis. (Junquera y cols., 2020a).

Listado de figuras

Revisión teórica

Figura 1: Evolución en el envejecimiento de la memoria (arriba a la izquierda), la velocidad de procesamiento (arriba a la derecha), el razonamiento (abajo a la izquierda) y el vocabulario (abajo a la derecha). Imagen tomada de Salthouse, 2019.

Figura 2: Modelo de funciones ejecutivas de Diamond. Imagen tomada de Diamond, 2013.

Parte experimental

I – Primera investigación

Figura 3: Distribución de los grupos de DCL clásicos en nuestros *clusters*, especificando la distancia entre ellos.

Listado de acrónimos

ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination* – Revisado

ACS: Síndrome clínico de Alzheimer

AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

APA: Asociación Americana de Psicología

AVD: Actividades de la vida diaria

BADS: *Behavioral Assessment of Disexecutive Syndrome*

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CMM: Centro Municipal de Mayores

DCL: Deterioro cognitivo leve

DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico de dominio simple

DCLam: Deterioro cognitivo leve amnésico de dominio múltiple

DCLna: Deterioro cognitivo leve no amnésico

DCLnam: Deterioro cognitivo leve no amnésico de dominio múltiple

DSM: Manual Estadístico y de Diagnóstico de las Enfermedades Mentales

EA: Enfermedad de Alzheimer

FAS: Test de fluidez verbal

FDG-PET: PET de Desoxiglucosa fluorada

GDS: *Geriatric Depression Scale*

INE: Instituto Nacional de Estadística

MMSE: *Mini-Mental State Examination*

NIMH: Instituto Nacional de Salud Mental

NIA-AA: Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer

NINCDS-ADRDA: Instituto Nacional de Desórdenes Comunicativos y Neurológicos e Ictus, junto con la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Enfermedades Asociadas

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de Naciones Unidas

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PIB: Producto Interior Bruto

RCP: Recuerdo a corto plazo

RLP: Recuerdo a largo plazo

RM: Resonancia Magnética

SEN: Sociedad Española de Neurología

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España – Complutense

TMT: *Trail Making Test*

Resumen

Este trabajo *Estudio de las funciones ejecutivas en la detección del envejecimiento patológico* se centra en uno de los fenómenos actuales más importantes: el evidente envejecimiento de la población y el consecuente aumento de la prevalencia de enfermedades asociadas a la edad, entre las que destacan enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, el caso más común de demencia. Actualmente no existe tratamiento farmacológico que pueda parar el proceso neuropatológico de la enfermedad de Alzheimer, aunque sí se ha visto que, con la aplicación muy temprana de tratamientos, especialmente los no farmacológicos, se pueden disminuir o atenuar los síntomas cognitivos. Esto ha planteado la necesidad de encontrar biomarcadores y marcadores cognitivos tempranos de la misma. Tradicionalmente, las investigaciones se han centrado en la afectación de la memoria como síntoma inicial de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las evidencias actuales indican que hay otras capacidades, como las funciones ejecutivas que se ven afectadas en las etapas más tempranas de esta enfermedad, en muchas ocasiones, incluso en etapas asintomáticas, donde los problemas de memoria aún no son evidentes.

Los objetivos principales de esta investigación han sido la identificación de un fenotipo de deterioro cognitivo leve disejecutivo, que pueda predecir con antelación el desarrollo de los síntomas más graves de la enfermedad de Alzheimer; y el análisis de los componentes de las funciones ejecutivas como posibles marcadores cognitivos tempranos de la enfermedad. Es decir, analizar la posibilidad de que algunos componentes ejecutivos nos permitan identificar a las personas cuyo deterioro cognitivo va a declinar más rápidamente dentro del envejecimiento patológico. Para ello se han llevado a cabo tres estudios. El primer estudio tiene como objetivo principal la identificación de un grupo de deterioro cognitivo leve caracterizado por una disfunción disejecutiva severa – deterioro cognitivo leve disejecutivo. El segundo estudio tiene como objetivos analizar si el fenotipo del deterioro cognitivo disejecutivo y/o la afectación de algunos componentes ejecutivos pueden predecir la conversión a síndrome clínico de Alzheimer. Y el tercer estudio tiene como objetivo principal la valoración de la relación entre la neurodegeneración del deterioro cognitivo leve disejecutivo y la afectación cerebral típicamente asociada con la enfermedad de Alzheimer.

Se ha llevado a cabo un estudio longitudinal en el que se ha evaluado a 187 participantes anualmente durante un período de tres años, clasificándolos inicialmente como mayores sanos cognitivamente y personas con deterioro cognitivo leve. Esta clasificación inicial seguía los criterios de deterioro cognitivo leve planteados por Petersen (2004), basados prioritariamente

en la afectación de la memoria. A continuación, se ha llevado a cabo una clasificación del grupo de participantes con deterioro cognitivo leve, basada en la disfunción ejecutiva, que ha dado lugar a tres grupos: uno sin disjunción ejecutiva, otro con cierta disfunción ejecutiva y un tercero con una disfunción ejecutiva severa. Aparece así la oportunidad de plantear un deterioro cognitivo disejecutivo. El tercer grupo está formado en su mayoría por personas que, según la clasificación de deterioro cognitivo leve tradicional, pertenecen al grupo multiamnésico. Precisamente, los pacientes que se convierten a síndrome clínico de Alzheimer en uno y dos años pertenecen a este tercer grupo, caracterizado por la afectación significativa del funcionamiento ejecutivo. Los análisis de regresión realizados muestran cómo la clasificación basada en el deterioro cognitivo disejecutivo es responsable de un porcentaje elevado de la varianza asociada al modelo de predicción, tanto en un año como en dos años. Incluso, las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas que valoran las funciones ejecutivas predicen esta conversión mejor que la afectación cognitiva inicial. La clasificación tradicional del deterioro cognitivo leve basada en la afectación principal de la memoria, no ha podido predecir esta conversión del deterioro cognitivo a síndrome clínico de Alzheimer, ni en uno ni en dos años.

En el análisis realizado para descubrir cuáles son los componentes de las funciones ejecutivas que mejor predicen la conversión a síndrome clínico de Alzheimer, destacan la flexibilidad cognitiva y la categorización verbal, ya que han sido capaces de predecir la progresión del declive cognitivo, con dos años de antelación, incluso después de controlar la severidad del deterioro al inicio de la investigación. Todos estos resultados resaltan el papel significativo de las funciones ejecutivas para caracterizar las etapas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer, y la importancia de valorarlas.

Los análisis de neuroimagen realizados, valorando la volumetría cerebral mediante resonancia magnética, de las personas con deterioro cognitivo leve disejecutivo, muestran un patrón de afectación cerebral caracterizado por una atrofia de la corteza entorrinal y otras áreas de los lóbulos temporal y occipital, que es precisamente la afectación del lóbulo temporal típicamente asociadas con el continuo de la enfermedad de Alzheimer.

En conclusión, este trabajo identifica un fenotipo cognitivo de la enfermedad de Alzheimer basado en la afectación de las funciones ejecutivas. Este deterioro cognitivo disejecutivo permite identificar las etapas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer, y predice con dos años de antelación, las personas que tienen riesgo de convertirse a enfermedad de Alzheimer. Del mismo modo, se confirma el papel de la flexibilidad cognitiva y de la categorización, ambos

componentes de las funciones ejecutivas, como marcadores tempranos de la progresión del deterioro cognitivo en el envejecimiento patológico. Este fenotipo de deterioro cognitivo leve disejecutivo queda definido neuropatológicamente por un patrón de neurodegeneración de la corteza entorrinal y otras áreas de los lóbulos temporal y occipital, típicamente asociado con esta patología, por lo que podemos decir de manera fehaciente que este perfil cognitivo se encuentra situado en el continuo de la enfermedad de Alzheimer.

Por tanto, las pruebas neuropsicológicas que valoran la flexibilidad cognitiva y la categorización, deberían formar parte de las evaluaciones neuropsicológicas y de los estudios que se hagan con personas mayores especialmente, para detectar aquellas que tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en los próximos años. Todo ello permitirá y favorecerá la aplicación de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos eficaces en las etapas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer.

Abstract

The study *Estudio de las funciones ejecutivas en la detección del envejecimiento patológico* focuses on one of the most important current phenomenon: the evident aging in the population and the rising in the prevalence of related-to-aging illnesses among which the neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (the most common case of dementia), are prominent. Nowadays no efficient pharmacological treatment has been found against neuropathology of Alzheimer's disease. However, early application of non-pharmacological treatments could delay cognitive symptoms of the illness. This fact has established the necessity of finding biomarkers and early cognitive markers of Alzheimer's disease. Traditionally, researchers have focused on the cognitive domain of memory as the initial symptom of Alzheimer's disease. Yet the affectation in other capacities in the early stages of the malady, such as the executive functions, are becoming more and more evident. In several occasions, these symptoms are found even in asymptomatic phases, where memory deficits are not evident yet.

The main goals of this research have been to identify a dysexecutive mild cognitive impairment profile which could predict the worst cognitive symptoms of Alzheimer's disease, and the analysis of executive function components as early markers of the progression in the cognitive affectation of the person. That means to analyse the possibility that some executive components allow us to identify people whose cognitive impairment is going to get worse rapidly in pathological aging. Three different studies have been established. The main objective of the first study is the identification of a mild cognitive impairment group with a severe dysexecutive function: dysexecutive mild cognitive impairment. The main purpose of the second study is to analyse if this dysexecutive mild cognitive impairment and executive components could predict the conversion to Alzheimer's disease. Finally, the main objective of the third study is to analyse the relation among neuropathology of dysexecutive MCI and those typically related with Alzheimer's disease.

A longitudinal research has been performed, analysing a sample of 187 participants annually during three years. They have been classified at baseline as cognitively healthy or mild cognitive impairment. This initial classification followed Petersen (2004) mild cognitive impairment criteria, which were based basically on memory deficits. A classification based on executive dysfunction has been established then, and three groups were obtained: the first without executive dysfunction, the second with mild executive dysfunction and the third with a severe executive dysfunction. That is how we could consider a dysexecutive cognitive

impairment. Participants on the third group are identified mainly as multiamnestic mild cognitive impairment if traditional classification of mild cognitive impairment is considered. Patients who progress to Alzheimer's clinical syndrome in one or two years are precisely of this group, characterised by a significant deficit of executive functioning. Regression analysis show that the classification based on dysexecutive cognitive impairment is the most significant in the variability related to prediction model, in one or two years. Results on neuropsychological tasks that analyse executive functions predict the conversion to Alzheimer's disease better than initial severity of the cognitive impairment. Traditional classification of mild cognitive impairment, based on memory deficits, could not predict this progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's clinical syndrome in one or two years.

Executive functions as cognitive flexibility and verbal categorization have been able to predict the progression to Alzheimer's clinical syndrome two years before, even when controlling the severity of cognitive impairment at baseline. All these results emphasise the significant role of executive functions to characterise the prodromal stages of Alzheimer's disease, and the importance of analysing them.

Neuroimaging results, that assess cerebral volumetry using magnetic resonance in participants with dysexecutive mild cognitive impairment, show a pattern of cerebral affectation characterised by an atrophy in entorrinal cortex and other areas of temporal and occipital lobes, which is precisely the temporal affectation typically related to Alzheimer's disease.

To conclude, this research identifies a cognitive phenotype of Alzheimer's based on the affectation of executive functions. This dysexecutive cognitive impairment allows us to identify the prodromal stages os Alzheimer's disease and it predicts people who are on risk to progress to Alzheimer's disease two years prior to the progression. Moreover, it confirms the role of the cognitive flexibility and the verbal categorization, both components of the executive functions, as early markers of the cognitive impairment progression in pathological aging. This dysexecutive mild cognitive impairment phenotype is neuropathologically defined by a pattern of neurodegeneration of the entorhinal cortex and other areas of the temporal and occipital lobe, typically associated with Alzheimer's disease. Therefore, it can be indubitably stated that this cognitive profile is situated in the continuous of this disease.

Neuropsychological test that assess cognitive flexibility and categorization should be part of neuropsychological evaluations and researchs that include elderly population, in order to detect the highest probability of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's

disease. It will support the application of pharmacological and no pharmacological efficient treatments in the prodromal stages of Alzheimer's disease.

Justificación

Hoy en día las palabras Alzheimer y memoria están indiscutiblemente unidas, no podemos pensar en una de ellas sin que automáticamente nos venga la otra a la cabeza. Podemos encontrar referencias a esta unión en muchos ámbitos de nuestro día a día como el cine, los libros… y, por desgracia, nuestra propia experiencia, en nuestras casas o en las de conocidos y amigos. Es automático. En cuanto nos hablan de alguien con problemas de memoria nos aparece un pequeño nudo en el estómago que en seguida nos lleva a pensar en Alzheimer, aunque luego pensando fríamente lo podamos relativizar. O al revés, si nos dicen que alguien tiene Alzheimer rápidamente pensamos "pobrecito, se va a olvidar de todo"…

Pero ¿y si no fuera así? ¿Y si la memoria fuera solo un síntoma más? ¿Y si pudiéramos entrenar a familiares o cuidadores, además de a los profesionales clínicos, para que detectaran síntomas mucho antes de esos fallos de memoria? ¿Y si pudiéramos hacerlo antes de que el deterioro fuese irreversible pero también notorio, antes de que supusiera un impedimento para la autonomía de la persona?

Continuamente somos testigos de cambios en nuestro entorno: un niño que se hace adulto, una relación que se rompe o una prenda que se estropea. Pero es raro encontrar cambios que ocurran de manera repentina. La mayoría de ellos son procesos progresivos en los que no ponemos atención hasta encontrarnos con el acabado.

Sin entrar en términos técnicos, las enfermedades neurodegenerativas no dejan de ser un cambio que se produce en nuestro cuerpo, patológico sí, pero cambio al fin y al cabo. Y como tal sigue todo un proceso progresivo en el que las pequeñas afectaciones pasan desapercibidas o no se les presta atención hasta que nos encontramos con los síntomas más evidentes y preocupantes. Hasta que ya es demasiado tarde.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, la afectación de las funciones ejecutivas es posiblemente aquello que no se está teniendo lo suficientemente en cuenta, pero que podría llamarnos la atención para identificar etapas muy tempranas de la enfermedad, aun sin síntomas clínicos, cuando aún estemos a tiempo de intervenir de manera eficaz. Dificultades para planificar eventos nuevos, o tendencia a seguir rutinas y evitar afrontar cambios, podrían permitirnos identificar a las personas con mayor probabilidad de desarrollar la patología y centrar en ellas la aplicación de las terapias y tratamientos disponibles. La investigación, aquí recogida, trata de poner en valor la importancia de las funciones ejecutivas en el envejecimiento patológico.

PARTE I:

REVISIÓN TEÓRICA

1. DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL AL PATOLÓGICO

1.1 Envejecimiento normal

1.1.1 Definición y contextualización del envejecimiento

El envejecimiento o senescencia se define, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, que supone una disminución de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los agentes lesivos que inciden en el individuo (OMS, 2015).

Si hablamos de cifras, en el año 2019 España superó por primera vez en su historia los 47 millones de habitantes, con una media de edad de 44 años (Instituto Nacional de Estadística, INE). Sin embargo, tan solo un siglo antes, en el año 1900, la esperanza de vida al nacer era de 34,8 años, una cifra que ni siquiera alcanza la edad media actual de la población. En 2020 la esperanza de vida en España ascendió hasta los 80,9 años en los hombres y 86,2 años en las mujeres; y se prevé que en el año 2067 la esperanza de vida sea de 86,4 en los hombres y 90,8 años en las mujeres. Esta evolución queda muy bien resumida en la siguiente frase: “En la España de 1900, la esperanza de vida de un recién nacido era de casi 35 años. En la actualidad, hay que esperar a cumplir 50 años para tener por delante la misma expectativa de un recién nacido de entonces” (Puga, 2020).

Esa esperanza de vida es un indicador del estado de salud global de la población. Sin embargo, el incremento del número de personas mayores también es un reto para las familias, los servicios sanitarios y de cuidados, y los responsables políticos, entre otros. Así, en el año 2019 había 9,1 millones de personas mayores de 65 años en España, lo que suponía un 19,4% de la población (apenas una quinta parte). Si la tendencia se mantiene, se espera que en el año 2050 esa cifra alcance los 15,7 millones de personas, lo que supondrá un 31,6% de la población española (casi un tercio del total), de los cuales el 30% superará los 80 años. Con estas cifras, la presencia de centenarios en la población ya no es anecdótica y se prevé que más de 100.000 personas alcancen esa cifra en el año 2050. De hecho, la Organización de Naciones Unidas (ONU) considera que en 2050 España será el país más envejecido del mundo (INE, 2020). Para que nos hagamos una idea, en la actualidad, 14 personas cada día cumplen 100 años en España. Si las tendencias no cambian, podemos esperar que dentro de tan solo 15 años sean 30 personas cada día las que sobrepasen ese umbral (Puga, 2020).

Ante el aumento del porcentaje de población anciana en la sociedad, cabe esperar un aumento del diagnóstico de enfermedades asociadas a la edad, tales como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares o demencia. La prevalencia e incidencia de este último caso, la demencia, se incrementa a partir de los 65 años de forma exponencial, por lo que el progresivo envejecimiento de la población debido al incremento de la esperanza de vida, hace que el número de casos de demencia previsiblemente vaya a aumentar durante las próximas décadas. De hecho, España es uno de los países que mayor esperanza de vida tiene a nivel mundial, por lo que no es de extrañar que sea el tercer país del mundo con mayor prevalencia de la demencia. Estudios poblacionales recientes indican prevalencias en España que oscilan entre el 8,5 y el 9,4% en los mayores de 70 años y entre el 5,5 y el 5,8% en los mayores de 65 años (Garre-Olmo, 2018). A nivel mundial, se calcula que entre un 5 y un 8% de la población tiene demencia y se estima que cada año aparecen cerca de 10 millones de casos nuevos (INE, 2020). Para hacernos una idea, en 2015 había alrededor de 47 millones de personas con demencia en el mundo y, si la prevalencia actual se mantiene constante, en el año 2050 habrá alrededor de 152 millones de personas (OMS, 2020). Además, el coste económico que representa la demencia para la sociedad es muy elevado. Según una estimación, en 2010 el coste global de la enfermedad ascendía a 604.000 millones de dólares y en 2015, 818.000 millones, lo que representa un incremento en cinco años del 35% y un 1,1% del Producto Interior Bruto (PIB) mundial (INE, 2020).

Más concretamente, en España actualmente unas 800.000 personas padecen enfermedad de Alzheimer (EA) según la Sociedad Española de Neurología (SEN, 2019). El Alzheimer no es solo la principal causa de demencia en todo el mundo (60-80% de los casos), sino también la enfermedad que mayor discapacidad genera en las personas mayores en nuestro país, además de causar uno de los mayores gastos sociales (Ahmadzadeh y cols., 2020). Cada año se diagnostican en España unos 40.000 casos nuevos de esta enfermedad. La Sociedad Española de Neurología calcula que el coste medio anual de un paciente con Alzheimer oscila entre los 17.100 y los 28.200 euros. Este coste aumenta con el empeoramiento cognitivo, llegando hasta los 41.700 euros en los casos graves. Teniendo presentes todos estos datos, la SEN calcula que el coste total en España del tratamiento de esta enfermedad es de unos 10.000 millones de euros anuales, representando el 1,5% del PIB nacional (SEN, 2019).

La detección temprana de la EA es esencial para el desarrollo y la implementación de intervenciones que supongan una mejora en la calidad de vida de estos pacientes y sus cuidadores, así como un menor coste económico para la sociedad (Saunders y Summers, 2011; Summers y Saunders, 2012; Belleville y cols., 2014; Hazlett y cols., 2015; Dubois y cols., 2016;

Weintraub y cols., 2017; Wilhalme y cols., 2017; Admadzadeh y cols., 2020; Forouzannezhad y cols., 2020). Sobre todo, teniendo en cuenta que las terapias farmacológicas y no farmacológicas de las que disponemos han demostrado ser mucho más eficaces al inicio de la enfermedad (Olazarán y cols., 2015; Bachurin y cols., 2018; Fink y cols., 2018; Petersen y cols., 2018).

1.1.2 Cambios generales asociados al envejecimiento

De manera natural, se producen en nuestro cuerpo algunos cambios progresivos asociados al envejecimiento. En general, podemos hablar de alteración del sueño, degeneración de estructuras osteo-articulares, distensión creciente de los tejidos de sostén muscular por efecto de la gravedad, pérdida progresiva de la fuerza muscular y la vitalidad, aumento de la tensión arterial, disminución de la respuesta inmunitaria, pérdida progresiva de algunos sentidos y algunas alteraciones cognitivas (OMS, 2015).

Por ser el objeto de nuestra investigación, nos vamos a centrar en las alteraciones del sistema nervioso que se producen con la edad, pero es importante tener en cuenta que estos cambios están asociados a un envejecimiento normal, es decir, se producen de manera natural por efecto del paso del tiempo en los seres humanos y como tal han de ser entendidos.

Los cambios normales que se producen en el sistema nervioso debidos al envejecimiento son (Mattson, 2001; Pannese, 2011; Hermann y cols., 2014):

- Cambios estructurales tanto en las neuronas como en las células gliales. Estos cambios incluyen muerte celular, cambios del recubrimiento dendrítico, pérdida y remodelación sináptica, y reactividad de las células gliales. Muchos de estos cambios estructurales son el resultado de la alteración y el depósito de proteínas en el espacio extracelular.

- Las células sanguíneas encargadas del flujo cerebral también sufren cambios estructurales, que las vuelven susceptibles de sufrir oclusión o ruptura.

- Cambios moleculares y bioquímicos. El contenido total de proteínas en el cerebro disminuye, lo que juega un papel importante en la reducción del peso cerebral total. También se ve disminuido el número de neurotransmisores receptores y transportadores de membrana, lo que implica una peor conexión de los circuitos nerviosos.

- Alteración de la función mitocondrial y el metabolismo energético. Con la edad, se producen cambios estructurales en las mitocondrias de las células nerviosas (menor cantidad y mayor tamaño). Si el funcionamiento de las mitocondrias comienza a ser deficiente, también lo será el metabolismo de las células que las contengan.

Pese a que todos estos cambios se producen de manera natural en las personas, existen factores ambientales y comportamentales que pueden colaborar en el proceso de degradación o, por el contrario, reforzar los mecanismos de defensa.

A nivel neuronal, la reserva cognitiva se centra en los procesos que permiten a las personas tolerar mejor el daño cerebral y mantener su función (Stern, 2002): el cerebro trata activamente de hacer frente al daño cerebral utilizando procesos cognitivos pre-existentes (reserva neuronal) o activando procesos compensatorios (compensación neuronal). La reserva neuronal o cognitiva se refiere a las diferencias inter-individuales en el procesamiento cognitivo que existen en el cerebro normal sano, y la compensación neuronal hace referencia a las alteraciones en el procesamiento cognitivo que pueden tener lugar para hacer frente a la patología cerebral (Stern, 2009). Dentro de la reserva cognitiva se incluyen aspectos como un mayor nivel educativo, la participación en ciertas actividades, un mayor estatus socioeconómico o una mayor inteligencia de base (López-Higes y cols., 2017; Lojo-Seoane y cols., 2020).

De manera más general, el consumo de tabaco y la exposición continuada a la radiación ultravioleta son factores que pueden acelerar el envejecimiento; mientras que la restricción calórica, iniciada en cualquier momento de la vida, el mantenimiento de una dieta equilibrada y la práctica de actividad física tienen un efecto positivo (Harada y cols., 2013; OMS, 2015).

Es aquí donde entra en juego el concepto de *envejecimiento activo* que fue definido en 1999 por la OMS como el proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen. Este concepto también fue adoptado por la segunda Asamblea Mundial del Envejecimiento, celebrada en 2002 en Madrid. Se trata de hacer partícipes y conscientes a las personas mayores de su propia salud y de las capacidades que aún perduran para que las puedan trabajar y mantener. Por lo tanto, entender los cambios cognitivos que se producen en el envejecimiento normal es crítico para identificar y tratar la patología (Wright, 2016).

1.1.3 Perfil cognitivo en el envejecimiento normal

Para poder hablar de envejecimiento normal es necesario distinguir lo que no es normal. Por ello, Rowe y Kahn (1987) establecieron las bases del envejecimiento patológico: desde un punto de vista médico, sano quiere decir lo contrario que patológico. Más aún, debemos distinguir entre envejecimiento patológico, normal y exitoso (Rowe y Kahn, 1987; 1997).

Definir un perfil cognitivo típico del envejecimiento se hace complicado ya que la población perteneciente a este sector está lejos de ser homogénea cognitivamente, hay mucha variabilidad inter-individual (Salthouse, 2016a). Las habilidades cognitivas, en general, empeoran como parte del envejecimiento normal, especialmente aquellas relacionadas con la velocidad de procesamiento y la resolución de problemas (Harada y cols., 2013; Salthouse, 2010, 2016b, 2019).

Varios autores discriminan entre habilidades fluidas y habilidades cristalizadas. Las habilidades cristalizadas se refieren al conocimiento acumulado y a la experiencia personal, y descansan sobre la memoria a largo plazo. Estas mejoran a lo largo de la vida a través de la educación, la vida laboral y la experiencia de las personas, por lo que se ven menos afectadas por el envejecimiento y la enfermedad, y es frecuente encontrarlas intactas después de un daño cerebral. En cambio, las habilidades fluidas, que incluyen la resolución de problemas, la manipulación espacial, la velocidad de procesamiento o la capacidad de identificar relaciones complejas, requieren memoria a corto plazo mientras se está procesando la información y son las que se ven más afectadas por el proceso de envejecimiento (Salthouse, 2019; Sánchez-Izquierdo y Fernández-Ballesteros, 2021).

Por lo tanto, la evolución de las habilidades fluidas y cristalizadas en el envejecimiento es diferente: mientras que las cristalizadas se mantienen estables a lo largo de la vida, las fluidas empiezan a empeorar a partir de la treintena para decaer considerablemente a partir de los 60 años (Anstey y Low, 2004; Salthouse, 2019) (véase figura 1).

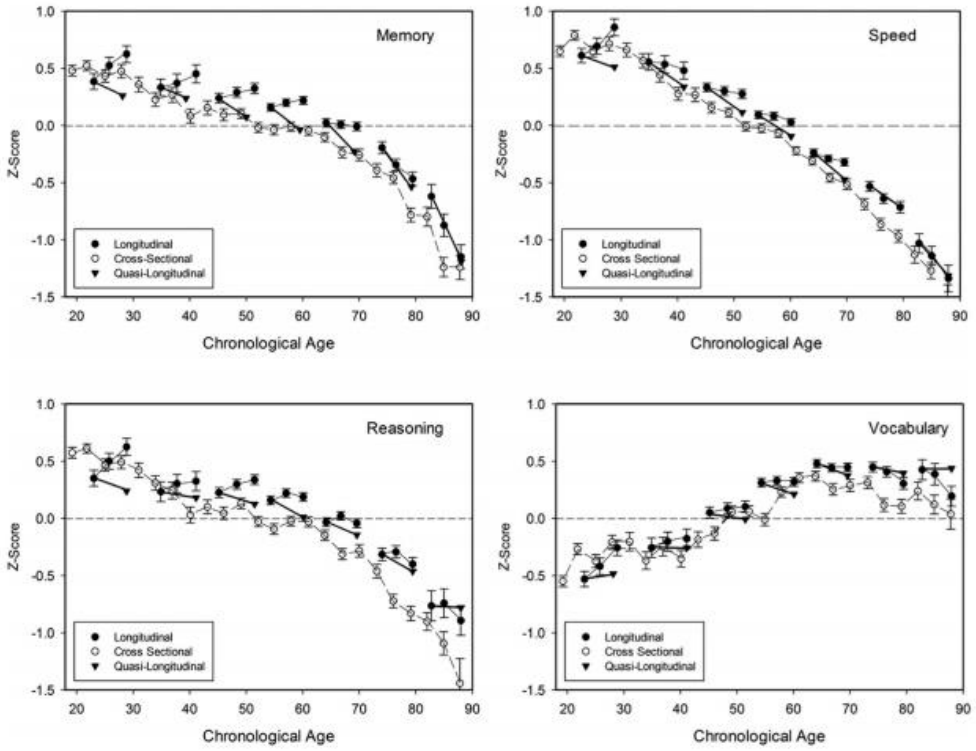


Figura 1: Evolución en el envejecimiento de la memoria (arriba a la izquierda), la velocidad de procesamiento (arriba a la derecha), el razonamiento (abajo a la izquierda) y el vocabulario (abajo a la derecha). Imagen tomada de Salthouse, 2019.

Sin embargo, aunque la clasificación en habilidades fluidas y cristalizadas nos permite acercarnos a la evolución cognitiva asociada a la edad, esta no incluye todas las capacidades cognitivas, como podrían ser las habilidades visoespaciales o la velocidad de procesamiento, que también son muy sensibles al paso de los años. Podemos decir entonces que, en general, hasta los 60 años hay un aumento del conocimiento general y del vocabulario, obtenidos con el tiempo, mientras que decrece la eficiencia y efectividad realizando tareas que requieren manipulación o transformación de material familiar o abstracto (véase figura 1) (Salthouse, 2010, 2019).

En el envejecimiento, cuando unas habilidades cognitivas empeoran, otras se mantienen o incluso aumentan. El rendimiento en tareas cognitivas que incluyen velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y plasticidad cognitiva declina poco a poco a partir de los 40-50 años, aunque si estos cambios se dan demasiado rápido pueden ser signos de enfermedad y se desvinculan del envejecimiento normal. Aún así, parece que la mayoría de personas sanas llega a los 80 años preservando sus habilidades cognitivas (Sánchez-Izquierdo y Fernández-Ballesteros, 2021).

Si bien es cierto que en este contexto es especialmente relevante la educación que haya recibido cada persona, no solo por los conocimientos y habilidades que le van a aportar esos estudios, sino también porque le va a permitir acceder a mejores puestos de trabajo que van a requerir mayor exigencia cognitiva, pero también van a aportar mayor retribución, mejor situación sanitaria y mayor soporte financiero y social (Sánchez-Izquierdo y Fernández-Ballesteros, 2021).

1.2 Envejecimiento patológico

1.2.1 El continuo del envejecimiento patológico

La demencia es un síndrome clínico causado por múltiples etiologías y que cursa habitualmente con disfunción cerebral progresiva y difusa (Petersen, 2004). Los distintos tipos de demencia se caracterizan por un cuadro clínico con síntomas comunes (afectación de la memoria, pensamiento y habilidades sociales, lo suficientemente grave como para interferir en la vida diaria de las personas) que se diferencian en su etiología, edad y forma de presentación, curso clínico y trastornos asociados. Como hemos dicho, el tipo más frecuente de demencia es la EA que representa el 60-80% de todos los casos (Garre-Olmo, 2018).

La enfermedad de Alzheimer fue descrita por primera vez por Alois Alzheimer, psiquiatra alemán que en 1906 publicó los resultados de un estudio realizado a Auguste Deter, paciente de 50 años a la que su marido había llevado a consulta tras haber detectado cambios en su comportamiento, y en la que distinguiría algunos síntomas de la enfermedad que lleva su nombre: pérdida de memoria, alucinaciones, desorientación temporo espacial, paranoia, alteraciones de conducta y un grave trastorno del lenguaje (Fundación Pasqual Maragall, 2019). Durante la primera mitad del siglo XX los investigadores se refirieron a la EA como una demencia de inicio temprano sin amnesia, que era precisamente lo que la diferenciaba de la demencia senil: esta se daba en edades más avanzadas, mostrando síntomas amnésicos atribuidos a los procesos de envejecimiento. Sin embargo, entre 1960 y 1970, varias investigaciones mostraron que la neuropatología alrededor de la demencia de inicio temprano y la demencia senil era la misma y por lo tanto las dos variantes clínicas eran producidas por la misma enfermedad: la enfermedad de Alzheimer. Desde entonces, una vez que los criterios clínicos para la EA se establecieron, los médicos fueron capaces de diagnosticar con mayor facilidad la EA tardía que era mucho más común (Tellechea y cols., 2018).

En general, la demencia de tipo Alzheimer es diagnosticada cuando un individuo pierde la independencia en su funcionamiento diario como consecuencia del deterioro de la memoria y de al menos uno o más dominios cognitivos diferentes. Estos síntomas, que se pueden evaluar a través de pruebas neuropsicológicas, son un reflejo de la pérdida de función de los sistemas cerebrales para la memoria, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales, lenguaje, atención, praxia y velocidad de procesamiento. Una vez que la EA comienza y hasta unos 20 o 30 años después, cuando este tipo de demencia se hace evidente, ocurre una variedad de cambios a peor en estos dominios cognitivos dentro de un continuo (Weintraub y cols., 2017).

Uno de los primeros intentos por establecer criterios clínicos para el diagnóstico de la EA fue realizado por el Grupo de Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, formado por el Instituto Nacional de Trastornos Comunicativos y Neurológicos e Ictus, junto con la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Enfermedades Asociadas (NINCDS-ADRDA, por sus siglas en inglés). Este grupo hacía una diferenciación entre EA posible y probable. Los criterios para el diagnóstico clínico de **EA probable** eran (McKhann y cols., 1984):

- Demencia confirmada por pruebas neuropsicológicas (MMSE, Escala de Blessed o similares)
- Déficits en dos o más áreas de la cognición
- Disminución progresiva de la memoria y de otras funciones cognitivas
- Mantenimiento de la consciencia
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, aunque más frecuentemente después de los 65
- Ausencia de trastornos sistémicos y otras enfermedades cerebrales

Los criterios para el diagnóstico clínico de **EA posible** eran (McKhann y cols., 1984):

- Dentro del síndrome de demencia, se debía sospechar de EA posible en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos lo suficientemente importantes como para causar demencia.
- En presencia de un segundo trastorno sistémico o cerebral suficiente para producir demencia, pero que no se consideraba la única causa de la demencia
- Se debe utilizar para estudios de investigación cuando se identifique un deterioro cognitivo progresivo y en ausencia de otra causa identificable.

Finalmente, los criterios para el diagnóstico de **EA definitiva** incluyen los criterios clínicos para la EA probable junto con evidencia histopatológica obtenida de una biopsia o autopsia (McKhann y cols., 1984).

Posteriormente, estos criterios se actualizaron y se recogieron en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV, por sus siglas en inglés) (APA, 1994):

- Deterioro de la memoria.
- Afasia y/o apraxia, agnosia o un deterioro en la función ejecutiva.
- Además, estos déficits debían incluir un deterioro significativo en el funcionamiento social u ocupacional y constituir un cambio con respecto al rendimiento previo de la persona.
- También se debían excluir otros trastornos psiquiátricos o neurológicos que pudiesen explicar esa disfunción cognitiva.

Enseguida surgió la necesidad de distinguir a los pacientes más graves de aquellos en los que la enfermedad apenas estaba comenzando. Es decir, se empezó a hablar de etapas intermedias. Uno de los primeros grupos en especificar fases diferenciadas de esta enfermedad fue el grupo de Braak y Braak, que distinguía seis fases, determinadas por la neuropatología, distribuidas en tres grupos: fases I y II (o fases transentorrinales), caracterizadas por la alteración media o severa de la capa pre-α transentorrinal; las fases III y IV (o fases límbicas), marcadas por una afección llamativa de la capa pre-α tanto en la región transentorrinal como en la propia corteza entorrinal; y las fases V y VI, caracterizadas por la destrucción de prácticamente todas las áreas isocorticales de asociación (Braak y Braak, 1991).

Además, a la hora de hacer una diferenciación entre la afectación cognitiva asociada al envejecimiento normal y a la demencia, los investigadores encontraron pacientes en los que el declive era mayor del esperado para su edad, pero no llegaba a ser tan grave como para calificarse de demencia. A lo largo del tiempo, se han utilizado varios términos para referirse a ese período intermedio de afectación cognitiva (Petersen, 2004). Uno de los primeros que se utilizó fue “olvidos benignos de la senescencia” que no se podrían considerar como síntomas de un declive, sino como aspectos habituales y normales en el envejecimiento, aunque surgieron dudas sobre si realmente eran tan normales (Kral, 1962). En 1986, un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) propuso el término “deterioro de memoria asociado a la edad” que trataba de caracterizar los cambios en la memoria que se producen en el envejecimiento normal (Crook y cols., 1986). Posteriormente, la Asociación Internacional de Psicogeriatría propuso el término “deterioro cognitivo asociado a la edad” para referirse a los múltiples dominios cognitivos que ven afectado su rendimiento en el envejecimiento normal (Levy, 1994). Unos años después, el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento utilizó el término “deterioro cognitivo sin demencia” refiriéndose al funcionamiento cognitivo intermedio de severidad insuficiente

como para constituir una demencia (Graham y cols., 1997). Finalmente, en 1999, un grupo de investigadores de la *Mayo Clinic* propuso los primeros criterios clínicos para el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), a partir de un estudio longitudinal en pacientes ancianos sanos y con demencia, en el que encontraron sujetos con una afectación cognitiva intermedia. Se introdujo entonces el concepto de DCL para describir mejor a este grupo de personas y se establecieron los siguientes criterios (Petersen y cols., 1999):

- Quejas de memoria, corroboradas por un informador
- Deterioro objetivo de la memoria para su edad
- Funcionamiento cognitivo general preservado
- Actividades funcionales casi intactas
- Ausencia de demencia

Originalmente, estos criterios se propusieron para investigar las fases anteriores a la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, pronto quedó claro que no todas las formas de DCL evolucionan hacia este tipo de demencia y que hay otras causas que pueden dar lugar a DCL (Petersen y cols., 2014).

Como se puede apreciar, a lo largo de la última mitad del siglo XX se utilizó gran variedad de términos para referirse a los estadios transitorios entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer temprana, hasta que se reconoció el DCL como una condición patológica, muy útil en la práctica clínica. De este modo, en el año 2003 tuvo lugar el primer simposio clave del DCL en Estocolmo, con el objetivo de integrar las perspectivas clínica y epidemiológica del concepto (Petersen, 2004; Winblad y cols., 2004). El simposio de Estocolmo llegó al consenso de que el DCL es un concepto que define a los pacientes que muestran un déficit en sus capacidades cognitivas, pero de gravedad insuficiente como para constituir una demencia. Normalmente, estas personas tienen un grado muy pequeño de deterioro funcional que les permite seguir siendo autónomas en su día a día, por lo que no siempre es sencillo distinguir estos problemas de los considerados normales en el envejecimiento. Además, insistían en la importancia de valorar el cambio individual, más que las normas establecidas para la edad (Petersen y cols., 2001; Petersen, 2004; Winblad y cols., 2004; Petersen y cols., 2014).

Es importante mencionar aquí que en muchas ocasiones los pacientes refieren problemas cognitivos que no son detectables objetivamente. Es lo que se conoce como deterioro cognitivo subjetivo (DCS). Se trata de personas sanas, preocupadas por haber notado reducido

su funcionamiento cognitivo y que acuden al médico para ponerle solución (Jessen y cols., 2014). El grupo de Koppara, a partir de estudios clínicos y epidemiológicos, apunta hacia el deterioro cognitivo subjetivo como la manifestación sintomática inicial de la EA, antes que el DCL. Ese deterioro cognitivo subjetivo podría representar la auto-conciencia del deterioro cognitivo sutil o temprano, que ocurre antes de que ese deterioro se manifieste en los test cognitivos (Koppara y cols., 2015). Cada vez está más claro que estos problemas subjetivos están asociados a un riesgo mayor de declive cognitivo en el futuro. Los datos epidemiológicos aportan evidencia del riesgo de desarrollar DCL y demencia en personas con DCS (Jessen y cols., 2020).

Los criterios originales para el DCL se centraban en el deterioro de la memoria con un relativo mantenimiento del resto de capacidades. De hecho, el paciente más típico de DCL era una persona con problemas de memoria superiores a lo que sería normal para su edad, pero con otros dominios cognitivos relativamente intactos (Petersen, 2004; Winblad y cols., 2004). El Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA, por sus siglas en inglés) formaron un equipo de trabajo con la tarea de re-discutir esos criterios del DCL en el espectro de la enfermedad de Alzheimer, tan centrados en la afectación de la memoria (Albert y cols., 2011). Este grupo propuso unos criterios concretos para el DCL ligado a EA que solapaban en algunos aspectos con los propuestos en el simposio de 2003, pero que incluía la afectación de otros dominios cognitivos distintos a la memoria y en los que ya no se habla de "funcionamiento general preservado" sino de "independencia en habilidades funcionales preservada" (Petersen y cols., 2014).

La necesidad de aglutinar los criterios de diagnóstico clínico con los aplicados en la práctica investigadora llevó al grupo de trabajo del NIA-AA a definir criterios nuevos para la EA, en los que tuvieron en cuenta biomarcadores, epidemiología y neuropsicología, que se diferenciaban de los anteriores en cuatro puntos clave (Croisile y cols., 2012):

- Reconocen que la EA progresa en un espectro con tres fases claras: una fase temprana, preclínica, en la que no se aprecian síntomas; una fase media de deterioro cognitivo leve; y una fase final caracterizada por síntomas de demencia.

- Amplían los criterios de pérdida de memoria como primer y más importante síntoma. Reconocen que otros aspectos de la cognición, como el juicio o el acceso a palabras, podrían verse deteriorados anteriormente.

- Reflejan una mejor comprensión de las diferencias y asociaciones entre la EA y otros tipos de demencia, así como entre la EA y otros desórdenes que podrían influir en su desarrollo, como la enfermedad vascular.

- Reconocen la importancia del uso de biomarcadores, como indicadores del subyacente daño cerebral, para diagnosticar la EA. Sin embargo, establecen que los biomarcadores son casi para uso exclusivo de los investigadores y no tanto de los profesionales clínicos.

Estos criterios actualizados por el grupo NIA-AA describían también tres fases de la EA (Croisile y cols., 2012): **preclínica**, con cambios cerebrales que distinguen otras dos fases: 1) fase asintomática con amiloidosis, 2) fase asintomática con amiloidosis y neurodegeneración, ambas con ausencia de síntomas clínicos; **DCL**, una fase marcada por amiloidosis, neurodegeneración y deterioro cognitivo que incluye deterioro de memoria y/o otros problemas cognitivos mayores de lo esperado para la edad y la educación de la persona, pero que no interfieren con su independencia; y **demencia por EA**, etapa final donde la neuropatología y los síntomas de la EA, como pérdida de memoria, dificultades en el acceso al vocabulario y problemas visoespaciales, son lo suficientemente significativos como para afectar a la independencia de la persona. Este grupo denominó a la fase de DCL como "DCL debido a EA". Los criterios para el "DCL debido a EA" tenían tres niveles de seguridad dependiendo de la presencia y naturaleza de los biomarcadores encontrados: "EA probable", "EA posible" y "EA probable o posible" (Croisile y cols., 2012; Luo y cols., 2020).

Casi simultáneamente, la Asociación Americana de Psiquiatría publicaba la quinta edición del Manual Estadístico y de Diagnóstico de las Enfermedades Mentales (DSM-V) que ya recogía un estadio de deterioro cognitivo anterior a la demencia, calificado como "trastorno neurocognitivo leve" (APA, 2013). Esta entidad reconocía características sutiles de deterioro cognitivo distintas a las del envejecimiento normal, pero sin ser representativas de una demencia. El trastorno neurocognitivo leve incluye las fases iniciales de trastornos cognitivos y precede al "trastorno neurocognitivo mayor", análogo al diagnóstico de demencia. El DSM-V estableció los criterios para el trastorno neurocognitivo leve de forma similar a como se habían descrito los del DCL, aunque aún sin establecer límites claros para un diagnóstico diferenciador, por lo que este recaía en el criterio del especialista. La propuesta del DSM-V incluía también la determinación de la etiología (Alzheimer, degeneración frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy o demencia vascular) y sugería que los biomarcadores podrían ser útiles para tal fin, aunque aún no quedaron establecidos los más útiles para la práctica

clínica. Por lo tanto, los criterios para diagnosticar la EA publicados por la APA también se modificaron y actualizaron en el DSM-V (APA, 2013):

- Evidencia de un declive cognitivo sustancial en relación a un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos, referidos como preocupación o quejas del individuo, de un tercero informado (cuidador), o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas.

- Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en las pruebas cognitivas del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica normada y validada.

- Interferencia con la independencia de la persona.

- Que estos problemas no sean puntuales.

El grupo de Petersen y cols. (2014) recoge las propuestas anteriores en su trabajo, detallando los nuevos criterios del DCL:

- **Cambio subjetivo en las habilidades cognitivas**. Normalmente esta información se obtiene de un cuestionario realizado a la propia persona y/o algún familiar.

- **Deterioro cognitivo objetivo**, definido como un rendimiento pobre en uno o más dominios cognitivos. No quedan reflejadas las pruebas neuropsicológicas que se deben aplicar, pero sí que las principales áreas cognitivas deben ser examinadas (funciones ejecutivas, atención, lenguaje, memoria y habilidades visoespaciales).

- En relación con las quejas subjetivas y el deterioro cognitivo, los criterios de DCL solapan con el diagnóstico de demencia. La diferencia entre estos dos síndromes radica en la **preservación en el DCL de independencia en las habilidades funcionales**. Estas se suelen analizar a través de una entrevista con la persona y algún familiar en la que quede registrado el funcionamiento en las actividades de la vida diaria (AVD) y en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Problemas muy pequeños en las AVD se suelen relacionar con el DCL, mientras se mantenga una cierta independencia.

- Las personas que, mostrando un cierto grado de afectación de las AVD, aún son independientes funcionalmente serán clasificadas con **ausencia de demencia**, que es otro de los requisitos para clasificarlas dentro del grupo de DCL.

Por lo tanto, para la correcta definición del DCL es importante que el diagnóstico de la demencia también sea preciso y siga unos criterios estandarizados, según la edad y el nivel educativo de la persona (Petersen y cols., 2014). Así, el aumento de la sensibilidad y precisión de la caracterización de otras demencias que anteriormente se habían confundido con EA – afasia progresiva primaria, demencia semántica, degeneración cortico-basal, atrofia posterior cortical o demencia por cuerpos de Lewy – disminuyó la aparente heterogeneidad de la EA (Epelbaum y cols., 2017).

Actualmente, el concepto de DCL sigue vigente y se sigue entendiendo como un estado intermedio entre el funcionamiento cognitivo normal y la demencia. De hecho, tradicionalmente el DCL se ha dividido en varios subgrupos: DCL amnésico si el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de memoria episódica está por debajo de lo esperado para su edad y su nivel educativo, o DCL no amnésico si el rendimiento es inferior al de su grupo de referencia en las pruebas neuropsicológicas relacionadas con otros dominios cognitivos distintos a la memoria, como las funciones ejecutivas, el lenguaje, la atención o las habilidades visoespaciales. Además, el deterioro puede estar restringido a un dominio cognitivo y hablamos entonces de DCL de dominio simple, o a varios dominios cognitivos: DCL de dominio múltiple. Por lo tanto, tradicionalmente, un paciente puede ser clasificado en cuatro posibles subtipos clínicos de DCL (Petersen y cols., 2014):

- DCL amnésico de dominio simple (DCLa)
- DCL amnésico de dominio múltiple (DCLam)
- DCL no amnésico de dominio simple (DCLna)
- DCL no amnésico de dominio múltiple (DCLnam)

Esta clasificación clínica debe integrar los resultados obtenidos en las distintas pruebas neuropsicológicas con pruebas de laboratorio y neuroimagen, cuando sea posible (Petersen y cols., 2014; Miranda y cols., 2015).

Además, parece claro que el DCL es un estado de transición hacia demencia y que esta puede ser de varios tipos: enfermedad de Alzheimer, demencia por Cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal o demencia vascular, entre otras (Saunders y Summers, 2011). El aumento de los estudios post-mortem en pacientes con EA otorga evidencias de un patrón específico de lesión neuronal cerebral, que parece comenzar en estructuras del lóbulo temporal medial, que han demostrado ser críticas en la memoria episódica a largo plazo (Epelbaum y cols., 2017; Dubois, 2018). Es por esto que Dubois (2018), en el continuo de la enfermedad de Alzheimer,

prefiere no utilizar el término DCL, considerando que es un concepto demasiado heterogéneo y con varias etiologías posibles, y considera más útil hablar de EA prodrómica en el momento en que hay afectación de la memoria episódica. Para este autor, el término DCL debe utilizarse para las personas que no cumplen los criterios propuestos para la EA, es decir, para las que no tienen una clara afectación de la memoria episódica y no es probable que desarrollen este tipo de demencia. Por lo tanto, para él, hablar de DCL es excluir la posibilidad de desarrollar EA (Dubois, 2018). De la misma manera, Dubois propone que los déficits en la memoria episódica son, por tanto, un marcador neuropsicológico temprano y de confianza para la EA. Además, resalta la importancia de utilizar biomarcadores – neuroimagen estructural (RM), neuroimagen molecular (PET) y análisis de proteinopatías (presencia de proteína amiloidea y Tau) – para asegurar el diagnóstico de la enfermedad. De esta manera concluye que la EA es una entidad clínico-biológica que se puede identificar *in vivo* y que incluye el espectro completo del curso clínico de la enfermedad y no solamente el síndrome de demencia (Dubois y cols., 2010; Dubois, 2018). Es decir, sugiere que la patología de la EA está muy avanzada cuando los pacientes presentan sus primeros síntomas cognitivos, incluso aunque no cumplan los criterios de demencia. Por este motivo, considera que no hay ninguna razón para unir el diagnóstico de una enfermedad a un umbral de severidad y es por esto que ya en el año 2000 propuso el término de "EA prodrómica" como alternativa al término de DCL. Considera que el uso de DCL puede estar supeditado a distintas patologías. Mientras que si el deterioro cognitivo se caracteriza por una presentación clínica homogénea, que sigue un patrón específico de deterioro de la memoria (amnesia de tipo hipocampal), aunque sea anterior a la demencia, podemos identificar, o al menos sospechar, de una fase prodrómica de EA (aunque realizar un diagnóstico de EA en esta fase aún pueda ser difícil y no definitivo). Así, Dubois propone que la EA se caracteriza por una presentación clínica homogénea que se puede dividir en dos etapas: la primera consiste en un síndrome de amnesia progresivo y aislado que se relaciona con la afectación temprana de estructuras medio-temporales; y una segunda caracterizada por el desarrollo de síntomas cognitivos en los dominios ejecutivo (conceptualización, juicio, resolución de problemas) e instrumental (lenguaje, praxia, reconocimiento facial y de objetos) y con cambios comportamentales debidos a la progresiva lesión de áreas neocorticales. Así, las etapas que se incluyen dentro del espectro de la EA para Dubois (2018) serían:

- EA preclínica: se refiere al largo período asintomático que se produce entre las primeras lesiones cerebrales y la aparición de los primeros síntomas clínicos. Aquí podemos encontrar personas sanas con riesgo de EA por tener biomarcadores positivos; e individuos sanos con la variante genética de la enfermedad.

- EA prodrómica: se refiere a una fase temprana de pre-demencia sintomática, caracterizada por un fenotipo clínico específico de síndrome amnésico de tipo hipocampal con resultados positivos de biomarcadores patofisiológicos. Aquí, los problemas de memoria pueden ser aislados o asociados con otros cambios cognitivos y comportamentales, pero no son lo suficientemente graves como para interferir de manera significativa con las actividades cotidianas.

- Demencia de EA: fase de la EA en la que los síntomas cognitivos son los suficientemente severos como para interferir con el funcionamiento social y las actividades instrumentales de la vida diaria

Por tanto, para este autor el diagnóstico de EA requiere la evidencia de un síndrome amnésico de tipo hipocampal, así como la presencia de marcadores fisiopatológicos de EA. Sin embargo, Dubois no establece bien los biomarcadores necesarios para el diagnóstico, ni la transición entre estas fases, sino que afirma que se trata de un continuo y hace hincapié en la importancia de diferenciar la EA del resto de demencias en las etapas más tempranas de la enfermedad (Dubois, 2018).

Por último y casi simultáneamente a la propuesta de Dubois (2018), un nuevo grupo del NIA-AA propuso un marco de investigación que incluía recomendaciones diagnósticas para las etapas anteriores a la enfermedad de Alzheimer. En él se dividía a las personas, según su estado cognitivo, en las tres categorías tradicionales: cognitivamente sanos, DCL y demencia, subdividiendo esta última en demencia leve, moderada y severa. Estas categorías se entienden únicamente como indicadoras de la severidad del deterioro cognitivo dentro de la enfermedad de Alzheimer, y se las sigue considerando útiles para la práctica y la investigación clínica. Además, este grupo equipara el término “trastorno neurocognitivo leve” propuesto en el DSM-V al concepto de DCL y el término “trastorno neurocognitivo mayor” a la demencia. En esta propuesta, el diagnóstico de DCL puede basarse en el juicio clínico o, y esta es la novedad, se puede basar únicamente en el rendimiento en pruebas cognitivas (Jack Jr. y cols., 2018). En definitiva, el grupo de trabajo del NIA-AA recoge los criterios de Petersen y cols. (2014) junto con la propuesta del DSM-V de incorporar biomarcadores a la definición (APA, 2013). Este grupo no entiende el concepto de enfermedad de Alzheimer sin el diagnóstico corroborado por biomarcadores. De hecho, la necesidad del uso de biomarcadores para distinguir este tipo de demencia de otras similares se ha hecho cada vez más evidente, de manera que actualmente no se entiende la EA sin la confirmación de patología cerebral y, consecuentemente, la denominación y caracterización de las etapas previas de deterioro

cognitivo también estarán determinadas por ello, para distinguir este continuo del de otros tipos de demencia. Así, utilizan el término de "síndrome clínico de Alzheimer" para referirse al DCL con problemas de memoria, entre otros, que en otras investigaciones se ha llamado "Enfermedad de Alzheimer posible o probable" (Dubois, 2018; Jack Jr. y cols., 2018; Karikari y cols., 2020). En concreto, el síndrome clínico de Alzheimer se refiere a los casos en que se aprecia un deterioro cognitivo subjetivo y objetivo, con las habilidades funcionales más o menos preservadas, pero en ausencia de biomarcadores. Por lo tanto, para hablar de "Enfermedad de Alzheimer" es necesaria la presencia de lo que se conoce como patología dual, es decir, confirmación a través de biomarcadores de acumulación de proteína β-amiloide y proteína Tau. Si la persona únicamente muestra evidencias de acumulación de proteína amiloidea con un patrón normal de proteína Tau lo calificaremos como "cambio patológico de Alzheimer". La "Enfermedad de Alzheimer" y el "cambio patológico de EA" no deben considerarse entidades separadas sino las fases tardía y temprana del "continúo de la Enfermedad de Alzheimer", un concepto que incluye a los dos anteriores (véase tabla 1). Aquí, los biomarcadores de daño neuronal o neurodegenerativos y los síntomas cognitivos, ambos inespecíficos de la EA, solo son utilizados para establecer la severidad de la enfermedad (Jack Jr. y cols., 2018). Tanto es así, que la acumulación de proteínas β-amiloide y Tau es lo que se conoce como EA biológica en el perfil de los biomarcadores (Jack Jr., 2020b). Aunque, se ha visto que se produce una disminución temprana del volumen de la corteza entorrinal, que sirve como centro de unión entre el hipocampo y las áreas de asociación, en la EA y no en el envejecimiento normal (Raz y cols., 2004; Harada y cols., 2013).

Tabla 1: Perfil de biomarcadores y terminología utilizada en la enfermedad de Alzheimer. A significa acumulación de proteína β-amiloide, T significa acumulación de proteína Tau, N significa neurodegeneración y lo situamos entre paréntesis por no ser considerada biomarcador esencial para el diagnóstico de la EA. Adaptación de la Tabla 2 de Jack Jr. y cols., (2018).

Perfil AT(N)	**Terminología**	
A-T-(N)-	Individuos sanos	
A+T-(N)-	Cambio patológico de Alzheimer	Continuo de Alzheimer
A+T+(N)+	Enfermedad de Alzheimer	
A-T±(N)±	Cambio patológico no asociado a Alzheimer	

El grupo del NIA-AA, por lo tanto, no utiliza el término DCL para referirse a una entidad clínica, sino para identificar una severidad intermedia de declive dentro del continuo de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, en lugar de referirse a DCL ligado a Alzheimer como se usaba hasta entonces para determinar el tipo de demencia a la que posiblemente diese lugar,

este grupo utiliza el término “Enfermedad de Alzheimer con DCL” para referirse a la gravedad de la patología (Jack Jr. y cols., 2018).

Recientemente, el grupo de Jack Jr. insiste en que en la fase preclínica, la EA existe aunque no se manifiesten sus síntomas. Es decir, no se refiere a personas asintomáticas con riesgo de desarrollar EA, sino a personas que tienen EA con riesgo de desarrollar los síntomas de la enfermedad (Jack Jr., 2020a).

La evolución de los criterios utilizados para diagnosticar DCL hasta nuestros días ha sido recogida en la tabla 2, que consiste en una ampliación de la presentada en el trabajo de Petersen y cols. (2014):

Tabla 2: Caracterización clínica del deterioro cognitivo leve (DCL). Ampliación de la tabla 1 de Petersen y cols., 2014.

Criterios	***Mayo Clinic*, 1999**	**Simposio Clave, 2003**	**NIA-AA, 2011**	**DSM-V, 2013**	**Petersen y cols., 2014**	**Dubois, 2018**	**NIA-AA, 2018**
Quejas de memoria corroboradas	X						
Quejas cognitivas corroboradas		X	X	X	X	X	X
Deterioro objetivo de la memoria	X					X (ausencia)	
Deterioro cognitivo objetivo según criterio del especialista		X	X	X			
Deterioro cognitivo objetivo atendiendo a pruebas neuropsicológicas					X	X	X
Funcionamiento cognitivo general preservado	X						
Independencia en habilidades funcionales preservada		X	X	X	X	X	X
Ausencia de demencia	X	X	X	X	X	X	
Determinación de la etiología				X			
Consideración de biomarcadores				X			X (ausencia)
Indicador de la gravedad de la patología						X	X

Finalmente, en su última actualización el grupo de trabajo del NIA-AA incluye dos posibles esquemas para comprender el continuo de la EA: el más tradicional que considera personas cognitivamente sanas, DCL y demencia; y un nuevo esquema que establece fases numeradas del 1 al 6 para las personas que están dentro del continuo de la enfermedad (con presencia de biomarcadores específicos) (Petersen y cols., 2020). En este último esquema, las tres primeras fases se corresponden con la pre-demencia del esquema tradicional y las tres últimas, con la demencia. El esquema de fases clínicas numeradas tiene en cuenta el rendimiento cognitivo y funcional, así como los problemas comportamentales, para situar a los pacientes en una fase u

otra. No obstante, los propios autores explican que este nuevo esquema se trata solo de una propuesta que debe ser evaluada en la clínica (Petersen y cols., 2021).

Para facilitar la comprensión de este apartado, las etapas de la EA señaladas por los distintos autores se han recogido en la Tabla 3.

Tabla 3: Etapas de la enfermedad de Alzheimer en función del grado de severidad de la enfermedad, según distintos autores: Croisile y cols., 2012; APA, 2013 (DSM-V); Dubois, 2018; Jack Jr. y cols., 2018; Petersen y cols., 2021.

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">NIA-AA, 2012</th><th>DSM-V</th><th>Dubois, 2018</th><th>NIA-AA, 2018</th><th>NIA-AA, 2021</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Fase preclínica</td><td colspan="2">Asintomática + amiloidosis</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">EA preclínica</td><td rowspan="2">E. Alzheimer con riesgo de desarrollar síntomas</td><td rowspan="4">Fases 1 – 3 (personas sanas o DCL)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Asintomática + amiloidosis + neurodegeneración</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Deterioro cognitivo leve</td><td colspan="2">Deterioro cognitivo + amiloidosis + neurodegeneración</td><td rowspan="3">Trastorno neurocognitivo leve</td><td rowspan="3">EA prodrómica</td><td rowspan="3">E. Alzheimer con DCL</td></tr>
<tr><td rowspan="3">DCL debido a EA</td><td>EA probable</td></tr>
<tr><td>EA posible</td></tr>
<tr><td>EA probable o posible</td></tr>
<tr><td>Demencia</td><td colspan="2">Demencia por EA

Amiloidosis + Neurodegeneración</td><td>Trastorno neurocognitivo mayor</td><td>Demencia de EA</td><td>Síndrome clínico de Alzheimer (sin proteinopatía)

Cambio patológico de E. Alzheimer (patología amiloidea)

E. Alzheimer (con proteinopatía dual)</td><td>Fases 4 – 6 (demencia)</td></tr>
</table>

1.2.2 Características neuropatológicas y biomarcadores.

Podemos decir que el perfil neuropatológico del envejecimiento anormal es heterogéneo y son muchas las alteraciones que se sitúan en el continuo entre los individuos cognitivamente intactos y aquellos con demencia. De hecho, se han observado también alteraciones neuropatológicas en personas mayores sin deterioro cognitivo alguno, por lo que no cabe esperar una neuropatología uniforme (Stephan y cols., 2012; Petersen y cols., 2014).

En general, podemos hablar de tres grupos de biomarcadores en función de la naturaleza del proceso patológico que miden (Jack Jr. y cols., 2018):

- Marcadores de patología amiloidea. Se refieren a la detección de la acumulación de proteína β-amiloide. Hay dos maneras de obtener esta medida: a partir de las concentraciones de proteína amiloidea en el líquido cefalorraquídeo y a través de una tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). La PET-amiloide es una técnica diagnóstica que permite tomar imágenes del organismo del paciente que muestran la actividad y el metabolismo de los órganos del cuerpo. Esta técnica valora los cambios que se producen en la persona durante el continuo de la enfermedad, detectando, si es el caso, la acumulación de proteína amiloidea. (Petersen y cols., 2014; Toledo y cols., 2015; Dubois y cols., 2016; Dubois, 2018; Jack Jr. y cols., 2018; Ahmadzadeh y cols., 2020; Fink y cols., 2020).

- Marcadores de ovillos neurofibrilares. Se refieren a la acumulación de proteína Tau, que se agrega formando unos ovillos característicos. Esta medida se puede obtener a partir de la concentración de proteína Tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo y a través de una PET (PET-Tau en este caso) (Harrington y cols., 2013; Dubois y cols., 2016; Jack Jr. y cols., 2018; Karikari y cols., 2020; Cullen y cols., 2021).

- Marcadores de neurodegeneración. Las medidas de daño neuronal se pueden obtener de técnicas de neuroimagen estructural como imágenes de resonancia magnética estructural (RM), de medidas de neuroimagen funcional como la FDG-PET que mide la cantidad de desoxiglucosa fluorada (FDG) que se moviliza en las regiones cerebrales al realizar una determinada tarea, o a través de la concentración total de proteína Tau en líquido cefalorraquídeo (Petersen y cols., 2014; Raamana y cols., 2014; Toledo y cols., 2015; Jack Jr. y cols., 2018; Fink y cols., 2020). Estas técnicas no son invasivas y permiten valorar la degeneración neuronal o atrofia cerebral en las fases más tempranas de la enfermedad e investigar el posible cambio cerebral a través del continuo DCL – EA (Ahmadzadeh y cols., 2020).

A priori solo los dos primeros tipos de biomarcadores son indicativos de deterioro cognitivo asociado a enfermedad de Alzheimer, mientras que los marcadores de neurodegeneración, igual que los síntomas clínicos, no son específicos de esta enfermedad (Jack Jr. y cols., 2018; Karikari y cols., 2020). Sin embargo, hay estudios recientes que señalan también a los marcadores de neurodegeneración, concretamente los que se obtienen a través de resonancia

magnética estructural, como altamente sensibles a la detección de la neuropatología característica del continuo de la EA (Fink y cols., 2020). Esto es especialmente interesante teniendo en cuenta que las técnicas de PET, en comparación con las de resonancia magnética, son más invasivas y menos accesibles, debido a la exposición a radiación de los pacientes y a sus altos costes (Ahmadzadeh y cols., 2020).

Los estudios de neuroimagen estructural y funcional han aportado evidencias de cambios a nivel neurobiológico a lo largo de la trayectoria envejecimiento normal – DCL – demencia. Trabajos de RM estructural han identificado las áreas principales de atrofia cerebral: lóbulo temporal medial (con pérdida de volumen hipocampal y de corteza entorrinal) y la corteza cingulada posterior (Fennema-Notestine y cols., 2009; Smith, 2010; Zhou y cols., 2014; Forouzannezhad y cols., 2020). Estudios de FDG-PET muestran un deterioro en la asociación de las cortezas temporoparietal y cingulada posterior en el DCL tardío (Singh y cols., 2017). Curiosamente, parece haber más zonas afectadas del hemisferio cerebral izquierdo que del derecho, especialmente en la transición de DCL temprano a DCL tardío, sugiriendo que este hemisferio podría ser el primero en verse afectado (Forouzannezhad y cols., 2020).

La PET amiloide permite obtener los patrones cerebrales de la patología amiloidea, mostrando un aumento de la presencia de proteína β-amiloide en el DCL progresivo, concretamente en la corteza frontal lateral, corteza cingulada posterior, regiones del lóbulo parietal medial y lateral y lóbulo temporal lateral (Forsberg y cols., 2008; Koivunen y cols., 2008; Herholz, 2010; Forouzannezhad y cols., 2020). Parece que solo la patología amiloidea es detectable en las fases más tempranas de la EA, incluso 10 o 20 años antes de que aparezcan los primeros síntomas, mientras que los marcadores de neurodegeneración o atrofia neuronal, junto con la acumulación de proteína Tau, estarían más próximos en el tiempo a los síntomas clínicos del DCL (Jack Jr. y cols., 2010; Jack y cols., 2013a; Petersen y cols., 2014; Mattson y cols., 2017; Forouzannezhad y cols., 2020; Luo y cols., 2020). Además, cada vez más estudios señalan a los biomarcadores de patología amiloidea y de patología asociada a ovillos neurofibrilares, detectables en plasma sanguíneo, como indicadores muy potentes a la hora de identificar personas con DCL que van a evolucionar a demencia de tipo Alzheimer, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Se trata de métodos sensibles, específicos, no invasivos y económicos (Oviedo y cols., 2018; Karikari y cols., 2020; Cullen y cols., 2021).

Dentro del DCL, estudios de RM han permitido distinguir distintos patrones de neuropatología en función de si el DCL es temprano o tardío. Así, en el DCL temprano, se ha encontrado atrofia en los lóbulos frontal, temporal, occipital y menor volumen hipocampal. Pero, al contrario de

lo que se esperaba, en el DCL tardío el volumen del lóbulo parietal es mayor que en el DCL temprano y medio, posiblemente debido a la activación de rutas compensatorias. Parece que el momento en que aparece atrofia en este lóbulo parietal podría marcar el paso a demencia (Moore y cols., 2020).

Si analizamos las características neuropatológicas de los subtipos de DCL a través de RM estructural encontramos que el DCLa muestra una atrofia generalizada de los lóbulos frontal y parietal, especialmente acusada en el hemisferio derecho, así como en el lóbulo temporal medial. La atrofia encontrada en el DCLam es mucho más amplia y cubre un largo grupo de regiones cerebrales del lóbulo frontal y la corteza cingulada posterior. En cuanto al DCLna, las regiones afectadas también están ampliamente diseminadas en la corteza cerebral, pero se aprecia menor deterioro del lóbulo temporal medial, asociado con la memoria (Raamana y cols., 2014).

Por lo tanto, la evidencia señala que las principales áreas afectadas en el DCL son el lóbulo temporal medial, la corteza cingulada posterior y varias regiones de los lóbulos frontal y parietal.

1.2.3 La neuropsicología en la diferenciación del envejecimiento normal y patológico

El DCL se entiende como un estado intermedio de deterioro entre el envejecimiento normal y la demencia. Para poder hablar de envejecimiento patológico, o concretamente de DCL, es necesario que haya un deterioro objetivo del estado cognitivo de la persona. Para identificarlo, es importante que todos los dominios cognitivos sean valorados a través de una batería neuropsicológica. Es frecuente que esas baterías incluyan pruebas para evaluar memoria, funciones ejecutivas, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales. También será necesario valorar la habilidad de la persona para realizar las actividades de la vida diaria. La evaluación neuropsicológica ha demostrado ser muy útil, siendo de especial importancia para desarrollar herramientas de diagnóstico válidas que utilizar a nivel clínico y de investigación (Saunders y Summers, 2011; Summers y Saunders, 2012; Petersen y cols., 2014). Es esencial determinar la capacidad de las pruebas cognitivas, más económicas que los biomarcadores, para predecir la progresión del estado cognitivo y cuáles de ellas tienen mayor exactitud, teniendo en cuenta tanto la sensibilidad como la especificidad de la predicción (Belleville y cols., 2014; Ewers y cols., 2014).

En cuanto al perfil cognitivo en el DCL, uno de los dominios cognitivos que se encuentra afectado es la atención (Johnson y cols., 2012), especialmente la atención alternante y dividida, sobre todo en el DCL amnésico (Saunders y Summers, 2011; Kirova y cols., 2015). La afectación de la atención se ha asociado con la afectación de la memoria y las funciones ejecutivas, puesto que la atención es una función cerebral de alta complejidad, indispensable para el buen funcionamiento de estas capacidades cognitivas (Martín y cols., 2016).

También se aprecian problemas en habilidades visoespaciales en el DCL, superiores a las dificultades encontradas en personas ancianas sanas (Saunders y Summers, 2011; Johnson y cols., 2012).

Todos los pacientes de DCL del subtipo amnésico van a tener afectación de la memoria verbal y visual (Petersen, 2004; Winblad y cols., 2004; Saunders y Summers, 2011). La habilidad para recuperar información, especialmente de la memoria episódica y semántica, está afectada (Koppara y cols., 2015; Papp y cols., 2017). De hecho, el deterioro de la memoria en el DCL es, al menos, dos veces superior al del envejecimiento normal (Johnson y cols., 2012). Pero, obviamente, la afectación o no de este dominio dependerá del subtipo de DCL en el que nos fijemos.

En cambio, aunque la capacidad lingüística se encuentra más afectada en el DCL que en el envejecimiento normal (Johnson y cols., 2012; López-Higes y cols., 2017), esta afectación no suele ser la más notoria en este tipo de pacientes, siendo de las más tardías en deteriorarse seriamente, a excepción de la anomia ya comentada en el envejecimiento normal (Martín y cols., 2016).

En cuanto a las funciones ejecutivas, estas se encuentran deterioradas en mayor medida en el DCL que en el envejecimiento normal (Marshall y cols., 2011; Johnson y cols., 2012; Kirova y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Seo y cols., 2016). Es bastante llamativa la afectación del ejecutivo central de la memoria de trabajo en el DCL (Saunders y Summers, 2011; Kirova y cols., 2015; Snyder y cols., 2015). La flexibilidad cognitiva también se ve afectada (Saunders y Summers, 2011; Martín y cols., 2016), así como las tareas de fluidez verbal (Martín y cols., 2016; Mirandez y cols., 2017; Papp y cols., 2017; García-Herranz y cols., 2019; Quaranta y cols., 2019) y de control inhibitorio (Harrington y cols., 2013; Cespón y cols., 2015; Seo y cols., 2016). La afectación del funcionamiento ejecutivo es evidente en ambos subtipos de DCL: amnésico y no amnésico.

1.2.4 Predicción del avance del deterioro cognitivo

Entre el 10 y el 20 % de los adultos mayores de 65 años son diagnosticados con DCL (Summers y Saunders, 2012; Martín y cols., 2016). Se considera que las personas con DCL están en riesgo de desarrollar demencia y aproximadamente el 10-12% de ellos progresa a EA (15-25% si hablamos de demencia en general), en comparación con el 1-2% de las personas mayores sanas (Petersen, 2004; Summers y Saunders, 2012; Aretouli y cols., 2013; Raamana y cols., 2014; Kirova y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Wilhalme y cols., 2016).

Más concretamente, algunos tipos de DCL, como los que tienen afectados varios dominios cognitivos, se consideran en mayor riesgo de evolucionar hacia una demencia (Clarck y cols., 2012; Aretouli y cols., 2013; Martín y cols., 2016; Jung y cols., 2020). Además, la posibilidad de revertir a un estado cognitivo normal es mayor en el DCL amnésico de dominio simple (41,7%) o en el DCL no amnésico (34,5%), que en el DCL amnésico multidominio (12,5%) (Clarck y cols., 2012). Así, las personas con DCL amnésico de tipo multidominio son las que muestran mayor porcentaje de progresión a EA (Clarck y cols., 2012; Summers y Saunders, 2012; Belleville y cols., 2014; Cespón y cols., 2015; Kirova y cols., 2015; Toledo y cols., 2015; Jung y cols., 2020).

También es importante considerar que, en ocasiones, se utilizan estrategias compensatorias para evitar perder capacidad cognitiva en el envejecimiento, fortaleciendo rutas neuronales de atención selectiva y dividida, habilidades de manipulación o inhibición de estímulos de interferencia; y preservando las habilidades cognitivas, especialmente la memoria de trabajo y la función ejecutiva. Esta neuroplasticidad y restructuración cognitiva en el cerebro con DCL puede disminuir el riesgo de desarrollar EA (Kirova y cols., 2015; Kuzmickiene y Kaubrys, 2016). La reserva cognitiva de la persona, de la que ya hemos hablado anteriormente, también puede suponer una protección frente al deterioro cognitivo, activando otras fuentes de procesamiento a través de la memoria de trabajo (Lojo-Seoane y cols., 2020)

Además, hay otros factores más generales que afectan al riesgo de progresión a EA y que se pueden dividir en dos grupos (Dubois y cols., 2016):

- Factores de riesgo no modificables. Dentro de este grupo encontramos la edad y los factores de riesgo genéticos. La edad aumenta significativamente el riesgo de progresar de DCL a EA, ya que este factor aumenta el riesgo de sufrir proteinopatía en el cerebro (Morris y cols., 2010; Rowe y cols., 2010; Jack y cols., 2014). En cuanto a los factores genéticos, el alelo APOE ε4 representa el factor de riesgo genético más fuerte y mejor establecido para la EA esporádica. Las personas con una o dos copias del alelo ε4 tienen

un riesgo mayor de desarrollar EA (Corder y cols., 1993; Bertram y cols., 2002; Yu y cols., 2014).

- Factores de riesgo modificables. La revista *The Lancet* publicó en 2017 una clara evidencia de la existencia de nueve factores de riesgo potencialmente modificables: escasa educación, hipertensión, deterioro auditivo, el consumo de tabaco, la obesidad, la depresión, la inactividad física, la diabetes y una vida social escasa (Livingston y cols., 2017). Tres años después, el mismo grupo hace un repaso de los datos publicados y añade tres factores de riego más: consumo excesivo de alcohol, daño cerebral traumático y la contaminación ambiental. Estos 12 factores de riesgo modificables, suponen alrededor del 40% de las demencias a nivel mundial que, en teoría, podrían haber sido evitadas (Livingston y cols., 2020).

La concurrencia de varios de estos factores aumenta el riesgo de progresión (Norton y cols., 2014; Dubois y cols., 2016).

Durante los últimos años, un gran número de investigaciones se ha centrado en buscar indicadores, en personas sanas o con DCL, que nos permitan prever la evolución clínica que van a seguir. De esta forma, podríamos distinguir a las personas con envejecimiento patológico para centrar los tratamientos en ellas y poder mejorar así su eficacia. Estos indicadores se conocen como marcadores tempranos. Los marcadores tempranos de la EA se pueden dividir en biomarcadores y marcadores o medidas neuropsicológicas, aunque cada vez es mayor la tendencia a combinarlos (Ewers y cols., 2014).

Los biomarcadores son indicadores de patología cerebral obtenidos a través de diferentes técnicas de neuroimagen. Los más precisos y más ampliamente estudiados son la patología tau y la patología amiloidea (Aβ42) (Dubois y cols., 2016). La presencia de proteína Tau y amiloidea en líquido cerebrospinal, como ya hemos visto, aumenta significativamente la especificidad del diagnóstico de EA en un estado asintomático (Duits y cols., 2014; Ewers y cols., 2015). Sin embargo, la proteína amiloidea parece tener mayor valor predictivo, tanto si se mide a través de líquido cerebrospinal como si es a través de una PET amiloide. La acumulación de proteína amiloidea Aβ42 en líquido cerebrospinal es más sensible a las etapas más tempranas de la EA, incluso en fases asintomáticas; mientras que los resultados de PET amiloide son más específicos para personas con otros marcadores de EA (Mattson y cols., 2015; Dubois y cols., 2016). De hecho, personas cognitivamente sanas con presencia de proteína amiloidea cerebral

muestran un deterioro cognitivo acelerado. En general, la proteinopatía dual es un potente predictor de la EA preclínica (Hyman y cols., 2012; Dubois y cols., 2016).

En cuanto a las medidas neuropsicológicas, a lo largo de los años el foco de atención ha ido cambiando de unos dominios cognitivos a otros. Tradicionalmente, la primera y más temprana manifestación de la EA típica es el declive cognitivo en la memoria episódica (Kuzmickiene y Kaubrys, 2016). Algunos estudios sugieren que la memoria es el dominio cognitivo que mejor discrimina entre una persona sana y una con DCL y que es el más predictivo de la progresión a EA. Por eso se sugiere que las evaluaciones neuropsicológicas que valoran problemas de memoria podrían ayudar a detectar síntomas esenciales para el diagnóstico temprano de la enfermedad (Kirova y cols., 2015; Wilhalme y cols., 2017). Además, un declive subjetivo de la memoria, englobado dentro del DCS, en una persona mayor sana podría predecir el futuro deterioro objetivo de esa memoria. Algunos autores han visto que el DCS predice el deterioro acelerado de la memoria episódica en unos 8 años, y ese deterioro es más pronunciado si la persona está preocupada por él. De hecho, estudios más recientes sugieren que el declive funcional (incapacidad de controlar los asuntos financieros, de conducir, de usar el ordenador o de llevar a cabo actividades cotidianas como hacer la compra) junto con el declive subjetivo reportado por el propio paciente o por un informador, podrían aportar información clínica adicional relevante sobre la progresión temprana de la enfermedad (Koppara y cols., 2015; Dubois y cols., 2016; Jessen y cols., 2020). Más recientemente se ha demostrado que la "*binding memory*" (memoria de conjunción) aparece afectada en las fases prodrómicas de la EA y podría suponer un buen indicador del diagnóstico de la enfermedad (Parra y cols., 2019).

También hay autores que sugieren que no hay un dominio cognitivo mejor que otro a la hora de predecir la progresión a EA, sino que el funcionamiento cognitivo global es el mejor indicador. O al menos es tan eficaz como la memoria episódica o las funciones ejecutivas discriminando a los DCL que evolucionan a EA, de los que no lo harán (Aretouli y cols., 2013). Otros grupos creen que el mejor predictor neuropsicológico es una combinación de medidas, donde incluyen memoria episódica, funciones ejecutivas, memoria a corto plazo y memoria de trabajo (Summers y Saunders, 2012); o memoria episódica, percepción y memoria de trabajo (Belleville y cols., 2014). De hecho, algunos estudios muestran que un rendimiento pobre en pruebas de memoria episódica y de funciones ejecutivas en personas mayores sin demencia, predice el declive cognitivo y la progresión a EA en un período de entre 1 y 6 años. Para ellos, por tanto, el mejor predictor para conocer la progresión a demencia es el conjunto de memoria episódica y funciones ejecutivas (Clarck y cols., 2012; Martín y cols., 2016).

Sin embargo, cada vez son más los estudios que inciden en la importancia de utilizar pruebas neuropsicológicas que no solo evalúen memoria en el DCL y las fases iniciales de la EA, ya que cada vez parece ser más evidente que los problemas de memoria junto con otros déficits son mucho más predictivos que los problemas de memoria por sí solos. Son varias las investigaciones que hablan de cambios no relacionados con la memoria, anteriores a estos fallos (Clarck y cols., 2012; Johnson y cols., 2012; Saunders y Summers, 2011; Harrington y cols., 2013; Belleville y cols., 2014; Hazlett y cols., 2015; Epelbaum y cols., 2017; Junquera y cols., 2020b).

Así, se han descrito problemas en las funciones ejecutivas en la EA temprana. También se ha visto que la disfunción ejecutiva es sensible a diferencias sutiles en personas cognitivamente sanas, pero con historia familiar de EA. Este deterioro ejecutivo podría ser evidente en la EA prodrómica y, por tanto, una señal del futuro declive cognitivo (Clarck y cols., 2012; Hazlett y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Giacominelli y cols., 2017; Alegret y cols., 2018; Jung y cols., 2020). De hecho, una de las características clave de la EA es la afectación de la realización de las actividades cotidianas que está fuertemente relacionado con la disfunción ejecutiva (Marshall y cols., 2011), por lo que no es de extrañar que este dominio cognitivo sea de los que más pronto se ven afectados en esta patología.

En resumen, uno de los dominios cognitivos a los que más se están dirigiendo las investigaciones actuales como predictor temprano de la EA es el de las funciones ejecutivas. Son varios los estudios que indican que los pacientes con EA podrían mostrar deterioro de las funciones ejecutivas de manera temprana en el curso de la enfermedad (Johnson y cols., 2012; Hazlett y cols., 2015; Kirova y cols., 2015; Fernández-Guinea y cols., 2016; Kuzmickiene y Kaubrys, 2016; Martín y cols., 2016; Wilhalme y cols., 2017; Sun y cols., 2020). La mayoría de estudios epidemiológicos longitudinales muestran la aparición de declive principalmente en velocidad psicomotora y en las funciones ejecutivas, años antes del diagnóstico de la EA (Epelbaum y cols., 2017). Hay incluso evidencias que apuntan hacia una asociación entre la severidad de los desórdenes ejecutivos y la rápida progresión clínica de la demencia de tipo Alzheimer (Kuzmickiene y Kaubrys, 2016). Por lo tanto, parece que el rendimiento en el dominio ejecutivo podría ser muy relevante para tratar de predecir qué personas tienen más riesgo de desarrollar EA (Wilhalme y cols., 2017; Junquera y cols., 2019).

2. FUNCIONES EJECUTIVAS

2.1 Caracterización de las funciones ejecutivas

En la literatura encontramos referencias a un tipo de regulación ejecutiva de la cognición y del comportamiento anterior al uso del término "funciones ejecutivas" como tal. En 1973, Luria identificó el lóbulo frontal como el "aparato esencial para organizar la actividad intelectual como un todo, incluyendo la programación del acto intelectual y la corrección de su ejecución" (Luria, 1973). Se estaba refiriendo a lo que hoy se conoce como *funciones ejecutivas:* un componente responsable de la programación, regulación y verificación de la actividad mental, dentro de su modelo de organización jerárquica del cerebro, y señalaba ya la localización cerebral de este concepto (García-Barrera, 2019). También Baddeley y Hitch, en 1974, trataron de explicar los procesos de control de la atención a través de un "ejecutivo central" (Baddeley y Hitch, 1974). Pero fue Muriel Lezak quien, en 1982, introdujo oficialmente el concepto de funciones ejecutivas al campo de la Neuropsicología. Lezak definió las funciones ejecutivas como las capacidades mentales necesarias para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada, y especificó que para ello era necesario formular metas, planificar cómo alcanzarlas, y llevar a cabo esos planes de manera efectiva (Lezak, 1982). Así, las funciones ejecutivas se describieron como funciones cognitivas de alto nivel, reguladas principalmente por los lóbulos frontales (Luria, 1973; Baddeley y Hitch, 1974; Lezak, 1982; Stuss y cols., 2002). De hecho, durante varias décadas, el examen del funcionamiento del lóbulo frontal sirvió como base de nuestro conocimiento sobre las funciones ejecutivas (García-Barrera, 2019).

En los últimos cuarenta años, se han dado numerosas definiciones del concepto de funciones ejecutivas, así como de sus posibles componentes y la manera de medirlos, sin terminar de consensuar el término o la clasificación exacta. Sin embargo, sí parece existir acuerdo en cuanto a la complejidad y la importancia del funcionamiento ejecutivo en el comportamiento adaptativo humano (Jurado y Rosselli, 2007; Diamond, 2013; Rosselli y Torres, 2019).

En cuanto a su utilidad, las funciones ejecutivas nos permiten crear un plan, iniciar su ejecución y perseverar en la tarea hasta su finalización. Las funciones ejecutivas median, pues, en la habilidad de organizar nuestros pensamientos dirigiéndolos hacia una meta y son, por tanto, esenciales para el éxito en la escuela y en las situaciones laborales, así como en la vida cotidiana: nos permiten jugar mentalmente con las ideas, adaptarnos rápidamente a un cambio de circunstancias, tomarnos un tiempo para considerar qué hacer después, inhibir impulsos o estar centrados (Ardila y Surloff, 2004; Jurado y Rosselli, 2007; Diamond, 2013).

Podemos encontrar algunos puntos comunes en las diferentes tentativas de definición de las funciones ejecutivas a lo largo de los años (Baggetta y Alexander, 2016; García-Barrera, 2019; Ardila, Fatima y Rosselli, 2019):

1. Las funciones ejecutivas guían las acciones y comportamientos esenciales para los procesos de aprendizaje y el rendimiento en las tareas cotidianas de las personas.

2. Las funciones ejecutivas contribuyen a la monitorización y regulación de esas tareas.

3. Las funciones ejecutivas pertenecen no solo al dominio cognitivo, sino también a los dominios socioemocional y comportamental de las personas.

Las funciones ejecutivas se podrían definir, por tanto, como un conjunto de procesos de control cognitivo, principalmente situados en la corteza prefrontal, que regula los procesos de bajo nivel, como la percepción o las respuestas motoras, y de este modo permite la autorregulación y el comportamiento auto-dirigido hacia una meta, permitiéndonos tomar decisiones y evaluar riesgos, planificar, priorizar y secuenciar nuestras acciones, así como hacer frente a nuevas situaciones (Snyder y cols., 2015).

2.2 Modelos explicativos de las funciones ejecutivas

Desde que Lezak definiera por primera vez las funciones ejecutivas, ha habido muchos intentos de describir, clasificar y comprender el funcionamiento de las mismas. El modelo propuesto por esta autora describe cuatro componentes esenciales en las funciones ejecutivas (Lezak, 1982): formulación de metas, planificación, desarrollo y ejecución. Las funciones ejecutivas se conciben así, como un conjunto de habilidades implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas para alcanzar objetivos complejos.

Baddeley y Hitch (1974) propusieron, incluso antes de que Lezak definiera las funciones ejecutivas por primera vez, un modelo que trataba de explicar los procesos de control de la atención. Así, acuñaron el término de memoria de trabajo para referirse a un sistema de capacidad limitada, que permitía el mantenimiento y la manipulación temporal de la información. Años más tarde revisaron el modelo y añadieron que la memoria de trabajo incluía el bucle fonológico, la agenda visoespacial y el *buffer* episódico, todo ello supervisado y coordinado por el sistema ejecutivo central que controlaba y regulaba procesos cognitivos como la planificación y la organización de la información (Baddeley, 2000, 2002). Según este

modelo, el bucle fonológico incluye un "almacén fonológico" capaz de mantener la información durante unos segundos, la agenda visoespacial permite mantener y manipular información visual y espacial, y el *buffer* episódico integra temporalmente la información de los otros dos (fonológica, visual y espacial) junto con otros tipos de información. En cambio, el ejecutivo central es un sistema de control atencional capaz de centrar o desviar la atención, pero sin capacidad de almacenamiento. Este ejecutivo central se encarga, entre otras cosas, de asignar recursos cognitivos durante la ejecución simultánea de dos tareas, del mantenimiento y la manipulación de la información y de la capacidad de atender selectivamente a un estímulo e inhibir otros estímulos irrelevantes (Jurado y Rosselli, 2007; Tirapu y cols., 2012; Snyder y cols., 2015). El propio Baddeley amplió y redefinió su modelo de la memoria de trabajo varias veces, añadiendo los procesos de inhibición, alternancia o flexibilidad cognitiva, controlados siempre por el ejecutivo central (Baddeley, 2002, 2012), y con una implicación fundamental de la corteza prefrontal dorsolateral (Petrides, 1998; D'Esposito y cols., 1999; Eldreth y cols., 2006).

Otro modelo importante en la literatura es el de Norman y Shallice (1986), que describe el control del procesamiento de la información. Se llamó modelo teórico de la atención en el contexto de la acción, y está estructurado en torno a un conjunto de esquemas organizados en función de "secuencias de acción" preparadas, a la espera de que se den las circunstancias necesarias para actuar. Este modelo incluye un sistema atencional supervisor (SAS) necesario para situaciones en las que son necesarias la planificación, la toma de decisiones y el enfrentamiento a estímulos nuevos. Un aspecto central e importante de este modelo es la distinción entre procesos automáticos (rutinarios) y procesos controlados (no rutinarios). La activación automática de algunas acciones, como leer, no sería suficiente para enfrentarse a situaciones que incluyan planificación y toma de decisiones, corrección de errores, secuencias nuevas de acción, o tareas más complejas (Shallice y Burgess, 1991). Para todo ello sería necesario el sistema supervisor que está situado en la corteza prefrontal (Shallice, 2002). Este SAS actuaría, por lo tanto, ante situaciones nuevas (no rutinarias) o altamente complejas, donde se encargaría, entre otras cosas, de impedir una conducta perseverante, suprimir respuestas a estímulos irrelevantes y generar acciones nuevas en situaciones en las que no se desencadena ninguna acción rutinaria (Jurado y Rosselli, 2007; Tirapu y cols., 2012).

En esta línea va el argumento de otros autores: las funciones ejecutivas son aquellas capacidades que nos permiten alcanzar un objetivo; sin embargo, la mayor o menor implicación de estas capacidades dependerá de lo novedoso que sea ese objetivo. Si el individuo debe resolver un problema que ya conoce (y, por tanto, no es novedoso) se activará

una serie de rutas "automáticas" que necesitarán menor implicación ejecutiva; mientras que cuando la persona se enfrenta a una situación compleja por primera vez, precisa de una solución creativa y compleja a su vez, que requiere de la activación de todo el sistema ejecutivo (Goldberg, 2002; Gilbert y Burgess, 2008).

El grupo de Zelazo (1997) propuso un acercamiento alternativo para estudiar las funciones ejecutivas, influenciado por la idea de Luria de "sistemas funcionales interactivos" (Luria, 1973). Conceptualizaron las funciones ejecutivas como una función compleja con sub-funciones ejecutivas que trabajan juntas para realizar la función de orden superior de resolver problemas. Se identificaron cuatro fases distintas temporal y funcionalmente hablando para la resolución de problemas, que se corresponden con los distintos aspectos del procesamiento ejecutivo: representación del problema, planificación, ejecución y evaluación (Zelazo y cols., 1997). La mayor ventaja de este planteamiento es que no solo establece una evidente finalidad para las funciones ejecutivas (la resolución de un problema), sino que además permite detectar los fallos del funcionamiento ejecutivo en una secuencia temporal del proceso (Jurado y Rosselli, 2007). Posteriormente se matizó que las funciones complejas como las funciones ejecutivas no podían estar representadas exclusivamente por las áreas prefrontales y necesitarían la integración de otras áreas cerebrales (Zelazo y Muller, 2002). Además, Zelazo y Muller, a partir de los hallazgos obtenidos en los estudios sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas y la maduración de la corteza prefrontal, propusieron diferenciar los aspectos ejecutivos de carácter emocional y motivacional (*funciones ejecutivas calientes*) que dependen del sistema afectivo ventral, de aquellos puramente cognitivos (*funciones ejecutivas frías*) que dependen del sistema ejecutivo dorsal. Así, la alteración del sistema ejecutivo dorsal produciría el denominado síndrome disejecutivo, mientras que la afectación del sistema afectivo ventral provocaría, sobre todo, alteraciones comportamentales (Zelazo y Muller, 2002).

Teniendo en cuenta también el papel de las emociones en la cognición, Ardila (2008) propuso una clasificación simple, que incluía funciones ejecutivas "metacognitivas" y "emocionales". Las funciones ejecutivas metacognitivas, como la resolución de problemas, la planificación o la memoria de trabajo, llevaban a cabo la mayoría de habilidades basadas en el razonamiento, y se podían medir a través de pruebas neuropsicológicas. Las funciones ejecutivas emocionales o motivacionales se definieron como aquellas involucradas en nuestra habilidad para seguir impulsos básicos siguiendo estrategias socialmente aceptables. Incluyen el control inhibitorio o regulación comportamental y emocional, y coordinan la cognición y la emoción a través de la relación entre la corteza prefrontal ventral y orbital (Ardila, 2008). Esta teoría es muy similar a

la dicotomía entre funciones ejecutivas calientes y frías de Zelazo y Muller (2002), pero Ardila añadió además que las funciones ejecutivas emocionales se observan en momentos más tempranos del desarrollo que las metacognitivas (Ardila, 2013), a las que posteriormente relacionó con la inteligencia general (sobre todo, razonamiento y resolución de problemas) (Ardila, 2018).

También encontramos el modelo de unidad/diversidad de las funciones ejecutivas propuesto por el grupo de Miyake (Miyake y cols., 2000). Este grupo describió, a través de un análisis factorial basado en los subcomponentes del ejecutivo central que propuso Baddeley (Baddeley, 2002), tres componentes ejecutivos claramente diferenciados, aunque no totalmente independientes, que contribuían al funcionamiento ejecutivo: actualización, que implica la monitorización, manipulación y actualización de la información en la memoria de trabajo; inhibición, capacidad de evitar deliberadamente la producción de respuestas predominantes automáticas cuando se requiere; y alternancia o habilidad para cambiar entre distintas operaciones mentales o esquemas (Snyder y cols., 2015).

Posteriormente, han sido varios los autores que han adoptado el modelo propuesto por Miyake, añadiendo o matizando algunos factores o componentes ejecutivos. Así, Fisk y Sharp ratificaron la existencia de los tres factores ejecutivos propuestos por el grupo de Miyake y añadieron un cuarto factor relacionado con el rendimiento en pruebas de fluidez verbal y definido como un componente de acceso a contenidos almacenados en la memoria a largo plazo (Fisk y Sharp, 2004). También Verdejo-García en varias ocasiones ha replicado las conclusiones de Miyake, pero añadiendo un cuarto factor a la mezcla: la toma de decisiones. Estos autores han demostrado que el rendimiento en tareas de toma de decisiones no se correlaciona con la ejecución en pruebas en las que estaban implicados los procesos ejecutivos descritos por Miyake (actualización, inhibición y alternancia), por lo que proponen que la toma de decisiones se trata de un cuarto componente independiente en el funcionamiento ejecutivo (Verdejo-García y cols., 2004; Verdejo-García y Pérez-García, 2007).

También influenciado por el modelo del grupo de Miyake (2000), Diamond (2013) propone tres funciones ejecutivas centrales (Figura 2): inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, teniendo muy en cuenta que inhibición y memoria de trabajo se apoyan la una en la otra y rara vez se necesita una y no la otra. Esta autora subdivide el control inhibitorio en dos: control de la interferencia, donde a su vez distingue entre inhibición cognitiva (inhibición de pensamientos o recuerdos) y atención selectiva; e inhibición de respuesta a nivel de comportamiento (también llamado auto-control o disciplina). Además, habla de nuevo de tres

funciones ejecutivas de orden superior: razonamiento, resolución de problemas y planificación, las dos primeras completamente relacionadas con la inteligencia fluida (Diamond, 2013).

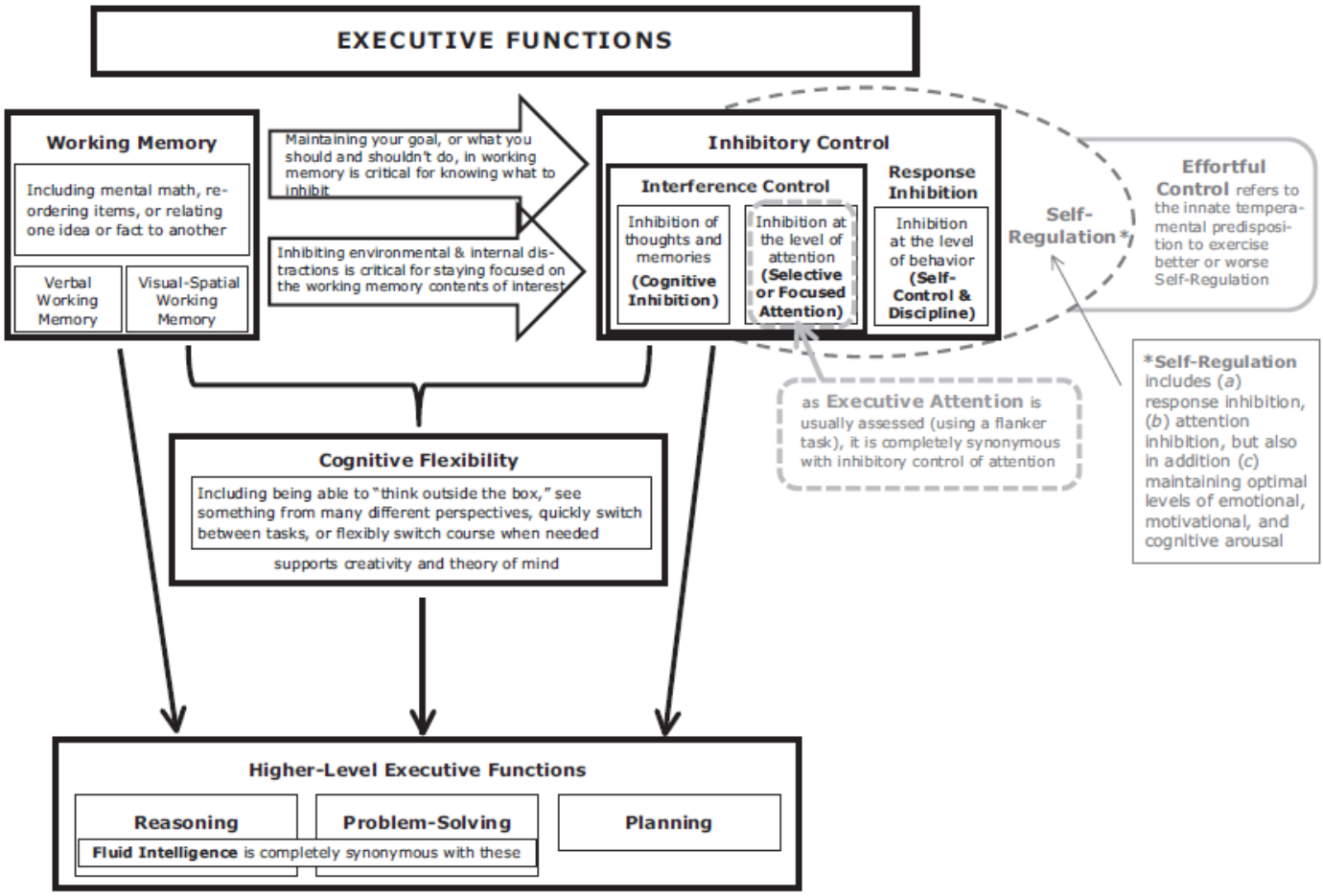


Figura 2: Modelo de funciones ejecutivas de Diamond. Imagen tomada de Diamond, 2013.

El estudio de los componentes de las funciones ejecutivas, por tanto, se puede hacer mediante métodos de análisis factorial donde diferentes tareas neuropsicológicas reflejan distintas habilidades ejecutivas. Sin embargo, la estructura factorial puede variar dependiendo del tipo de pruebas escogidas, el modelo matemático utilizado en el análisis y la población estudiada. Así, el grupo de Pineda ya obtuvo una estructura factorial compuesta por otros cuatro factores independientes: organización y flexibilidad, velocidad de procesamiento, control inhibitorio y fluidez verbal (Pineda y cols., 2000). Estudios posteriores de neuroimagen funcional han apoyado el planteamiento de estructura fraccionada de las funciones ejecutivas y demostrado la existencia de activaciones compartidas de regiones frontales laterales en respuesta a distintas tareas ejecutivas, pero también activaciones específicas de regiones selectivas en distintos paradigmas de actualización, inhibición, alternancia o toma de decisiones (Collette y

cols., 2005, 2006; Wager y cols., 2005). Así, el modelo del grupo de Miyake fue redefinido añadiendo la importancia de diferenciar entre habilidades comunes o funciones ejecutivas en general y habilidades específicas o componentes ejecutivos donde se incluían la actualización, inhibición, alternancia y toma de decisiones (Friedman y cols., 2008; Miyake y Friedman, 2012) junto con otras habilidades más secundarias como la planificación y la fluidez verbal (Snyder y cols., 2015; Friedman y Miyake, 2017).

A través de estos modelos podemos encontrar uno de los aspectos más controvertidos en el estudio de las funciones ejecutivas: la unidad (una única habilidad que puede explicar todos los componentes del funcionamiento ejecutivo) y diversidad (componentes que constituyen procesos relacionados entre sí, pero distintos unos de otros) de las funciones ejecutivas (Jurado y Rosselli, 2007; Friedman y Miyake, 2017; García-Barrera, 2019). Ya en 1972, Teuber, uno de los padres de la Neuropsicología, expuso que, a pesar de estar buscando un concepto unitario, se había dado cuenta de que no podía haber un único factor que fuera responsable de todas las manifestaciones de las lesiones frontales y habló de un mecanismo unificador que se encargase de regular otros mecanismos inferiores (Teuber, 1972). Estas ideas, además de ser un punto de partida histórico, marcaron el camino a varias décadas de investigación sobre los lóbulos frontales y las funciones ejecutivas. El debate "unidad versus diversidad" progresó a "unidad o diversidad" para terminar siendo "unidad y diversidad" de las funciones ejecutivas después de varios años (García-Barrera, 2019). Durante todo este tiempo, muchos autores han apoyado o rechazado sendas hipótesis a través de sus modelos: el modelo de control atencional a través del SAS de Normal y Shallice (1986) o el modelo del ejecutivo central para el control de la atención de Baddeley y Hitch (1994) fueron muy influyentes para recuperar la idea del mecanismo unitario. Aunque posteriormente los propios autores ampliaron sus modelos reconociendo la posible disociación del SAS y del ejecutivo central en varios componentes (Shallice, 2002; Baddeley, 2002; respectivamente). Sin embargo, en el siglo XXI aún hay algunos modelos que continúan persiguiendo aproximaciones unitarias que expliquen la función cognitiva prefrontal de control como el de Miller y Cohen (2001).

El grupo de Miyake (2000) abordó el tema de la unidad y diversidad con dos nuevos elementos que, inesperadamente, revolucionaron el campo de la investigación de las funciones ejecutivas. Primero, adjudicaron el principio de "unidad y diversidad" a las funciones ejecutivas en lugar de a las funciones del lóbulo frontal; y segundo usaron el análisis factorial, lo que les abrió camino para el examen de al menos tres componentes de las funciones ejecutivas: inhibición, flexibilidad y actualización (Miyake y cols., 2000). En las dos décadas que han transcurrido desde su publicación, este artículo ha conseguido un récord con más de 10.000

citas y los tres componentes ejecutivos que propusieron han sido los más aceptados y estudiados desde entonces (García-Barrera, 2019). Posteriormente, modificaron y ampliaron su modelo hablando de un factor general que controlaba otros factores específicos como la flexibilidad y la actualización. La excepción aquí era la inhibición cuya variabilidad se explicaba mejor desde el factor general, por lo que sitúan a la inhibición como parte del factor general que regula a los específicos (Friedman y cols., 2006, 2008, 2016), dando mayor peso a la teoría de unidad y diversidad de los componentes de las funciones ejecutivas (Friedman y Miyake, 2017).

Tratando de hacer una recopilación de todas estas propuestas, el grupo de Packwood decidió aplicar el Principio de Parsimonia en el estudio de las funciones ejecutivas, es decir, la idea de que un fenómeno debe ser explicado con la teoría más simple, con el menor número de variables explicativas y causales (Epstein, 1984). Así, después de hacer una revisión exhaustiva a la literatura publicada hasta el momento, concluyeron que los cinco componentes ejecutivos más frecuentemente encontrados eran, en este orden: planificación, memoria de trabajo, inhibición, flexibilidad cognitiva y fluidez (Packwood y cols., 2011).

Como se puede apreciar, muchos de estos modelos son contemporáneos y comparten varios puntos entre sí. No obstante, no hay un único modelo aceptado hoy en día y la elección de uno u otro dependerá del interés investigador o del análisis realizado. En general, estos modelos comparten la consideración de varios componentes ejecutivos, particularmente constantes en los modelos propuestos: el ejecutivo central de la **memoria de trabajo** o actualización, entendido como un sistema encargado, entre otras cosas, de asignar recursos cognitivos durante la ejecución simultánea de dos tareas, del mantenimiento y la manipulación de la información (Baddeley, 2002, 2012; Fuster y cols., 2002; Miyake y cols., 2000; Ardila, 2008; Verdejo-García y Bechara, 2010; Barkley, 2012; Miyake y Friedman, 2012; Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2017) – para simplificar la lectura, a partir de aquí, usaremos solo memoria de trabajo (en lugar de ejecutivo central de la memoria de trabajo); **inhibición** o control inhibitorio, entendido como la capacidad de resistir la interferencia que generan estímulos secundarios a la tarea u objetivo principal (Norman y Shallice, 1986; Fuster, 1989, 2002; Baddeley, 2002, 2012; Miyake y cols., 2000; Ardila, 2008; Verdejo-García y Bechara, 2010; Barkley, 2012; Miyake y Friedman, 2012; Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2017); **flexibilidad cognitiva** o habilidad de cambiar de una tarea o estrategia a otra sin que ésta última se vea afectada (Miyake y cols., 2000; Baddeley, 2002, 2012; Verdejo-García y Bechara, 2010; Barkley, 2012; Miyake y Friedman, 2012; Diamond, 2013; Friedman y Miyake, 2017); **planificación** o habilidad de organizar una serie de acciones estructuradas, teniendo en cuenta

sus posibles consecuencias y seleccionando la mejor manera de realizarlas con el fin de lograr un objetivo (Lezak, 1982; Norman y Shallice, 1986; Stuss y Benson, 1986; Stuss, 1992; Fuster, 1989, 2002; Zelazo y cols., 1997; Ardila, 2008; Verdejo-García y Bechara, 2010; Barkley, 2012; Miyake y Friedman, 2012; Friedman y Miyake, 2017); y **fluidez verbal**, entendida como la habilidad de generar palabras siguiendo un patrón que puede cambiar (Pineda y cols., 2000; Fisk y Sharp, 2004, Packwood y cols., 2011; Miyake y Friedman, 2012).

2.3 Anatomía y fisiología de las funciones ejecutivas

Inicialmente, el funcionamiento ejecutivo se relacionaba con el lóbulo frontal, en general (Luria, 1973; Baddeley y Hitch, 1974; Stuss y Benson, 1986; Petrides, 1994; Duncan, 1995), pero la mejora y generalización de las técnicas de neuroimagen permitió señalar a la corteza prefrontal como la verdadera localización ejecutiva, con lo que el papel fundamental de esta región cerebral en el funcionamiento ejecutivo ha sido ampliamente estudiado y demostrado (Fuster, 1980, 1985; Stuss, 1992; Duncan y cols., 1996, 2000; Goldman-Rakic, 1998; Petrides, 1998; D'Esposito y cols., 1999; Miller y Cohen, 2001; Goldberg, 2002; Grafman, 2002; Shallice, 2002; Shimamura, 2002; Stuss y cols., 2002; Eldreth y cols., 2006; Burgess y cols., 2007; Koechlin y cols., 2000, 2007; Stuss y Alexander, 2007; Tirapu y cols. 2012; Takeuchi y cols., 2013; Snyder y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Ardila, 2019). No obstante, como veremos a lo largo de este apartado, el funcionamiento ejecutivo no reside exclusivamente en la corteza prefrontal, sino que hay otras áreas cerebrales implicadas, así como las conexiones entre todas ellas.

Han sido varios los autores que han tratado de establecer modelos estructurales o neurofisiológicos de las funciones ejecutivas, para complementar o ampliar los modelos teóricos existentes. Así, Stuss y Benson (1986) propusieron que la corteza prefrontal ejercía un control superior sobre las funciones mentales básicas, localizadas en estructuras basales. Este control se llevaba a cabo a través de las funciones ejecutivas que también se distribuían de manera jerárquica, aunque con una estrecha relación entre ellas. En el primer nivel se situaría la autoconciencia o autoanálisis, que controla la propia actividad mental y utiliza el conocimiento adquirido para resolver nuevos problemas y guiar la toma de decisiones. En el segundo nivel se situarían las funciones ejecutivas (anticipación, selección de objetivos, formulación y planificación previa de posibles soluciones e iniciación de la respuesta, incluyendo su control y el de sus consecuencias) que realizan el control ejecutivo o cognitivo

del resto de funciones mentales. El tercer nivel incluye el impulso (capacidad de iniciar y mantener una actividad mental y una conducta motora) y la organización temporal (capacidad de mantener secuencias de información y percibir el orden temporal de los sujetos) (Stuss y Benson, 1986).

El propio Stuss redefinió su modelo de sistema de control ejecutivo (Stuss, 1992): mantiene que las funciones de la corteza prefrontal componen un sistema con funciones jerárquicas independientes pero interactivas entre sí. Cada uno de estos niveles tiene sus subsistemas y un mecanismo de control con tres elementos básicos: entrada de información, sistema comparador y sistema de salida. Así, el primer nivel o nivel superior de procesamiento sigue siendo el de la autoconciencia; el segundo nivel de procesamiento incluye las funciones ejecutivas y supervisoras que integran la información para organizar el comportamiento dirigido a una meta; y el tercer nivel incluye las actividades rutinarias diarias que se ejecutan repetitivamente y son, por tanto, automáticas y aprendidas. Se sugiere que estas acciones descansan sobre los sistemas subcorticales (Stuss, 1992; Jurado y Rosselli, 2007). El desarrollo de conexiones entre el lóbulo frontal y la región límbica y cortical posterior se cree que puede mediar las funciones ejecutivas y supervisoras, mientras que la autoconciencia podría reflejar el desarrollo de la región prefrontal (Slattery y cols., 2001).

La Teoría General sobre la Corteza Prefrontal, propuesta por Fuster en 1989, y posteriormente modificada por él mismo en 2002, también trata de situar la localización del funcionamiento ejecutivo. Fuster consideraba fundamental la implicación de la corteza prefrontal en la estructuración temporal de la conducta y postuló la existencia de una representación jerárquica en la mediación del lóbulo frontal para la ejecución de las acciones (Fuster, 1989). Posteriormente, el propio Fuster propuso que la corteza prefrontal debía integrar temporalmente unidades separadas de percepción, acción y cognición en secuencias dirigidas a lograr una meta. Para ello, la corteza prefrontal debía actuar en cooperación con estructuras subcorticales y otras áreas neocorticales. Además estableció cuatro estructuras cognitivas esenciales para la integración temporal, parcialmente controladas por la corteza prefrontal: 1) atención o control inhibitorio, componente de control y supresión de interferencias externas e internas que puedan actuar como distractores; 2) memoria de trabajo, basada en el modelo de memoria de trabajo de Baddeley, comprendía la activación de redes neuronales corticales de memoria a largo plazo; 3) set preparatorio, cuya principal función es preparar al organismo para la acción; y 4) mecanismo de supervisión basado en un ciclo acción-percepción donde se van registrando los cambios en el entorno e introduciendo, si es necesario, modificaciones en los planes de acción. Cuando todos estos procesos trabajan de forma simultánea y coordinada

el mecanismo de supervisión asegura una correcta integración de los planes de acción a lo largo del tiempo (Fuster, 2002; Jurado y Rosselli, 2007).

Goldman-Rakic (1998) abordó un acercamiento a la memoria de trabajo propuesta por Baddeley y Hitch (1974, 1994), basado en la arquitectura de la corteza prefrontal: la corteza prefrontal debería entenderse como una red de integración de áreas, cada una ellas especializada en un dominio, de manera que cada subsistema de la memoria de trabajo se encuentra asociado e interconectado con diferentes áreas corticales de dominio específico. Este modelo entiende el resultado del procesamiento del ejecutivo central como consecuencia de la interacción de múltiples módulos de procesamiento de información independientes, cada uno de los cuales contiene sus propios sistemas de control motor, sensorial y de memoria (Goldman-Rakic, 1998).

Posteriormente, Miller y Cohen (2001) propusieron la Teoría Integradora de la Corteza Prefrontal. Estos autores defienden el papel de la corteza prefrontal no solo en la manipulación de la información, sino también en el mantenimiento de los objetivos y las reglas de la tarea. Así, la corteza prefrontal sería importante para otros procesos cognitivos, sobre todo para el control de la atención y la inhibición de la interferencia (Miller y Cohen, 2001).

Stuss y Alexander (2007) propusieron, unos años después, a través de sus estudios de la implicación de los lóbulos frontales en la atención, la existencia de tres procesos ejecutivos: energización o iniciación y mantenimiento de la tarea, monitorización y establecimiento de la tarea (Stuss y Alexander, 2007). Stuss especificó después que el proceso de energización es de orden superior en el control de la atención que otros procesos ejecutivos como la monitorización y el establecimiento de la tarea a los que sí engloba dentro de las funciones ejecutivas. Además, incluye la auto-regulación emocional o comportamental y la metacognición dentro de las funciones de los lóbulos frontales. Así, habla de al menos cuatro categorías del funcionamiento del lóbulo frontal: energización, funciones ejecutivas, regulación emocional/comportamental y metacognición, cada una relacionada con una región frontal distinta (Stuss, 2011).

La corteza prefrontal es una región cortical caracterizada por un alto volumen de células piramidales y con mayor cantidad de arborización dendrítica que muchas otras áreas corticales, lo que se traduce en un amplio patrón de conectividad con otras regiones tanto corticales como subcorticales y cerebelares. Es por esto que la corteza prefrontal ha evolucionado para soportar la cognición de mayor nivel (Goldman-Rakic, 1995; Fuster, 2000; Miller y Cohen, 2001; García-Barrera, 2019).

En la neuroanatomía de las funciones ejecutivas también encontramos el eterno debate entre unidad y diversidad de las mismas: los estudios de neuroimagen sugieren que el funcionamiento ejecutivo en adultos jóvenes recae tanto en áreas comunes (unidad) como en redes diferenciadas que dependen del tipo de tarea (diversidad), entre las que se encuentran las que se asocian a la inhibición, actualización o flexibilidad cognitiva. El grupo de Collette (2005) encontró que la unidad parecía estar representada por los patrones comunes de activación en las áreas parietales junto con un umbral de activación inferior del giro frontal inferior y medio izquierdo. En cambio, la actualización se asociaba con redes fronto-parietales bilaterales, más concretamente del giro frontopolar izquierdo; la flexibilidad se asociaba con una red de áreas parietales (giro supramarginal, precúneo y área parietal superior izquierda) junto con un menor umbral de activación del giro intraparietal derecho, y del giro frontal; y la inhibición estaba menos diferenciada que las otras, aunque un análisis más exhaustivo les permitió señalar al giro orbitofrontal derecho y al giro frontal medio y superior como responsables de este proceso ejecutivo (Collette y cols., 2005; Smolker y cols., 2018).

Stuss se da cuenta además de que los términos “disfunción ejecutiva” y “disfunción del lóbulo frontal” se han utilizado comúnmente en la literatura como términos homólogos; mientras que, a su parecer, los verdaderos términos intercambiables serían “funciones del lóbulo frontal” y “ejecutivo central”. Sin embargo, para este autor, no hay un ejecutivo central, sino varios dominios distribuidos por las regiones frontales que actúan en conjunto para llevar a cabo ese control. Stuss habla de dos sistemas frontales principales: uno lateral con conexiones bidireccionales a la corteza posterior (ejecutivo) y uno inferior/medial con conexiones límbicas (emocional), ambos “energizados” por la región superior medial (Stuss, 2011).

Es importante, por tanto, recalcar que el funcionamiento ejecutivo descansa sobre redes fronto-parietales funcionales y estructurales; así como reconocer que hablar de la función de la corteza prefrontal no es equivalente a hablar de la función ejecutiva (Burgess y Stuss, 2017).

Teniendo en cuenta la diversidad de las funciones ejecutivas, podemos tratar de relacionar cada componente ejecutivo con su localización cerebral, aunque siempre teniendo en cuenta que esta no será exacta y que la conexión con otras áreas cerebrales será fundamental. Así, si nos centramos en la memoria de trabajo, son varios los autores que hacen una diferenciación entre el proceso de manipulación de la información, que recae principalmente sobre la corteza prefrontal ventrolateral o inferior; y el proceso de mantenimiento de la información que se sitúa en la corteza prefrontal dorsolateral (Fuster, 1989; Petrides, 1998; Stuss y cols., 2002; Collette y cols., 2005; Tirapu y cols., 2012; Diamond, 2013; Takeuchi y col., 2013). En cuanto a

la flexibilidad cognitiva, este componente ejecutivo se ha relacionado en varias investigaciones con la corteza prefrontal dorsolateral medial y posterior (Koechlin y cols., 2000; Stuss y cols., 2002), aunque también parece estar involucrado el lóbulo parietal (Collette y cols., 2005; Koechlin y Summerfield, 2007). En cambio, los procesos de control inhibitorio han sido ampliamente relacionados con la corteza prefrontal orbitofrontal (Fuster, 1989; Stuss y cols., 2002; Collette y cols., 2005; Takeuchi y cols., 2013). Finalmente, la parte emocional del comportamiento ejecutivo parece estar relacionada con zonas del lóbulo frontal medial, donde se suelen localizar las lesiones que causan distintos grados de apatía. También parecen estar implicadas áreas ventromediales de la corteza prefrontal (Fuster, 2002; Zelazo y Muller, 2002; Ardila, 2019).

La visión actual es que las funciones ejecutivas están mediadas por un sistema cerebral complejo que incluye diversas áreas y donde las regiones parietales parecen jugar un papel crítico en el funcionamiento ejecutivo que, por tanto, no depende exclusivamente de la activación del lóbulo frontal, o más concretamente de la corteza prefrontal, sino que requiere la activación de más áreas cerebrales, así como de las conexiones entre ellas (Goldman-Rakic, 1998; Collette y cols., 2005; Kirova y cols., 2015; Ardila, 2019). Los resultados de neuroimagen han incluido regiones posteriores, corticales y subcorticales para explicar el funcionamiento ejecutivo (Ardila, 2019).

2.4 La evaluación de las funciones ejecutivas

Como ya hemos dejado entrever, una evaluación neuropsicológica es un procedimiento complejo que requiere un acercamiento multidimensional y que busca estimar las consecuencias cognitivas y comportamentales de la disfunción cerebral. Este proceso de evaluación debe ser además flexible y adaptado a las características de cada paciente (Ostrosky y Lozano, 2019).

En la evaluación neuropsicológica existe, además, un tipo de correlación negativa llamada *relación complejidad – precisión*, que se refiere a que cuanto mayor es la complejidad de la prueba, menor es la sensibilidad de la función evaluada. Es decir, tareas más complejas activan mayor número de áreas de la corteza prefrontal y del resto de áreas cerebrales. Por tanto, según esta relación, cuanto más sencilla sea la tarea a realizar, menos regiones cerebrales serán necesarias para su realización y más sencillo será localizarlas; siempre teniendo en

cuenta que “área principal” que sostiene una función cognitiva, no es equivalente a “área exclusiva” de esa función (Ostrosky y Lozano, 2019).

En cuanto a la evaluación de las funciones ejecutivas, la falta de acuerdo en las perspectivas teóricas en relación con los diferentes procesos que pueden ser considerados ejecutivos ha afectado al consenso sobre cuántos y cuáles de estos procesos deben ser evaluados (Ostrosky y Lozano, 2019). Actualmente, hay una amplia variedad de tareas diseñadas para evaluar el desarrollo de las funciones ejecutivas en personas de diferente edad. Aunque hay que tener en cuenta que la ejecución de una tarea que creemos que está midiendo el funcionamiento ejecutivo podría estar determinada por un proceso no ejecutivo. Es lo que se conoce como “impureza de la tarea” (Burgess, 1997). Esto es porque, en general, las tareas que requieren activación ejecutiva son muy complejas y, por tanto, necesitan la participación de muchos otros sistemas cognitivos como la memoria, el lenguaje o las habilidades visoespaciales (Jurado y Rosselli, 2007; Snyder y cols., 2015).

Es por esto que la evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas sigue siendo un desafío en contextos clínicos. De hecho, las características de los mejores test para el diagnóstico clínico y los mejores test para el trabajo en investigación podrían variar, ya que sus objetivos son diferentes. Algo parecido sucede con la evaluación de función y estructura cerebral: ambas tienen distinto nivel de explicación y no es realista esperar una simple correspondencia entre ellas, por mucho que la neurociencia intente entender la manera en que se relacionan. Además, a la hora de evaluar las funciones ejecutivas hay que tener en cuenta que un resultado negativo en una prueba no tiene porqué significar que el paciente no tenga un problema disejecutivo, sino simplemente que no tenemos aún la herramienta necesaria para detectar ese problema (Diamond, 2013; Burgess y Stuss, 2017).

Es por esto que varios autores coinciden en que la manera más correcta de evaluar las funciones ejecutivas es a través de un amplio abanico de pruebas, donde resultados similares en distintas pruebas nos darán una idea del grado de afectación del componente ejecutivo valorado (Kirova y cols., 2015; Snyder y cols., 2015; Kuzmickiene y Kaubrys, 2016; Martín y cols., 2016).

PARTE II:

PARTE EXPERIMENTAL

El progresivo envejecimiento de la población y el incremento de la incidencia y prevalencia de personas con enfermedad de Alzheimer, hace necesario detectar, lo antes posible, las personas que tienen riesgo de desarrollar un envejecimiento patológico que pueda desencadenar en esta enfermedad. La posibilidad de obtener biomarcadores tempranos, mediante técnicas como la PET-tau o la PET-amiloide, no es posible en la gran mayoría de los casos, especialmente porque todavía se consideran pruebas de investigación y no clínicas. Es por esto que se hace necesario contar con marcadores cognitivos del envejecimiento patológico, como pueden ser los fenotipos cognitivos, que permitan discriminar de manera rápida y económica a las personas cuyo deterioro cognitivo y funcional va a progresar hasta impedirles ser independientes en su vida cotidiana.

Como se ha comentado previamente, la afectación de las funciones ejecutivas podría ser uno de los primeros déficits de este envejecimiento patológico. De acuerdo con ello, esta investigación se plantea la existencia de un fenotipo de deterioro cognitivo leve disejecutivo, que pueda predecir con más antelación el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Para comprobar esta propuesta se llevan a cabo tres estudios con diferentes objetivos:

1. El primer estudio tiene como objetivo principal la identificación de un grupo de deterioro cognitivo leve caracterizado por una disfunción disejecutiva severa – DCL disejecutivo.

2. El segundo estudio tiene como objetivos analizar si el fenotipo del deterioro cognitivo disejecutivo y/o la afectación de algunos componentes ejecutivos pueden predecir la conversión a síndrome clínico de Alzheimer.

3. El tercer estudio tiene como objetivo principal la valoración de la relación entre la neurodegeneración del DCL disejecutivo y la afectación cerebral típicamente asociada con la enfermedad de Alzheimer.

I. PRIMERA INVESTIGACIÓN

1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Esta investigación se centra en caracterizar el deterioro cognitivo disejecutivo. Para ello se han establecido los siguientes objetivos e hipótesis específicos:

1.1 Objetivos

- Plantear una clasificación del deterioro cognitivo leve basada en la afectación de las funciones ejecutivas y comparar la caracterización de los grupos de personas con deterioro cognitivo leve teniendo en cuenta si el criterio de clasificación de los mismos se basa en la afectación de la memoria (criterios tradicionales) o en la afectación de las funciones ejecutivas.

- Identificar los componentes ejecutivos con mayor afectación en el DCL disejecutivo.

1.2 Hipótesis

- Si la afectación de las funciones ejecutivas caracteriza el deterioro cognitivo que se observa en las etapas iniciales (o prodrómicas) de la EA, entonces podremos caracterizar un subgrupo de participantes con DCL, que mostrará una mayor afectación de todas las funciones ejecutivas, en comparación con los subtipos clásicos de DCL (amnésico/no amnésico, mono/multidominio).

- Si los componentes de las funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, inhibición, planificación, categorización, fluidez verbal o memoria de trabajo) están afectados de manera diferencial en el DCL disejecutivo, entonces encontraremos componentes ejecutivos que se verán afectados en etapas más tempranas del envejecimiento patológico y que se podrían plantear como posibles marcadores cognitivos de las etapas prodrómicas de la EA.

2. METODOLOGÍA

2.1 Muestra

En esta investigación aplicamos inicialmente una batería neuropsicológica a 187 participantes con una edad superior a 60 años, de los cuales 133 eran mujeres y 54, hombres.

a) Selección de participantes

Los participantes de esta investigación proceden de centros de mayores y hospitales de la Comunidad de Madrid. Al comenzar el estudio, se acudió a varios centros de mayores de esta comunidad y se presentó el proyecto a los directores correspondientes. Una vez aprobado por ellos y por las autoridades correspondientes, se convocó una reunión informativa voluntaria para los usuarios. En la reunión se explicó el objetivo y el procedimiento de la investigación y se informó a los presentes que podían apuntarse para participar en la investigación. Se les contó que su participación sería totalmente voluntaria, que no les aportaría un beneficio económico, que tendrían derecho a un informe anual con los resultados de cada evaluación y que podrían abandonar el estudio cuando lo deseasen sin necesidad de dar explicaciones. Este proceso se ha llevado a cabo en el Centro Municipal de Mayores (CMM) de la Vaguada, en el CMM Padre Vallet (Pozuelo de Alarcón) y en el CMM Prados de Torrejón (Pozuelo de Alarcón). Las personas que quisieron participar en el estudio fueron contactadas posteriormente para informarles personalmente y más en detalle de en qué iba a consistir su participación anual, dejándoles de nuevo tiempo para que hiciesen las preguntas necesarias.

Para el proceso de reclutamiento de participantes en hospitales nos pusimos en contacto con los neurólogos y fue a ellos a los que se les facilitó la información de la investigación. Una vez aprobado el proceso, se decidió que ellos nos pondrían en contacto con pacientes suyos que, voluntariamente y tras conocer los objetivos de la investigación a través de su neurólogo, quisieran participar en nuestro estudio. Los hospitales que han colaborado con esta investigación han sido: Hospital Universitario La Paz, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Hospital Universitario de Torrejón. En este caso, el informe anual derivado de la evaluación era enviado a los neurólogos que fueron los encargados de transmitir la información a los pacientes en sus consultas.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, del Hospital General Universitario del Gregorio

Marañón de Madrid, y del Hospital Universitario de Torrejón. Además, al inicio del estudio cada uno de los participantes tuvo que firmar un consentimiento informado, de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1991) y se les explicó que sus datos iban a ser tratados con total confidencialidad según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los criterios de exclusión del estudio son:

- Tener una enfermedad psiquiátrica activa o una puntuación superior a 5 en la prueba GDS (Yesevage y cols., 1982).
- Tener historia de consumo de drogas o ser alcohólico.
- Tener una enfermedad cerebro-vascular (Escala de Isquemia de Hachinski con puntuación mayor de 4, Hachinski y cols., 1975).
- Tener una puntuación en el MMSE inferior a 24 (tomado del ACE-R, Mioshi y cols., 2006).

Por lo tanto, todas las personas que participan en este estudio tienen visión y audición normales, no han tenido problemas de alcohol o drogas y no padecen ninguna enfermedad psiquiátrica activa relevante.

Clasificación de los participantes

Los participantes se clasificaron inicialmente en dos grupos: grupo control y grupo DCL. Las personas incluidas en el grupo control mantienen la capacidad cognitiva, funcional y neuropsicológica adecuada para su edad (MMSE > 28; tomado del ACE-R, Mioshi y cols., 2006), con una vida autónoma sin dificultad, valorada con puntuaciones normales en la escala de actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton y Brody, 1969) y en Ecog (Farias y cols., 2011). Este grupo control está formado por 64 personas con una media de 71,64 años de edad y 11,67 años de escolarización (véase tabla 4). La puntuación media de este grupo en *Addenbrooke's Cognitive Examination* – Revisado (ACE-R) es de 90,69, y en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), 28,88.

En cambio, los participantes incluidos en el grupo DCL han podido experimentar cambios en la cognición reconocidos por la propia persona afectada o por un familiar en el Ecog (Farias y cols., 2008). Estas personas tienen valores en el MMSE situados entre 24 y 28, sin incluir; y en el ACE-R superiores a 88 (Mioshi y cols., 2006). Estos sujetos son independientes en las actividades funcionales, de manera que en la escala de Lawton y Brody (1969) obtienen

puntuaciones completamente normales (8 en mujeres y más de 5 en hombres). También muestran un peor rendimiento, equivalente a 1,5 desviaciones típicas de lo estipulado para su grupo de referencia, en pruebas que valoran la memoria verbal y visual como el TAVEC (Benedet y Alejandre, 1998) y la Figura Compleja de Rey (Osterrieth, 1944), explicadas en el apartado de materiales. Además, se ha descartado que estos participantes cumplan los criterios de demencia. Este grupo DCL está formado por 123 personas con una media de 75,31 años de edad y 8,68 años de escolarización (véase tabla 4). La puntuación media de este grupo en el *Addenbrooke's Cognitive Examination* – Revisado (ACE-R) es de 80,50, y en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), 27,12.

Tabla 4: Características sociodemográficas de los grupos control y DCL al inicio de la investigación.

	Controles N = 64 M (DT)	DCL N = 123 M (DT)	t	Sig.	Tamaño del efecto (D-Cohen)
Edad	71,64 (4,65)	75,31 (5,95)	-4,64	***	-0,69
Educación	11,67 (6,16)	8,68 (4,48)	3,79	***	0,56
GDS	1,88 (2,16)	1,92 (1,95)	-0,14		-0,02
Lawton y Brody	7,97 (0,18)	7,50 (1,03)	4,97	***	0,64
CDR total	0,18 (0,24)	0,39 (0,21)	-6,16	***	-0,93
CDR cajas	6,81 (1,44)	8,51 (2,32)	-6,07	***	-0,88
NPI-Q	0,47 (1,00)	1,11 (1,72)	-2,86	*	-0,46
MMSE	28,88 (1,52)	27,12 (2,49)	5,97	***	0,85

*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001

Se aprecian diferencias significativas entre el grupo control y el DCL en el primer año de investigación en todas las variables analizadas excepto en la evaluación de la depresión. Para evitar la influencia de la edad y de los años de educación formal entre grupos, estas variables son consideradas co-variables del resto en los análisis posteriores.

Además, se realiza una auditoría externa anual por parte de un neurólogo especializado en el diagnóstico inicial de las demencias, y especialmente en la EA, para corroborar que la clasificación de los participantes es correcta.

2.2 Materiales

Se utilizó una amplia batería neuropsicológica que incluía todas las pruebas clínicas y de cribado necesarias para incluir o excluir a los participantes (*Mini-Mental State Examination*, tomado del *Addenbrooke's Cognitive Examination* – Revisado, Mioshi et al., 2006; *Clinical*

Dementia Rating, Hughes y cols., 2008; *Geriatric Depression Scale,* Yesevage y cols., 1982; Escala de Blessed, Blessed y cols., 1968; *Neuropsychiatric Inventory Questionary* o NPI-Q, Kaufer y cols., 2000), para clasificarlos en los distintos grupos (TAVEC, Benedet y Alejandre, 1998; Figura Compleja de Rey Osterrieth, Osterrieth, 1944; versión abreviada del Test de Denominación de Boston, Goodglass, Kaplan y Barresi, 2001; TMT, Reitan y Wolfson, 1993), así como para valorar su funcionamiento cognitivo y funcional, su funcionamiento en las actividades de la vida diaria y su funcionamiento ejecutivo.

Para valorar el funcionamiento en las actividades de la vida diaria hemos utilizado:

- Escala de Lawton y Brody para valorar la independencia de la persona en las actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton y Brody, 1969).

- Ecog (Farias y cols., 2011), para recoger las impresiones de los familiares sobre el estado cognitivo general del participante, y poder valorar cómo éste influye en la independencia de los pacientes en las actividades cotidianas.

Las pruebas que hemos utilizado para evaluar el funcionamiento ejecutivo son:

- Algunas pruebas del WAIS-IV (Wechsler, 2012): Semejanzas, Aritmética, Dígitos inversos y Letras y Números, donde se tuvieron en cuenta las puntuaciones directas obtenidas. Consideramos que las pruebas de Letras y Números, Dígitos inversos y Aritmética evalúan mayoritariamente memoria de trabajo, y la prueba de Semejanzas, categorización.

- *Trail-Making Test* (TMT; Reitan y Wolfson, 1993) donde se analizó la diferencia de tiempo en segundos empleada para realizar la parte B y la parte A. En adelante, a este valor se le denominará TMTB-A. Se considera que esta prueba evalúa principalmente la flexibilidad cognitiva y la atención alternante.

- Test de Stroop (Stroop, 1935). En esta prueba se utilizó el número de palabras leídas en 45 segundos en la parte de palabras en color. Esta prueba se utilizó como medida de la inhibición.

- Test de Fluidez Verbal (FAS) (Sumerall y cols., 1997). En esta prueba se tuvieron en cuenta la media de palabras dichas en la parte fonética (F, A, S) y en la semántica (animales, frutas, utensilios de cocina y prendas de vestir).

- Test del Mapa del Zoo incluido en la batería *Behavioral Assessment of Disexecutive Syndrome* (BADS; Wilson y cols., 1996) donde se consideró la puntuación del perfil final obtenida por cada participante. Se considera que esta prueba evalúa principalmente la planificación.

2.3 Procedimiento

Los participantes fueron evaluados en dos sesiones de aproximadamente 90 minutos cada una. Se decidió dividir la batería neuropsicológica en dos sesiones para evitar la posible fatiga mental derivada de la extensión de la misma.

A través del análisis de los resultados obtenidos en estas pruebas se llevaron a cabo dos clasificaciones del grupo DCL: una basada en los criterios tradicionales y otra basada en el rendimiento de los participantes en las pruebas evaluadoras de funciones ejecutivas.

2.4 Análisis estadísticos

En primer lugar, se comprobó que las variables cumplían los criterios de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, por lo que se utilizaron pruebas paramétricas para comparar las características demográficas de los grupos control y DCL clásicos, sus resultados en las pruebas clínicas, neuropsicológicas y ejecutivas. Posteriormente se hizo una comparación múltiple de estas variables entre los grupos de DCL clásicos utilizando un análisis de ANOVA. Las comparaciones post-hoc entre grupos se llevaron a cabo a través de un test de Bonferroni.

Además, se realizó un análisis de K-medias para definir nuestros *clusters* o clasificación de DCL basada en la disfunción ejecutiva. Para ello se utilizaron los resultados obtenidos en las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas. Fueron necesarias seis itinerancias para realizar este análisis. Una vez formados tres grupos basados en la disfunción ejecutiva se llevó a cabo un análisis de ANCOVA para compararlos entre sí, utilizando la edad como co-variable del mismo. Las comparaciones post-hoc entre grupos se realizaron a través de un test de Bonferroni.

3. RESULTADOS

3.1 Análisis de los grupos iniciales

En el primer año de investigación, contamos con 64 personas en el grupo control y 123 en el grupo DCL. La tabla 5 muestra las características de estos participantes. En ella se puede observar que la edad y los años de educación mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Para evitar la influencia en la investigación de la edad y de los años de estudio de los participantes, estas dos variables se utilizaron como co-variables del resto de datos analizados en esta tabla.

Tabla 5: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes al inicio de la investigación según el grupo en el que se encuentran: control o DCL.

	Controles N = 64 M (DT)	DCL N = 123 M (DT)	t	Sig.	Tamaño del efecto (D-Cohen)
Edad	71,64 (4,65)	75,31 (5,95)	-4,64	***	-0,69
Educación	11,67 (6,16)	8,68 (4,48)	3,79	***	0,56
GDS	1,88 (2,16)	1,92 (1,95)	-0,14		-0,02
Lawton y Brody	7,97 (0,18)	7,50 (1,03)	4,97	***	0,64
CDR total	0,18 (0,24)	0,39 (0,21)	-6,16	***	-0,93
CDR cajas	6,81 (1,44)	8,51 (2,32)	-6,07	***	-0,88
NPI-Q	0,47 (1,00)	1,11 (1,72)	-2,86	*	-0,46
MMSE	28,88 (1,52)	27,12 (2,49)	5,97	***	0,85
TAVEC RCP	10,38 (2,24)	6,09 (3,61)	9,99	***	1,43
TAVEC RLP	11,33 (2,21)	6,38 (3,43)	11,92	***	1,71
Rey copia	33,45 (3,50)	30,21 (6,44)	4,45	***	0,63
Boston	11,81 (1,80)	9,69 (2,74)	6,36	***	0,92
TMT B-A	82,30 (41,19)	168,95 (136,09)	-6,51	***	-0,86
FAS fonéticas	12,28 (3,31)	9,72 (3,81)	4,54	***	0,72
FAS semántica	15,27 (2,37)	12,44 (2,93)	6,67	***	1,06
Stroop	53,48 (6,52)	49,64 (12,61)	2,74	*	0,38
Zoo	1,46 (1,29)	0,61 (1,46)	3,91	***	0,62
Semejanzas	17,28 (4,82)	13,50 (4,65)	5,22	***	0,80
Dígitos inversos	5,14 (1,61)	4,62 (1,71)	2,02	*	0,31
Aritmética	10,47 (3,30)	8,63 (3,08)	3,79	***	0,58
Letras y números	8,30 (2,33)	5,81 (2,94)	6,31	***	0,94

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001

Así, se obtuvo que los resultados en todas las pruebas clínicas y neuropsicológicas son significativamente peores en el grupo DCL (véase tabla 5).

3.2 Clasificación del grupo DCL

Se hicieron dos clasificaciones del grupo DCL, una basada en los criterios de Petersen y Winblad (2004) – grupos de DCL clásicos – y otra basada en la disfunción ejecutiva. Estas dos clasificaciones fueron utilizadas sobre el mismo grupo de participantes.

Clasificación en grupos de DCL clásicos

El grupo DCL se subdivide en tres grupos, siguiendo los criterios de Petersen (2004) y Winblad y cols., (2004): DCL amnésico de dominio simple (DCLa), DCL amnésico de dominio múltiple o multidominio (DCLam) y DCL no amnésico (DCLna). Para ello, hemos utilizado las puntuaciones obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas detalladas en el apartado de Materiales. Así, se consideraría una puntuación anormal si los resultados en estas pruebas corresponden a 1,5 o más desviaciones típicas de lo establecido para la edad y al nivel educativo de los sujetos. De esta manera, situamos a los participantes en tres grupos:

- DCL amnésico (DCLa): desviaciones típicas de 1,5 o superiores en las puntuaciones de una o más pruebas neuropsicológicas del dominio memoria (TAVEC recuerdo a corto y largo plazo, Benedet y Alejandre, 1998; y la Figura Compleja de Rey, Osterrieth, 1944), sin afectación de otros dominios.

- DCL amnésico multidominio (DCLam): desviaciones típicas de 1,5 o superiores en las puntuaciones de una o más pruebas neuropsicológicas en al menos dos dominios cognitivos, incluido el dominio memoria.

- DCL no amnésico (DCLna): desviaciones típicas de 1,5 o superiores en las puntuaciones de una o más pruebas neuropsicológicas de dominios distintos al de memoria.

La tabla 6 recoge las características clínicas y sociodemográficas del grupo control y de los tres grupos de DCL clásicos en la primera evaluación. La edad y los años de educación formal de los participantes fueron utilizados como co-variables para evitar su influencia sobre el resto de variables analizadas.

De las 123 personas clasificadas con DCL en el inicio, 25 fueron situadas en el grupo DCL amnésico, 74 fueron clasificadas como DCL amnésico multidominio y 24, como DCL no amnésico (véase tabla 6).

Tabla 6: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes pertenecientes a los distintos grupos de DCL clásicos.

	Controles N = 64 M (DT)	DCLa N = 25 M (DT)	DCLam N = 74 M (DT)	DCLna N = 24 M (DT)	F (3, 187)	Sig.	ETA^2 parcial
Edad	71,64 (4,65)	74,60 (4,25)	76,36 (6,32)	72,29 (5,60)	9,13	***0-2, 2-3	0,13
Educación	11,67 (6,16)	10,56 (3,84)	9,07 (4,37)	5,54 (3,99)	9,64	***0-2, 0-3, 1-3, 2-3	0,14
GDS	1,88 (2,16)	1,40 (1,35)	2,12 (2,07)	1,83 (2,08)	0,84		0,01
Lawton y Brody	7,97 (0,18)	7,40 (1,44)	7,39 (0,99)	7,92 (0,28)	5,13	**0-1, 0-2, 2-3	0,08
CDR total	0,18 (0,24)	0,34 (0,24)	0,43 (0,18)	0,35 (0,24)	10,13	***0-1, 0-2, 0-3	0,15
CDR cajas	6,81 (1,44)	7,29 (1,55)	9,23 (2,49)	7,57 (1,47)	12,76	***0-2, 1-2, 2-3	0,18
NPI-Q	0,47 (1,00)	0,67 (0,97)	1,36 (1,94)	0,82 (1,56)	5,42	**0-2	0,10
MMSE	28,88 (1,52)	28,36 (1,35)	26,58 (2,74)	27,50 (2,11)	10,98	***0-2, 0-3, 1-2	0,15
TAVEC RLCP	10,38 (2,24)	5,92 (2,94)	4,89 (3,34)	9,96 (2,12)	41,50	***0-1, 0-2, 1-3, 2-3	0,41
TAVEC RLLP	11,33 (2,21)	5,96 (2,56)	5,08 (2,96)	10,83 (1,27)	74,99	***0-1, 0-2, 1-3, 2-3	0,55
Rey copia	33,45 (3,50)	32,76 (3,13)	29,35 (7,32)	30,23 (5,47)	5,06	**0-2	0,08
Boston	11,81 (1,80)	11,88 (2,01)	9,36 (2,67)	8,42 (2,36)	14,29	***0-2, 0-3, 1-2, 1-3	0,19

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
Para el análisis de Bonferroni: 0 = Control, 1 = DCLa, 2 = DCLam y 3 = DCLna.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.

La tabla 6 muestra que el grupo DCLam es el único que presenta diferencias significativas, en todas las variables analizadas, con el grupo control.

Este diagnóstico diferencial fue llevado a cabo por clínicos, con muchos años de experiencia en el ámbito de la detección precoz de la demencia, a través del análisis de los resultados de estas pruebas.

Clasificación basada en el funcionamiento ejecutivo

También llevamos a cabo una clasificación diferente del grupo DCL, basada en los resultados obtenidos por los participantes en las pruebas que evalúan funciones ejecutivas. Se le denominó clasificación de DCL basada en la disfunción ejecutiva o, por simplificar, DCL disejecutivo.

Para ello se realizó un análisis de K-medias teniendo en cuenta las pruebas que evalúan funciones ejecutivas, todas ellas explicadas en el apartado de *Materiales*. Se obtuvieron tres grupos o *clusters* (véase figura 3).

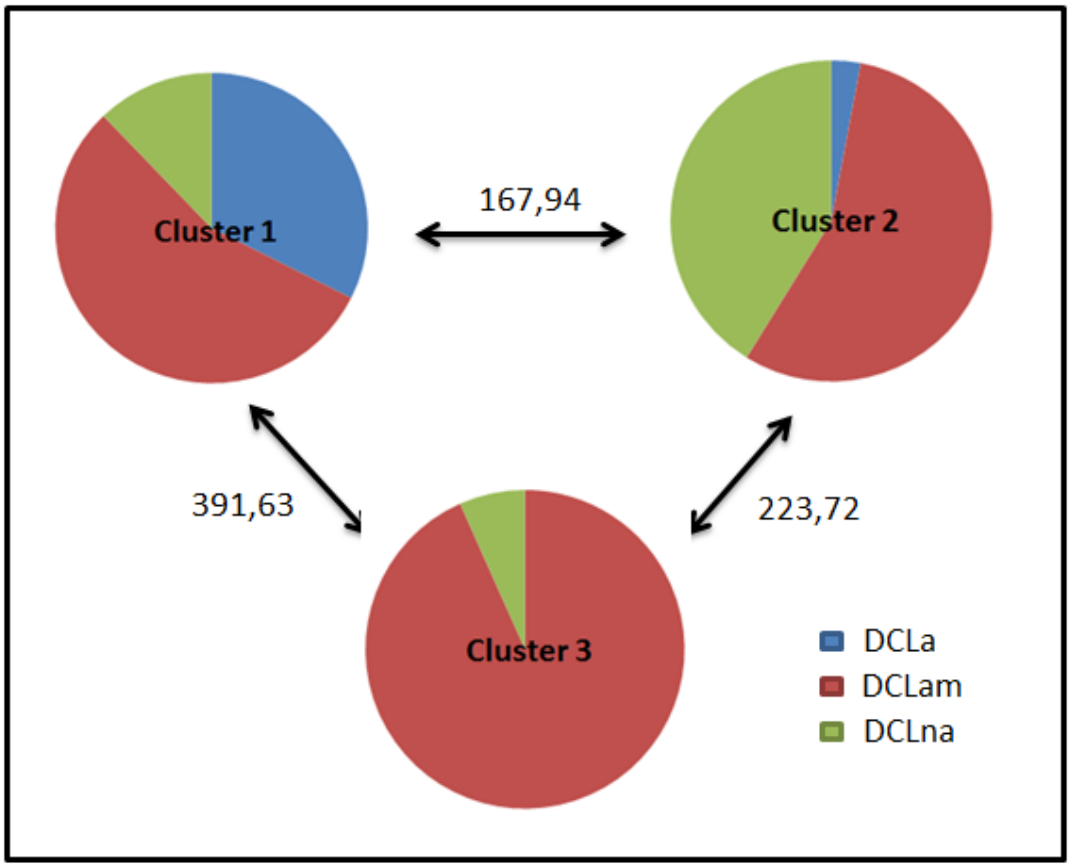


Figura 3: Distribución de los grupos de DCL clásicos en nuestros *clusters*, especificando la distancia entre ellos. DCLa significa DCL amnésico de dominio simple; DCLam, DCL amnésico multidominio; y DCLna, DCL no amnésico.

La figura 3 muestra la distancia entre los tres grupos de DCL disejecutivo obtenidos: los *clusters* 1 y 2 son los que se encuentran más cercanos entre sí, con una distancia de 167,94, mientras que los *clusters* 1 y 3 son los más lejanos con una distancia de 391,63. La distancia entre los *clusters* 2 y 3 es de 223,72 (véase figura 3).

Esta figura también nos permite observar la distribución de los grupos de DCL clásicos en los tres *clusters* formados. Así, observamos que (véase figura 3):

- El *cluster* 1 es el que contiene la mezcla más heterogénea de los grupos de DCL clásicos.
- El *cluster* 2 incluye principalmente DCLna y DCLam (la memoria no está afectada o no es el único dominio cognitivo afectado, respectivamente).
- El *cluster* 3 es el más homogéneo, ya que prácticamente solo incluye a personas pertenecientes al DCLam.

3.3 Análisis de los grupos de DCL

Una vez establecidas las dos clasificaciones, se realiza una caracterización de los subgrupos en función de los criterios utilizados en cada caso.

Análisis de los grupos de DCL clásicos

La tabla 7 recoge las características clínicas, sociodemográficas y neuropsicológicas de los grupos de DCL clásicos y del grupo control, y la comparación entre ellos. La edad y la educación han sido utilizadas como co-variables para evitar su influencia sobre el resto de variables.

Tabla 7: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes al inicio de la investigación según si son controles o su grupo de DCL: DCLa, DCLam o DCLna.

	Controles N = 64 M (DT)	DCLa N = 25 M (DT)	DCLam N = 74 M (DT)	DCLna N = 24 M (DT)	F (3, 187)	Sig.	ETA^2 parcial
Edad	71,64 (4,65)	74,60 (4,25)	76,36 (6,32)	72,29 (5,60)	9,13	***0-2, 2-3	0,13
Educación	11,67 (6,16)	10,56 (3,84)	9,07 (4,37)	5,54 (3,99)	9,64	***0-2, 0-3, 1-3, 2-3	0,14
GDS	1,88 (2,16)	1,40 (1,35)	2,12 (2,07)	1,83 (2,08)	0,84		0,01
Lawton y Brody	7,97 (0,18)	7,40 (1,44)	7,39 (0,99)	7,92 (0,28)	5,13	**0-1, 0-2, 2-3	0,08
CDR total	0,18 (0,24)	0,34 (0,24)	0,43 (0,18)	0,35 (0,24)	10,13	***0-1, 0-2, 0-3	0,15
CDR cajas	6,81 (1,44)	7,29 (1,55)	9,23 (2,49)	7,57 (1,47)	12,76	***0-2, 1-2, 2-3	0,18
NPI-Q	0,47 (1,00)	0,67 (0,97)	1,36 (1,94)	0,82 (1,56)	5,42	**0-2	0,10
MMSE	28,88 (1,52)	28,36 (1,35)	26,58 (2,74)	27,50 (2,11)	10,98	***0-2, 0-3, 1-2	0,15
TAVEC RLCP	10,38 (2,24)	5,92 (2,94)	4,89 (3,34)	9,96 (2,12)	41,50	***0-1, 0-2, 1-3, 2-3	0,41
TAVEC RLLP	11,33 (2,21)	5,96 (2,56)	5,08 (2,96)	10,83 (1,27)	75,00	***0-1, 0-2, 1-3, 2-3	0,55
Rey copia	33,45 (3,50)	32,76 (3,13)	29,35 (7,32)	30,23 (5,47)	5,06	**0-2	0,08
Boston	11,81 (1,80)	11,88 (2,01)	9,36 (2,67)	8,42 (2,36)	14,29	***0-2, 0-3, 1-2, 1-3	0,19
TMT B-A	82,30 (41,19)	77,40 (44,74)	192,09 (151,04)	192,96 (110,96)	10,15	***0-2, 0-3, 1-2, 1-3	0,14
FAS fonéticas	12,28 (3,31)	11,89 (3,56)	9,56 (3,76)	7,96 (3,28)	6,37	***0-2, 0-3, 1-2, 1-3	0,10
FAS semántica	15,27 (2,37)	14,76 (2,21)	11,41 (2,82)	13,16 (2,34)	21,21	***0-2, 0-3, 1-2, 2-3	0,26
Stroop	53,48 (6,52)	51,80 (9,00)	49,72 (10,80)	47,15 (19,43)	1,96		0,03
Zoo	1,46 (1,29)	1,24 (1,39)	0,27 (1,36)	1,00 (1,56)	6,24	***0-2, 1-2	0,09
Semejanzas	17,28 (4,82)	15,12 (5,71)	13,62 (4,23)	11,42 (4,06)	4,64	**0-2, 0-3, 1-3	0,07
Dígitos inversos	5,14 (1,61)	5,88 (1,74)	4,41 (1,56)	3,96 (1,52)	5,03	**0-2, 0-3, 1-2, 1-3	0,08
Aritmética	10,47 (3,30)	10,20 (2,74)	8,26 (2,96)	8,13 (3,38)	4,55	**0-2, 0-3, 1-2	0,07
Letras y números	10,47 (3,30)	10,20 (2,74)	8,26 (2,96)	8,13 (3,38)	6,22	***0-2, 0-3, 1-3	0,09

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.

*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.

Para el análisis de Bonferroni: 0 = Control, 1 = DCLa, 2 = DCLam y 3 = DCLna.

El grupo de DCL que presenta significativamente peor rendimiento en las pruebas clínicas y neuropsicológicas analizadas es el grupo DCLam, que es también el que presenta mayores diferencias con el grupo control. El grupo DCLa muestra diferencias significativas con el grupo control en las pruebas de memoria verbal, como el TAVEC, y en algunas de las pruebas de cribado, pero no en las pruebas que evalúan funciones ejecutivas. El grupo DCLna muestra diferencias significativas con el grupo control en la mayoría de pruebas neuropsicológicas, a excepción de las de memoria verbal y visual (véase tabla 7).

Entre los grupos de DCL, el DCLa es el que muestra mayores diferencias significativas con los otros dos grupos en la mayoría de variables analizadas. Los grupos DCLam y DCLna muestran diferencias significativas entre sí en algunas pruebas de cribado, en las pruebas evaluadoras de la memoria verbal y, de las de funciones ejecutivas, en la tarea de fluidez verbal semántica (véase tabla 7).

En cuanto a la afectación de los componentes ejecutivos, el DCLam muestra diferencias significativas con el grupo control en las pruebas de TMTB-A, en las dos modalidades del FAS, en el Test del Mapa del Zoo y en las pruebas del WAIS (Semejanzas, Aritmética, Dígitos inversos y Letras y Números). Lo mismo ocurre con el DCLna, a excepción del Test del Mapa del Zoo en el que no se aprecian diferencias significativas con el grupo control. El DCLa, como hemos dicho, no muestra diferencias significativas con el grupo control en ninguna de las pruebas evaluadoras de las funciones ejecutivas, pero sí con los otros dos grupos de DCL en todas ellas. Los grupos DCLam y DCLna presentan diferencias significativas entre sí en el rendimiento de la tarea de fluidez verbal semántica (véase tabla 7).

Análisis de los grupos de DCL disejecutivo

Los resultados obtenidos en todas las pruebas por los participantes de cada uno de los grupos de DCL disejecutivo y del grupo control, así como la comparación entre ellos, están recogidos en la tabla 8. La edad y los años de educación de los participantes mostraron diferencias significativas entre los grupos por lo que se utilizaron como co-variables del resto de variables del análisis.

Tabla 8: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes según si son controles o el *cluster* en el que se encuentren.

	Controles N = 64 M (DT)	Cluster 1 N = 74 M (DT)	Cluster 2 N = 37 M (DT)	Cluster 3 N = 12 M (DT)	F (3, 187)	Sig.	ETA^2 parcial
Edad	71,64 (4,65)	74,95 (6,08)	75,59 (5,78)	76,67 (5,93)	6,50	***0-1, 0-2, 0-3	0,10
Educación	11,67 (6,16)	9,62 (4,55)	7,35 (4,14)	7,00 (3,74)	7,06	***0-2, 0-3	0,10
GDS	1,88 (2,16)	1,88 (2,13)	1,70 (1,61)	2,83 (1,64)	0,96		0,02
Lawton y Brody	7,97 (0,18)	7,54 (1,08)	7,70 (0,62)	6,58 (1,31)	9,77	***0-1, 0-3, 1-3, 2-3	0,14
CDR total	0,18 (0,24)	0,37 (0,22)	0,42 (0,19)	0,46 (0,14)	9,15	***0-1, 0-2, 0-3	0,13
CDR cajas	6,81 (1,44)	7,93 (2,02)	8,69 (2,08)	11,42 (2,50)	17,51	***0-1, 0-2, 0-3, 1-3, 2-3	0,23
NPI-Q	0,47 (1,00)	1,18 (1,96)	0,61 (0,92)	2,00 (1,71)	6,48	***0-3	0,12
MMSE	28,88 (1,52)	27,68 (1,83)	26,84 (2,93)	24,58 (3,00)	12,94	***0-1, 0-2, 0-3, 1-3, 2-3	0,18
TAVEC RLCP	10,38 (2,24)	6,26 (3,02)	6,92 (4,10)	2,50 (3,58)	29,44	***0-1, 0-2, 0-3, 1-3, 2-3	0,33
TAVEC RLLP	11,33 (2,21)	6,47 (2,97)	7,03 (3,66)	3,83 (4,43)	38,83	***0-1, 0-2, 0-3, 1-3, 2-3	0,39
Rey copia	33,45 (3,50)	31,20 (5,69)	28,65 (7,76)	28,92 (5,55)	3,84	*0-2	0,06
Boston	11,81 (1,80)	10,26 (2,51)	8,97 (3,11)	8,42 (1,93)	7,67	***0-1, 0-2, 0-3	0,11
TMT B-A	82,30 (41,19)	80,24 (43,83)	248,14 (61,32)	471,83 (79,06)	274,54	***0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3	0,82
FAS fonéticas	12,28 (3,31)	10,71 (3,44)	8,30 (3,78)	8,02 (4,41)	6,51	***0-2, 0-3, 1-2	0,10
FAS semántica	15,27 (2,37)	12,74 (2,89)	12,42 (2,65)	10,62 (3,59)	10,69	***0-1, 0-2, 0-3	0,15
Stroop	53,48 (6,52)	50,22 (11,13)	48,59 (16,45)	49,33 (7,08)	1,15		0,02
Zoo	1,46 (1,29)	0,89 (1,42)	0,38 (1,48)	-0,42 (1,08)	5,59	**0-2, 0-3, 1-3	0,09
Semejanzas	17,28 (4,82)	14,08 (4,77)	12,84 (4,50)	11,92 (4,03)	3,90	*0-1, 0-2, 0-3	0,06
Dígitos inversos	5,14 (1,61)	5,07 (1,81)	3,97 (1,34)	3,83 (1,19)	3,07	*0-2, 1-2	0,05
Aritmética	10,47 (3,30)	9,14 (3,10)	8,27 (3,06)	6,58 (2,07)	4,09	*0-2, 0-3	0,06
Letras y números	8,30 (2,33)	6,70 (2,86)	4,57 (2,69)	4,17 (2,13)	9,86	***0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3	0,14

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.
Para el análisis de Bonferroni: 0 = Control, 1 = Cluster 1, 2 = Cluster 2 y 3 = Cluster 3.

En este caso, el grupo más deteriorado y que mayores diferencias muestra con el resto es significativamente el *cluster* 3, que muestra diferencias significativas con el grupo control en prácticamente todas las variables analizadas. El *cluster* 2 también presenta diferencias significativas con el grupo control en la mayoría de pruebas, aunque las puntuaciones medias en estas pruebas son superiores a las del *cluster* 3. El *cluster* 1 muestra diferencias significativas con el grupo control en varias pruebas de cribado y de memoria verbal, pero solo en algunas de las pruebas evaluadoras de funciones ejecutivas (véase tabla 8).

En cuanto a la afectación de los componentes ejecutivos, el *cluster* 3 muestra diferencias significativas con el grupo control en las pruebas de TMTB-A, en las dos modalidades del FAS, en el Test del Mapa del Zoo y en varias de las pruebas del WAIS (Semejanzas, Aritmética y Letras y Números). El *cluster* 2 muestra diferencias significativas con el grupo control en todas las pruebas evaluadoras de funciones ejecutivas, aunque su rendimiento en ellas es superior al del *cluster* 3. El *cluster* 1 muestra diferencias significativas con el grupo control solo en tres pruebas evaluadoras de funciones ejecutivas – FAS semántica, Semejanzas y Letras y números. Si comparamos estos grupos entre sí, los *clusters* 1 y 2 presentan diferencias significativas en las pruebas de FAS fonéticas, Dígitos inversos y Letras y números; los *clusters* 1 y 3, en el Test del Mapa del Zoo y en Letras y números. Los tres *clusters* presentan diferencias significativas entre sí en la prueba de TMT B-A (véase tabla 8).

Relación entre los grupos de DCL clásicos y disejecutivos

La distribución de los subgrupos de DCL clásicos, basados en los criterios de Petersen (2004) y del grupo de Winblad (2004), en los *clusters* obtenidos para la formación de los grupos de DCL disejecutivo se describe en la tabla 9.

Tabla 9: Distribución de participantes en los diferentes grupos utilizados en la investigación (clasificación de DCL tradicional o grupos creados a través de un análisis de K-medias).

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Total
DCLa	24	1	0	25
DCLam	41	22	11	74
DCLna	9	14	1	24
Total	74	37	12	

El grupo de DCL clásico que incluye mayor número de participantes es el DCLam (74/123) y el que menos, el DCLna (24/123). Atendiendo a la clasificación basada en la disfunción ejecutiva, el grupo de DCL que incluye mayor número de participantes es el *cluster* 1 (74/123), y el que menos, el *cluster* 3 (12/123) (véase tabla 9).

II. SEGUNDA INVESTIGACIÓN

1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Esta segunda investigación se centra en analizar si el fenotipo de DCL disejecutivo o la afectación de algunos componentes ejecutivos puede predecir el riesgo de desarrollar síndrome clínico de Alzheimer en los siguientes años. Para ello se han establecido los siguientes objetivos e hipótesis específicos:

1.1 Objetivos

- Estudiar y comparar si la clasificación de deterioro cognitivo leve tradicional (basada principalmente en la afectación de la memoria) o de deterioro cognitivo leve basado en la afectación de las funciones ejecutivas (DCL disejecutivo) identifica qué personas tienen más riesgo de evolucionar a síndrome clínico de Alzheimer.

- Analizar el papel predictor de los distintos componentes de las funciones ejecutivas sobre la conversión a síndrome clínico de Alzheimer.

1.2 Hipótesis

- Si la clasificación basada en la afectación de las funciones ejecutivas permite predecir mejor qué personas con DCL evolucionan a síndrome clínico de Alzheimer, entonces el grupo caraterizado como DCL disejecutivo presentará una mayor tasa de evolución a síndrome clínico de Alzheimer en comparación con el DCL basado en los déficits de memoria.

- Si los componentes de las funciones ejecutivas afectan de manera diferente en la predicción del riesgo de evolucionar a síndrome clínico de Alzheimer, entonces encontraremos una afectación distinta de los mismos en los participantes conversores.

2. METODOLOGÍA

2.1 Muestra

En el segundo año de investigación, los participantes se dividen en tres grupos: controles, DCL y síndrome clínico de Alzheimer. La clasificación de los participantes se realizó de la misma manera que en la primera investigación y también fue corroborada mediante auditoría externa.

Durante todo este trabajo nos referimos al deterioro cognitivo previo a la demencia de tipo Alzheimer como EA con DCL (DCL por simplificar la lectura) y al deterioro cognitivo característico de la EA como síndrome clínico de Alzheimer (a partir de aquí, grupo EA para simplificar la lectura), siguiendo los criterios del grupo de investigación del NIA-AA (Jack Jr. y cols., 2018).

Siguiendo estos criterios, en este segundo año encontramos 52 personas incluídas en el grupo control, 90 personas en el grupo DCL y 9 personas en el grupo EA (véase tabla 10).

La edad muestra diferencias significativas entre los grupos, por lo que se utiliza como co-variable para evitar su influencia en los resultados del resto de variables de este análisis. En este caso, los años de educación formal no presentan diferencias significativas entre los grupos (véase tabla 10).

En general, las peores puntuaciones en las pruebas clínicas y neuropsicológicas son significativamente las del grupo EA, seguidas del DCL. Además, no se aprecian diferencias significativas entre los grupos en la prueba GDS, ni en la prueba NPI-Q, ambas indicadoras de trastornos neurocognitivos diferentes a la EA que nos ocupa (véase tabla 10).

En cuanto a las diferencias entre grupos, la tabla 10 muestra que existen diferencias significativas entre los tres grupos (control, DCL y EA) en todas las pruebas de cribado y de evaluación de la memoria verbal y visual, pero no en todas las pruebas de funciones ejecutivas. No existen diferencias significativas entre el grupo DCL y el grupo EA en el TMT B-A, en la prueba de Stroop, en el Test del Mapa del Zoo, ni en la mayoría de las pruebas del WAIS, a excepción de la prueba de Letras y números (véase tabla 10).

Tabla 10: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes en el segundo año de la investigación según el grupo en el que se encuentran: control, DCL o EA.

	Controles N = 52 M (DT)	DCL N = 90 M (DT)	EA N = 9 M (DT)	F (2, 149)	Sig.	ETA^2 parcial
Edad	71,90 (4,45)	76,33 (6,19)	78,11 (6,09)	11,84	***1-2, 1-3	0,14
Educación	10,74 (4,88)	9,18 (4,80)	6,88 (3,68)	2,45		0,03
GDS	1,16 (1,43)	2,11 (2,08)	2,63 (1,77)	2,67		0,04
Lawton y Brody	7,90 (0,45)	7,36 (1,21)	5,44 (2,07)	15,29	***1-2, 1-3, 2-3	0,17
CDR total	0,07 (0,17)	0,38 (0,27)	0,72 (0,26)	37,98	***1-2, 1-3, 2-3	0,34
CDR cajas	6,43 (0,90)	8,65 (2,74)	14,33 (2,83)	41,39	***1-2, 1-3, 2-3	0,38
NPI-Q	1,40 (2,22)	1,42 (1,59)	1,22 (1,09)	0,18		0,00
MMSE	28,77 (1,38)	26,73 (2,51)	22,78 (3,53)	26,92	***1-2, 1-3, 2-3	0,27
TAVEC RLCP	11,10 (2,81)	6,36 (3,50)	0,67 (1,41)	49,21	***1-2, 1-3, 2-3	0,40
TAVEC RLLP	11,81 (2,34)	6,92 (3,83)	0,56 (1,13)	51,30	***1-2, 1-3, 2-3	0,41
Rey copia	32,83 (3,28)	30,48 (5,33)	17,83 (12,31)	26,11	***1-2, 1-3, 2-3	0,26
Boston	12,25 (1,81)	9,78 (2,59)	6,33 (1,87)	31,20	***1-2, 1-3, 2-3	0,30
TMT B-A	77,88 (43,59)	159,24 (121,45)	212,67 (221,90)	10,16	***1-2, 1-3	0,12
FAS fonéticas	12,85 (3,82)	9,57 (3,41)	6,10 (3,51)	17,82	***1-2, 1-3, 2-3	0,20
FAS semántica	15,80 (2,53)	12,74 (2,71)	7,94 (2,74)	30,48	***1-2, 1-3, 2-3	0,30
Stroop	53,73 (8,44)	50,03 (15,04)	46,11 (7,49)	1,70		0,02
Zoo	1,19 (1,33)	0,46 (1,47)	0,00 (1,07)	5,04	*1-2	0,07
Semejanzas	18,73 (4,94)	13,80 (4,16)	10,78 (3,60)	17,88	***1-2, 1-3	0,20
Dígitos inversos	5,44 (1,75)	4,38 (1,65)	4,56 (1,24)	6,11	**1-2	0,08
Aritmética	9,15 (3,32)	8,36 (3,51)	7,44 (1,51)	1,47		0,02
Letras y números	8,21 (2,44)	5,91 (3,00)	2,78 (3,59)	14,40	***1-2, 1-3, 2-3	0,17

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.
Para el análisis de Bonferroni: 1 = Control, 2 = DCL, 3 = EA.

Dos años después del inicio de la investigación, la mortalidad experimental se acerca al 40%. 74 personas no continuaron en el estudio por diversos motivos: cambio de domicilio (12,16%), haber iniciado algún tratamiento médico excluyente (6,76%), fallecimiento (13,51%) o, en la mayoría de los casos, por abandono sin explicación (67,57%).

Por lo tanto, en el tercer año de evaluación valoramos a 113 personas, de las cuales 33 se incluyen dentro del grupo control, 60 dentro del grupo DCL y 20 ya fueron diagnosticadas como EA (véase tabla 11).

La edad muestra diferencias significativas entre los grupos, por lo que se utiliza como co-variable para evitar su influencia en el resto de datos analizados. En este caso, los años de educación formal no presentan diferencias significativas entre los grupos (véase tabla 11).

Tabla 11: Características clínicas, sociodemográficas y neuropsicológicas de los participantes en el tercer año de la investigación según el grupo en el que se encuentran: control, DCL o EA.

	Controles N = 33 M (DT)	DCL N = 60 M (DT)	EA N = 20 M (DT)	F (2, 110)	Sig.	ETA^2 parcial
Edad	72,73 (4,23)	75,68 (5,53)	79,35 (5,72)	10,12	***1-2, 1-3, 2-3	0,16
Educación	10,91 (4,03)	8,55 (4,77)	9,05 (3,07)	2,51		0,04
GDS	1,47 (2,17)	2,18 (2,32)	2,15 (1,46)	1,11		0,02
Lawton y Brody	7,88 (0,55)	7,54 (0,98)	5,15 (2,58)	21,65	***1-3, 2-3	0,29
CDR total	0,03 (0,12)	0,19 (0,28)	1,08 (0,47)	49,86	***1-3, 2-3	0,58
CDR cajas	6,27 (0,52)	7,74 (1,95)	14,35 (5,30)	48,59	***1-2, 1-3, 2-3	0,48
NPI-Q	0,47 (1,06)	0,28 (1,02)	0,00 (0,00)	0,54		0,02
MMSE	28,97 (1,16)	27,05 (2,23)	21,20 (4,35)	50,05	***1-2, 1-3, 2-3	0,48
TAVEC RLCP	11,97 (2,51)	7,78 (3,55)	1,70 (2,41)	57,11	***1-2, 1-3, 2-3	0,51
TAVEC RLLP	12,52 (2,02)	7,50 (3,11)	1,95 (2,69)	76,98	***1-2, 1-3, 2-3	0,59
Rey copia	33,15 (2,64)	29,36 (6,84)	22,90 (9,16)	13,04	***1-2, 1-3, 2-3	0,20
Boston	12,76 (1,52)	10,25 (2,66)	7,65 (2,72)	21,41	***1-2, 1-3, 2-3	0,28
TMT B-A	72,03 (41,40)	121,05 (86,49)	151,85 (100,85)	4,20	*1-2, 1-3	0,07
FAS fonéticas	13,04 (2,57)	11,17 (11,38)	8,01 (4,11)	3,30	*	0,06
FAS semántica	15,82 (2,40)	13,04 (2,09)	7,79 (2,48)	62,80	***1-2, 1-3, 2-3	0,54
Stroop	56,48 (5,10)	50,07 (11,44)	42,69 (25,04)	4,68	*1-3	0,08
Zoo	1,55 (1,35)	1,11 (1,58)	-1,05 (1,03)	18,44	***1-3, 2-3	0,26
Semejanzas	18,42 (4,65)	14,31 (5,18)	9,60 (3,62)	13,46	***1-2, 1-3, 2-3	0,20
Dígitos inversos	6,03 (1,79)	4,84 (1,73)	3,50 (1,40)	11,51	***1-2, 1-3, 2-3	0,18
Aritmética	10,06 (2,70)	8,75 (2,79)	7,15 (1,73)	6,04	**1-3	0,10
Letras y números	8,36 (2,62)	6,37 (2,48)	2,79 (2,42)	23,45	***1-2, 1-3, 2-3	0,31

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.
Para el análisis de Bonferroni: 1 = Control, 2 = DCL, 3 = EA.

De nuevo, el grupo con peores resultados en las pruebas realizadas es el grupo EA, más numeroso que en la segunda evaluación, seguido del grupo DCL. En este caso, tampoco se aprecian diferencias significativas entre grupos en la GDS ni en la prueba NPI-Q (véase tabla 11).

En cuanto a las diferencias entre grupos, la tabla 11 muestra que existen diferencias significativas entre los tres grupos en todas las pruebas de cribado y de evaluación de la memoria verbal y visual, pero no en todas las pruebas de funciones ejecutivas. No existen diferencias significativas entre el grupo DCL y el grupo EA en el TMT B-A, en la prueba de FAS fonética, en la prueba de Stroop, ni en la prueba de Aritmética (véase tabla 10).

2.2 Materiales

Se utilizó la misma batería neuropsicológica que en la primera investigación. Esta incluía todas las pruebas clínicas y de cribado necesarias para incluir o excluir a los participantes (MMSE, CDR, GDS, Escala de Blessed y NPI-Q), para clasificarlos en los distintos grupos (TAVEC, Figura Compleja de Rey Osterrieth, versión abreviada del Test de Denominación de Boston y TMT), así como para valorar su funcionamiento en las actividades de la vida diaria (Escala de Lawton y Brody y Ecog) y su funcionamiento ejecutivo (algunas pruebas del WAIS-IV – Semejanzas, Aritmética, Dígitos inversos y Letras y Números –, TMTB-A, Test de Stroop, Test de Fluidez Verbal y Test del Mapa del Zoo).

2.3 Procedimiento

Las personas que forman parte de esta investigación participaron en una evaluación neuropsicológica anual que se realizó en dos sesiones de, aproximadamente, 90 minutos cada una. Por lo tanto, se les hizo un total de tres evaluaciones neuropsicológicas (una inicial y dos de seguimiento) con un año (± 1 mes) entre cada una de ellas.

2.4 Análisis estadísticos

Para poder analizar cuál de las dos clasificaciones explica mejor la progresión a síndrome clínico de Alzheimer, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple en el que se utilizó la

progresión a síndrome clínico de Alzheimer como variable dependiente y la pertenencia al grupo de DCL clásico o DCL basado en disfunción ejecutiva como variables independientes. Después se hizo un análisis de regresión por pasos, utilizando la clasificación de DCL clásicos primero, y la clasificación de DCL basada en disfunción ejecutiva después, junto con el resultado de MMSE, ACE-R y CDR como variables dependientes, para valorar el efecto que tiene la severidad de la enfermedad en el inicio sobre el modelo de conversión DCL – EA.

3. RESULTADOS

3.1 Análisis de la conversión a síndrome clínico de Alzheimer

Análisis de la conversión en un año

El análisis longitudinal muestra que si consideramos la clasificación de DCL tradicional, solo los pacientes con DCLam progresan a síndrome clínico de Alzheimer un año después del inicio de la investigación (9/74). Así, el 12,16% de las personas con DCLam progresan a síndrome clínico de Alzheimer en ese tiempo. Si tenemos en cuenta la clasificación basada en funciones ejecutivas, también encontramos que todos los participantes que progresan a síndrome clínico de Alzheimer se sitúan en un mismo grupo: el cluster 3 (9/12). En este caso, el 75% de los que pertenecen al *cluster* 3 progresan a síndrome clínico de Alzheimer un año después (véase tabla 12).

Tabla 12: Número de participantes que evoluciona de DCL a EA del primer al segundo año de investigación y el grupo en el que se encontraban antes de la progresión.

	DCL			Clusters		
	a	**am**	**na**	**1**	**2**	**3**
N	25	74	24	74	37	12
Conversión	0	9	0	0	0	9
%	0	**12,16%**	0	0	0	**75%**

Además, se realiza una comparación del rendimiento ejecutivo de las personas con DCL que progresan a síndrome clínico de Alzheimer (conversores) y las que permanecen estables (no conversores) (véase tabla 13).

Tabla 13: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes según si convierten a síndrome clínico de Alzheimer (conversores) o permanecen estables (no conversores) del primer al segundo año de investigación.

	No conversores N = 92 M (DT)	Conversores N = 9 M (DT)	t	Sig.	Tamaño del efecto (D-Cohen)
Edad	74,93 (6,14)	77,33 (6,08)	-1,12		-0,39
Educación	8,77 (4,48)	7,00 (3,46)	1,15		0,44
GDS	1,86 (1,78)	2,00 (1,73)	-0,23		-0,08
Lawton y Brody	7,57 (0,99)	6,78 (1,09)	2,26		0,76
CDR total	0,39 (0,21)	0,50 (0,00)	-5,04	***	-0,74
CDR cajas	8,22 (2,15)	11,44 (1,51)	-4,38	***	-1,73
NPI-Q	1,03 (1,59)	1,56 (1,67)	-0,94		-0,33
MMSE	27,23 (2,33)	25,00 (3,46)	2,61	*	0,76
TAVEC RLCP	6,54 (3,30)	2,00 (2,83)	3,98	***	1,48
TAVEC RLLP	6,97 (3,19)	2,44 (2,46)	4,14	***	1,59
Rey copia	30,75 (5,50)	27,00 (9,83)	1,80		0,47
Boston	9,97 (2,70)	7,22 (2,44)	2,94	**	1,07
TMT B-A	146,26 (113,40)	433,44 (140,73)	-7,10	***	-2,25
FAS fonéticas	9,95 (3,74)	7,08 (3,32)	2,22	*	0,81
FAS semántica	12,69 (2,92)	9,61 (2,69)	3,04	**	1,10
Stroop	50,42 (11,86)	49,00 (8,57)	0,35		0,14
Zoo	0,75 (1,45)	-0,89 (0,78)	5,44	***	0,65
Semejanzas	13,65 (4,69)	11,33 (3,46)	1,44		0,56
Dígitos inversos	4,65 (1,76)	4,00 (0,87)	1,91		0,47
Aritmética	8,85 (3,26)	6,89 (1,83)	1,77		0,74
Letras y números	6,05 (2,99)	4,22 (2,39)	1,79		0,68

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.

Al comparar el rendimiento ejecutivo de conversores y no conversores, las mayores diferencias significativas en las pruebas de funciones ejecutivas se aprecian en las pruebas de TMTB-A y el Test del Mapa del Zoo (p<0,001) y en las pruebas de fluidez verbal semántica (p<0,005) y fonética (p<0,05).También es significativa la diferencia en las pruebas de memoria verbal (TAVEC, p<0,001) y en algunas pruebas de cribado como MMSE (p<0,05) y CDR (p<0,001) (véase tabla 13).

Análisis de la conversión en dos años

En este caso queremos analizar la conversión a síndrome clínico de Alzheimer del primer al tercer año de evaluación, es decir, analizar la conversión con dos años de diferencia. Para ello analizamos la conversión de los grupos de DCL clásicos y de los grupos de DCL disejecutivo establecidos, pero los resultados no son tan homogéneos como en el caso anterior.

También comparamos el rendimiento ejecutivo de las personas que progresan a síndrome clínico de Alzheimer dos años después (conversores) y las que se mantienen estables (no conversores) (véase tabla 14).

Tabla 14: Características clínicas y sociodemográficas de los participantes según si convierten a síndrome clínico de Alzheimer (conversores) o permanecen estables (no conversores) del primer al tercer año de investigación.

	No conversores N = 61 M (DT)	Conversores N = 14 M (DT)	t	Sig.	Tamaño del efecto (D-Cohen)
Edad	73,61 (5,71)	76,29 (6,15)	-1,56		-0,45
Educación	7,84 (4,01)	9,21 (3,89)	-1,17		-0,35
GDS	1,82 (1,79)	1,79 (1,37)	0,07		0,02
Lawton y Brody	7,59 (1,06)	7,14 (1,10)	1,42		0,42
CDR total	0,39 (0,21)	0,50 (0,00)	-4,04	***	-0,74
CDR cajas	7,97 (2,08)	9,92 (2,19)	-2,93	*	-0,91
NPI-Q	0,84 (1,44)	1,15 (0,69)	-0,77		-0,28
MMSE	27,34 (2,43)	25,29 (3,34)	2,66	*	0,70
TAVEC RLCP	6,98 (2,91)	4,21 (4,02)	2,98	**	0,79
TAVEC RLLP	7,21 (2,91)	4,57 (3,76)	2,90	*	0,79
Rey copia	30,77 (6,21)	29,14 (4,66)	0,92		0,30
Boston	9,85 (2,83)	8,50 (2,25)	1,67		0,53
TMT B-A	150,70 (127,05)	209,93 (138,95)	-1,55		-0,45
FAS fonéticas	9,66 (3,88)	9,28 (4,54)	0,32		0,09
FAS semántica	13,03 (2,48)	10,75 (2,88)	3,02	**	0,85
Stroop	51,10 (12,14)	48,26 (16,44)	0,74		0,20
Zoo	0,92 (1,52)	0,21 (0,98)	2,16	*	0,56
Semejanzas	13,48 (4,53)	13,29 (4,81)	0,14		0,04
Dígitos inversos	4,84 (1,78)	3,93 (1,44)	1,78		0,56
Aritmética	8,98 (3,18)	7,43 (2,59)	1,70		0,53
Letras y números	6,25 (3,07)	4,71 (3,12)	1,68		0,50

RCP = Recuerdo Corto Plazo; RLP = Recuerdo Largo Plazo.
*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001.

Encontramos diferencias significativas en las pruebas de funciones ejecutivas de fluidez verbal semántica (p<0,005) y en el Test del Mapa del Zoo (p<0,05). También se aprecian diferencias significativas en las pruebas de memoria verbal (TAVEC) y en algunas pruebas de cribado como MMSE y CDR (véase tabla 14).

3.2 Predicción de la conversión a síndrome clínico de Alzheimer

Otro objetivo importante de esta segunda investigación es analizar la capacidad de la clasificación de DCL basada en la disfunción ejecutiva para identificar qué personas tienen más riesgo de progresar a síndrome clínico de Alzheimer. Y para ello, es necesario, a través de un análisis de regresión, comparar esa capacidad de identificación con la de la clasificación de DCL tradicional.

Predicción de la conversión con un año de antelación

La tabla 15 recoge los resultados del modelo de regresión lineal simple, que se ha realizado para valorar la capacidad de predicción de la conversión a EA, con un año de antelación, de los criterios utilizados para cada clasificación de DCL. Este análisis se acompañó de un análisis de regresión lineal por pasos en el que se utilizaron los resultados de MMSE, ACE-R y CDR para controlar que la severidad del deterioro al inicio de la investigación no estuviese influyendo en esta predicción (véase tabla 15).

Tabla 15: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer en función del tipo de clasificación que se utilice, además de indicadores de la severidad inicial del deterioro: MMSE, ACE-R y CDR.

	R^2	F	Sig.
Clasificación DCL tradicional	-0,01	0,01	0,924
Clasificación DCL disejecutiva	0,28	38,93	0,000
(Clasificación tradicional) ACE-R	0,12	14,25	0,000
Clasificación DCL disejecutiva	0,28	39,34	0,000
Clas. DCL disejecutiva + ACE-R	0,30	22,58	0,000

La clasificación de DCL tradicional no logra significación en el modelo de predicción (F(1, 100) = 0009, p=0.924, R^2=-0.010). En cambio, el modelo de predicción de la progresión a EA un año

después para la clasificación de DCL basada en las funciones ejecutivas sí resultó ser significativo (F(1, 100) = 38.926, p=0.000, R^2=0.275) (véase tabla 15).

Cuando se tienen en cuenta indicadores del deterioro cognitivo inicial, en el caso de la clasificación clásica de DCL, las puntuaciones del ACE-R resultaron adquirir mayor significación en el modelo de conversión a EA (F(1, 99) = 14.249, p=0.000, R^2=0.118), excluyendo a la propia clasificación. En cambio, al hacer el mismo análisis con la clasificación de DCL basada en funciones ejecutivas, esta no resultó excluida del modelo (F(1,99) = 39.335, p=0.000, R^2=0.279) (véase tabla 15).

Se realizó el mismo análisis con las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas, para valorar su capacidad de predicción de la conversión a EA, con un año de antelación. Este análisis se acompañó también de un análisis de regresión lineal por pasos en el que se utilizaron los resultados de MMSE, ACE-R y CDR para controlar que la severidad del deterioro al inicio de la investigación no estuviese influyendo en esta predicción (véase tabla 16).

Tabla 16: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer de las pruebas de funciones ejecutivas.

	R^2	F	Sig.
TMTB-A	0,33	50,38	0,000

Al analizar las pruebas que evalúan funciones ejecutivas para ver qué componentes predicen la conversión de DCL a síndrome clínico de Alzheimer en un año con mayor precisión, los modelos de regresión lineal simple y por pasos muestran que la prueba de TMTB-A explica el 33% de la varianza asociada a la conversión, incluso después de controlar la severidad del deterioro al inicio de la investigación (F(1, 100) = 50.380, p=0.000, R^2=0.331) (véase tabla 16).

Predicción de la conversión con dos años de antelación

La tabla 17 recoge los resultados del modelo de regresión lineal simple, realizado para valorar la capacidad de predicción de las dos clasificaciones de DCL, en este caso con dos años de antelación. Este análisis se acompañó de un análisis de regresión lineal por pasos en el que se utilizaron los resultados de MMSE, ACE-R y CDR para controlar la severidad del deterioro al inicio de la investigación.

Tabla 17: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se compara la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer de la clasificación de DCL tradicional y de la clasificación disejecutiva (*clusters*), además de indicadores de la severidad inicial del deterioro: MMSE, ACE-R y CDR.

				Conversión 1-3		
				R^2	F	Sig.
Clasificación DCL tradicional				-0,002	0,86	0,356
Clasificación DCL disejecutiva				0,299	32,62	0,000
(Clas. DCL tradicional)	MMSE	ACE-R	CDR	0,18	5,03	0,001
Clas. DCL disejecutiva	MMSE			0,37	22,12	0,000

En este caso, se observa, de nuevo, que la clasificación disejecutiva predice por sí sola, de manera significativa la evolución del deterioro del primer al tercer año. Además, se observa que la clasificación disejecutiva tiene un valor predictivo más significativo que el deterioro al inicio de la investigación (MMSE, en este caso), aunque ambos valores predicen la evolución a síndrome clínico de Alzheimer (véase tabla 17).

También se analizó la posibilidad de que el deterioro en algún componente ejecutivo concreto sí fuese capaz de predecir la conversión a síndrome clínico de Alzheimer con dos años de antelación. Es por esto que se hizo el mismo análisis de regresión con todas las variables de funciones ejecutivas para ver si alguna era capaz de predecir la conversión a síndrome clínico de Alzheimer con dos años de margen. Solo la prueba de fluidez verbal semántica explica cerca del 10% de la varianza asociada a la conversión del primer al tercer año ($F(1, 73) = 9.341$, $p=0.003$, $R^2=0.103$) (véase tabla 18).

Tabla 18: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad de las pruebas de funciones ejecutivas para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer.

	Conversión 1-3		
	R^2	F	Sig.
FAS Semánticas	0,10	9,09	0,004

Hecho esto, cabía la posibilidad de que los resultados del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad de las pruebas de funciones ejecutivas para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer (tabla 18) se debieran a la severidad del deterioro al inicio de la investigación, por lo que se introdujeron las variables MMSE, ACE-R y CDR al modelo de regresión lineal para controlar ese factor (véase tabla 19).

Tabla 19: Resultado del análisis de regresión lineal en el que se analiza la capacidad para predecir la evolución de DCL a síndrome clínico de Alzheimer de las pruebas de funciones ejecutivas, además de indicadores de la severidad inicial del deterioro: MMSE, ACE-R y CDR.

		Conversión 1-3		
		R^2	F	Sig.
FFEE	FAS Semánticas	0,10	9,34	0,003

La tabla 19 muestra que la prueba de fluidez verbal semántica sigue siendo la variable con mayor peso en el modelo de predicción de la progresión de DCL a síndrome clínico de Alzheimer con dos años de antelación, incluso después de controlar la severidad del deterioro al inicio de la investigación ($F(1, 73) = 9.341$, $p=0.003$, $R^2=0.103$).

III. TERCERA INVESTIGACIÓN

1. OBJETIVO E HIPÓTESIS

1.1 Objetivo

- Analizar si en el fenotipo de DCL disejecutivo se observa un patrón de afectación cerebral característico del continuo de la enfermedad de Alzheimer.

1.2 Hipótesis

- Si el DCL disejecutivo incrementa la posibilidad de identificar las etapas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer, entonces se observará una afectación en las regiones cerebrales del lóbulo temporal típicamente asociadas con el continuo de la enfermedad de Alzheimer.

2. METODOLOGÍA

2.1 Muestra

Se ha evaluado a una muestra de 54 pacientes, entre los que encontramos 32 mujeres y 22 hombres. Estos pacientes forman parte de un estudio de DCL y enfermedad de Alzheimer en el que se utilizan pruebas neuropsicológicas y también de resonancia magnética estructural. Las caracteristicas sociodemográficas y clínicas de estos pacientes se muestran en la tabla 20, donde aparecen divididos en dos grupos (control y DCLam), según sus resultados en las pruebas de cribado, explicadas en el apartado de Materiales.

Además, con el objetivo de caracterizar mejor al grupo DCLam y valorar si tiene un perfil eminentemente disejecutivo, se incluyó un análisis de los resultados de las pruebas que evalúan funciones ejecutivas (véase tabla 20).

Tabla 20: Características clínicas y sociodemográficas de los grupos control y DCL del estudio de neuroimagen (Junquera y cols., 2020a).

	Controles N = 32 M (DT)	DCLam N = 22 M (DT)	t	Sig. (bilateral)	Tamaño del efecto (Cohen-D)
Edad	73,16 (5,93)	75,27 (5,63)	-1,32		-0,37
Educación	11,44 (4,81)	10,29 (5,73)	0,79		0,22
MMSE	27,75 (2,00)	23,19 (2,44)	7,43	***	2,04
GDS	1,41 (2,03)	1,52 (1,63)	-0,22		-0,06
TMTB-A	99,42 (77,51)	220,26 (113,34)	-4,48	***	-1,25
FAS fonéticas	12,01 (4,26)	7,26 (2,57)	4,55	***	1,35
FAS semántica	15,50 (3,12)	11,85 (3,14)	4,04	***	1,17
Stroop	52,83 (10,54)	51,50 (12,31)	0,39		0,12
Zoo	1,66 (1,61)	0,50 (0,83)	3,29	**	0,91
Semejanzas	13,16 (2,51)	11,19 (2,38)	2,84	*	0,81
Dígitos inverso	5,27 (2,00)	2,86 (1,32)	4,83	***	1,42
Aritmética	12,42 (3,02)	9,24 (3,69)	3,41	**	0,94

*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001

Se aprecian diferencias significativas en prácticamente todas las variables evaluadoras de funciones ejecutivas entre el grupo control y el grupo DCLam (véase tabla 20).

2.2 Materiales

Se utilizó la misma batería neuropsicológica que en la primera investigación. Esta incluía todas las pruebas clínicas y de cribado necesarias para incluir o excluir a los participantes (MMSE, CDR, GDS y Escala de Blessed), para clasificarlos en los distintos grupos (TAVEC, Figura Compleja de Rey Osterrieth, versión abreviada del Test de Denominación de Boston y TMT), así como para valorar su funcionamiento en las actividades de la vida diaria (Escala de Lawton y Brody y Ecog) y su funcionamiento ejecutivo (algunas pruebas del WAIS-IV – Semejanzas, Aritmética, Dígitos inversos y Letras y Números –, TMTB-A, Test de Stroop, Test de Fluidez Verbal y Test del Mapa del Zoo).

2.3 Procedimiento

Se realizó una evaluación neuropsicológica a los participantes para analizar su estado cognitivo. Además, se les realizó una resonancia magnética estructural recogiendo las siguientes áreas cerebrales: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal, lóbulo occipital y corteza cingulada. De cada paciente se obtuvo un conjunto de datos cerebrales de alta resolución en 3D, con un tamaño de *voxel* de 0,469x0,469x1 mm para la matriz de dimensiones.

En el procedimiento de registro de los datos de la resonancia magnética, la atrofia hipocampal de cada persona fue medida utilizando morfometría basada en *voxel* (Olazarán y cols., 2013). Las medidas de volumen hipocampal fueron calculadas utilizando el programa *FreeSurfer*, disponible gratuitamente (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/). Utilizamos una segmentación subcortical automática basada en la existencia de un atlas que contiene la información probabilística de la localización de las estructuras, siguiendo los procedimientos descritos por Fischl (Fischl y cols., 2002). La precisión de los resultados de *FreeSurfer* fue comprobada visualmente para diferentes participantes, en una auditoría externa (Olazarán y cols., 2013). Los volúmenes extraídos fueron corregidos para el volumen total intracraneal. El límite para identificar una atrofia patológica fue fijado en 1 desviación típica de las puntuaciones de los controles (Jack y cols., 1997).

2.4 Análisis estadísticos

Una vez comprobada la normalidad de las variables a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, se utilizaron pruebas paramétricas para comparar las características demográficas de los grupos (control y DCLam) y los resultados en las pruebas clínicas, neuropsicológicas y ejecutivas.

Se realizó un análisis de regresión lineal, simple primero y por pasos después, para analizar si la afectación de las funciones ejecutivas podía predecir el perfil disejecutivo del grupo DCLam. Para ello se utilizó la pertenencia al grupo como variable independiente y los resultados de las pruebas evaluadoras de funciones ejecutivas como variables dependientes. Se decide hacer este análisis de regresión lineal simple para comprobar si alguna de las variables ejecutivas de manera aislada contribuye en mayor medida al perfil disejecutivo de los pacientes del grupo DCLam.

Posteriormente, se utilizó de nuevo la regresión lineal simple para analizar la relación entre los resultados obtenidos en la prueba de neuroimagen y la clasificación de cada persona, utilizando las variables volumétricas de atrofia cerebral como variable dependiente y la pertenencia a los grupos como variables independientes. Este análisis se realiza primero con todas las variables de neuroimagen para ver si los resultados de volumetría cerebral (volumen total de sustancia gris) pueden predecir el grupo (control o DCL disejecutivo) del participante. Después se realiza el mismo análisis de regresión lineal simple con cada una de las variables por separado para analizar la relación entre la clasificación de los participantes y la afectación de regiones cerebrales concretas.

3. RESULTADOS

3.1 Análisis del funcionamiento ejecutivo

La tabla 21 muestra el análisis de regresión lineal simple en el que se incluyen las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas. Todas las variables ejecutivas resultaron significativas.

Tabla 21: Análisis de regresión lineal simple de las pruebas de funciones ejecutivas.

	F (2, 44)	Sig.	R^2
TMT B-A	20,07	***	0,28
FAS fonéticas	20,74	***	0,28
FAS semánticas	16,35	***	0,24
Zoo	8,68	**	0,14
Semejanzas	8,07	**	0,12
Dígitos inverso	23,36	***	0,31
Aritmética	11,62	**	0,17
Letras y números	35,60	***	0,41

*p<0,05; **p<0,005; ***p<0,001

Además, se realizó un análisis de regresión lineal por pasos para ver si la combinación de algunas pruebas de funciones ejecutivas permitía aumentar la significación del modelo de predicción del perfil disejecutivo de los pacientes (véase tabla 22).

Tabla 22: Análisis de regresión lineal por pasos de las pruebas de funciones ejecutivas (Junquera y cols., 2020a).

	F (2, 44)	Sig.	R^2
Letras y números	29,10	***	0,39
Letras y números + FAS semántica	21,35	***	0,48

***p<0,001

La prueba de Letras y Números por sí sola era capaz de predecir ese perfil disejecutivo (F(2, 44) = 29,10, p=0.000, R^2=0.39) (véase tabla 22). Pero la prueba de Letras y Números junto con la de Fluidez verbal semántica eran capaces de explicar un porcentaje mayor de la varianza asociada al modelo de predicción del perfil disejecutivo de los pacientes (F(2, 44) = 21,35, p=0.000, R^2=0,48).

3.2 Análisis de la patología cerebral

El resultado del análisis de regresión lineal simple realizado con el volumen total de sustancia gris y que, por tanto, incluía a todas las variables de neuroimagen, no resultó significativo (p = 0,373). Posteriormente, se realizó el análisis de regresión lineal simple con cada una de las variables por separado, para analizar regiones cerebrales concretas (véase tabla 23), resultando significativo el modelo para corteza entorrinal (F(1, 42)=14,19, p=0,001, R^2=0,24), giro lingual (F(1, 42)=4,55, p=0,039, R^2=0,08), giro parahipocampal (F(1, 42)=6,27, p=0,016, R^2=0,11) y giro fusiforme (F(1, 42)=8,97, p=0,005, R^2=0,16).

Tabla 23: Modelo de regresión lineal simple de las áreas cerebrales con resultado significativo en el análisis. (Junquera y cols., 2020a).

	F (1, 42)	Sig.	R^2
Corteza entorrinal - HI	14,19	**	0,24
Giro lingual - HI	4,55	*	0,08
Giro parahipocampal - HI	6,27	*	0,11
Giro fusiforme - HD	8,97	*	0,16

HI = hemisferio izquierdo, HD = hemisferio derecho
*p<0,05; **p<0,005

También se realiza un análisis de regresión lineal por pasos con las cuatro variables que habían salido significativas en la regresión lineal simple anterior (véase tabla 23) para ver si la combinación de alguna de ellas aumentaba la significación de la predicción, pero el resultado fue significativo para la corteza entorrinal por sí sola ($F(1, 42) = 14{,}18$, $p=0.001$, $R^2=0.239$).

Los resultados expuestos en esta tercera investigación fueron publicados en la *Alzheimer's Association International Conference*, celebrada en Ámsterdam en 2020, a través del póster *Patterns of brain atrophy in dysexecutive amnestic mild cognitive impairment raise confidence about prodromal AD dementia* (Junquera y cols., 2020a).

PARTE III:

DISCUSIÓN

Los objetivos principales de esta investigación han sido definir y caracterizar un fenotipo cognitivo disejecutivo, dentro del deterioro cognitivo leve, que pueda predecir con antelación el desarrollo de los síntomas más graves de la enfermedad de Alzheimer; y el análisis de los componentes de las funciones ejecutivas como posibles marcadores cognitivos tempranos de la enfermedad. Es decir, analizar la posibilidad de que algunos componentes ejecutivos permitan identificar a las personas cuyo deterioro cognitivo va a declinar más rápidamente dentro del envejecimiento patológico. Para ello se han llevado a cabo tres estudios diferentes:

- El primer estudio tiene como objetivo principal la identificación de un grupo de deterioro cognitivo leve caracterizado por una disfunción disejecutiva severa – DCL disejecutivo.

- El segundo estudio tiene como objetivos analizar si el fenotipo del deterioro cognitivo disejecutivo y/o la afectación de algunos componentes ejecutivos pueden predecir la conversión a síndrome clínico de Alzheimer.

- El tercer estudio tiene como objetivo principal la valoración de la relación entre la neurodegeneración del DCL disejecutivo y la afectación cerebral típicamente asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En el primer estudio, el objetivo inicial era plantear una clasificación de DCL basada en la afectación de las funciones ejecutivas. En este caso, partimos de la hipótesis de que si la afectación de las funciones ejecutivas caracteriza el deterioro cognitivo que se observa en las etapas prodrómicas de la EA, entonces podremos caracterizar un grupo de participantes con DCL, que mostrará mayor afectación en todas las funciones ejecutivas, en comparación con los grupos clásicos de DCL. Nuestros resultados muestran un grupo de personas, dentro del DCL, en el que la disfunción ejecutiva es mayor y donde la mayoría de componentes ejecutivos están deteriorados. Así, pudimos plantear una clasificación con tres grupos, donde había un grupo sin alteraciones ejecutivas detectadas, un grupo con un rendimiento ejecutivo ligeramente deteriorado y otro grupo, el DCL disejecutivo, con afectación severa de las funciones ejecutivas. A este último grupo prácticamente solo pertenecían personas clasificadas originalmente como DCLam, grupo que otros autores han señalado como el de mayor afectación cognitiva (Summers y Saunders, 2012; Cespón y cols., 2015; Jung y cols., 2020). Por lo tanto, la hipótesis inicial se cumple porque podemos caracterizar un subgrupo de participantes como DCL disejecutivo, que muestra mayor afectación de todas las funciones ejecutivas que los subtipos clásicos de DCL. Hasta ahora, se había utilizado el DCL disejecutivo

en investigaciones de estudios longitudinales y en algunas que utilizaban análisis de *clusters* (Dickerson y Wolk, 2011; Mez y cols., 2013; Hazlett y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Machulda y cols., 2019; Junquera y cols., 2020a; Townley y cols., 2020), pero nosotros encontramos que, según los resultados obtenidos a partir de nuestra muestra, parece que existe un grupo de participantes con una disfunción ejecutiva significativa y suficiente como para constituir un grupo separado del resto, por lo que planteamos este DCL disejecutivo como un grupo clínico, con características propias.

El segundo objetivo de la primera investigación era identificar los componentes ejecutivos con mayor afectación en el DCL disejecutivo. Partimos de la hipótesis de que, si los componentes de las funciones ejecutivas están afectados de manera diferencial en el DCL disejecutivo, entonces encontraremos componentes ejecutivos que se verán afectados en etapas más tempranas del envejecimiento patológico. De nuestros resultados se puede deducir que los componentes ejecutivos más deteriorados en el DCL disejecutivo son la flexibilidad cognitiva, la fluidez verbal, la planificación y la memoria de trabajo, no habiendo diferencias significativas en la severidad de la afectación de estos componentes. Es decir, el deterioro de las funciones ejecutivas en el DCL es muy probable que esté unido a las etapas prodrómicas de la EA. Por lo tanto, en relación con la segunda hipótesis, podríamos concluir que son varios los componentes de las funciones ejecutivas que se ven afectados en las etapas más tempranas del envejecimiento patológico, sin que ninguno de ellos parezca ser más significativo.

No obstante, es importante destacar que nuestros resultados muestran la tarea de fluidez verbal semántica como la única prueba de funciones ejecutivas en la que existen diferencias significativas entre el grupo DCLam y el grupo DCLna. En cambio, atendiendo a la clasificación disejecutiva, la prueba del TMT B-A es la única en la que aparecen diferencias en el rendimiento de los tres grupos de DCL, pudiendo esto significar que es la prueba que más influye en el modelo de clasificación y, por lo tanto, el componente ejecutivo de la flexibilidad cognitiva es en el que más difieren los resultados de los tres grupos. Estos resultados coinciden con los de investigaciones anteriores que ya señalaban la afectación de la categorización semántica (Fernández-Guinea y cols., 2016; Martín y cols., 2016; Papp y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Giacominelli y cols., 2017; Junquera y cols., 2017; Alegret y cols., 2018; Vonk y cols., 2019; Mattsson y cols., 2019) y la flexibilidad cognitiva (Clarck y cols., 2012; Harrington y cols., 2013; Junquera y cols., 2017) en las etapas tempranas del continuo de la EA. Ambos componentes ejecutivos podrían ser clave en la identificación de las etapas prodrómicas de la enfermedad y en la diferenciación de las personas que van a evolucionar a un deterioro cognitivo más severo.

El primer objetivo de la segunda investigación era estudiar y comparar la capacidad de la clasificación de DCL tradicional (basada principalmente en la afectación de la memoria) y del DCL disejecutivo (basado en la afectación de las funciones ejecutivas) para identificar qué personas con DCL tienen más riesgo de evolucionar a síndrome clínico de Alzheimer. Partimos de la hipótesis de que si la clasificación basada en la afectación de las funciones ejecutivas permite predecir mejor qué personas con DCL evolucionan a síndrome clínico de Alzheimer, entonces el grupo caracterizado como DCL disejecutivo presentará una mayor tasa de evolución en comparación con el DCL basado en los déficits de memoria. Los resultados obtenidos muestran que la mayoría de personas que convierte de EA con DCL a síndrome clínico de Alzheimer, en uno o dos años, pertenece al grupo de DCL disejecutivo, siendo este porcentaje mayor incluso que en el caso del DCLam, que tradicionalmente se había asociado con los índices de conversión más altos (Dickerson y Wolk, 2011; Mez y cols., 2013; Hazlett y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Junquera y cols., 2020a). Por lo tanto, nuestra hipótesis se cumple y el DCL disejecutivo presenta una tasa mayor de evolución a síndrome clínico de Alzheimer en comparación con el DCL basado en los déficits de memoria. Estos resultados se apoyan en investigaciones anteriores que hablaban del DCL disejecutivo o del síndrome disejecutivo dentro del DCLa, como una característica predictiva del futuro deterioro (Martín y cols., 2016). En la clasificación de DCL tradicional, basada principalmente en la afectación de la memoria, las personas con disfunción ejecutiva y problemas de memoria – como es el caso del grupo de DCL disejecutivo aquí descrito –, quedan incluídas dentro del grupo de DCLam por lo que, dentro de la clasificación tradicional una parte importante del DCLam sería DCL disejecutivo. Los resultados de esta investigación apoyan esta idea: dentro del DCL, el 74% de las personas cumple criterios para pertenecer al grupo DCLam, mientras que apenas el 10% de los pacientes con DCL pertece al grupo de DCL disejecutivo (*cluster* 3). De esta forma, el grupo de pacientes con DCL disejecutivo queda mucho mejor caracterizado y diferenciado del resto. De hecho, el 75% de las personas con DCL disejecutivo progresa a síndrome clínico de Alzheimer un año después del diagnóstico, frente al 12% aproximado de las personas con DCLam. Así, al establecer una clasificación de DCL basada en la disfunción ejecutiva estamos consiguiendo mayor sensibilidad a la hora de predecir la evolución a síndrome clínico de Alzheimer que si utilizamos la clasificación de DCL tradicional. Además de nuestros resultados, hay otros estudios que sugieren esta idea: la clasificación de DCL tradicional podría no ser la más sensible a la evolución temprana de los pacientes (Summers y Saunders, 2012; Aretouli y cols., 2013; Belleville y cols., 2014; Hazlett y cols., 2015; Fernández-

Guinea y cols., 2016; Martín y cols., 2016; Epelbaum y cols., 2017; Giacominelli y cols., 2017; Alegret y cols., 2018; Mattsson y cols., 2019; Vonk y cols., 2019; Jung y cols., 2020; Sun y cols., 2020). Por lo tanto, el uso de una clasificación de DCL basada en la disfunción ejecutiva parece aumentar la probabilidad de detectar los casos de pacientes cuyo deterioro cognitivo va a evolucionar hasta cumplir los criterios de síndrome clínico de Alzheimer.

Así, en la progresión del declive cognitivo de los participantes de nuestra investigación a síndrome clínico de Alzheimer, la clasificación basada en la disfunción ejecutiva es capaz de predecir incluso con dos años de antelación, las personas que tienen más riesgo de convertirse a síndrome clínico de Alaheimer. Esta clasificación disejecutiva es indicativa de cerca del 37% de la varianza asociada al modelo, incluso después de controlar la severidad del deterioro cognitivo de los pacientes en el inicio de la investigación. Este resultado resulta clave y fundamental en el estudio y caracterización de los fenotipos cognitivos de las etapas prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer, y señalan a las funciones ejecutivas como posibles marcadores cognitivos tempranos de la enfermedad de Alzheimer. Mientras que el modelo realizado con la clasificación de DCL basada en criterios clásicos no resultó significativo, sino que indicadores del nivel de severidad del deterioro cognitivo inicial son más indicativos de esa progresión. Este último resultado concuerda con el del grupo de Aretouli (2013) que indicaba que la edad y las medidas globales de deterioro cognitivo y funcional son mejores predictores de demencia que las funciones ejecutivas, de manera similar a los resultados obtenidos en nuestra investigación: indicadores del estado cognitivo en el inicio, como el MMSE, CDR o ACE-R, resultan más predictivos que la propia clasificación. Sin embargo, el grupo de Aretouli no trabajó con grupos de DCL disejecutivo sino que incluía el deterioro del funcionamiento ejecutivo en los grupos de DCL multidominio. Investigaciones posteriores a la de Aretouli (2013) y que sí trabajan con grupos de DCL disejecutivo muestran una tendencia más rápida de deterioro clínico en el DCL disejecutivo (Martín y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Junquera y cols., 2020a), refiriéndose a él incluso como una fase diferenciada dentro de la EA (Dickerson y Wolk, 2011; Mez y cols., 2013; Hazlett y cols., 2015; Kuzmickiene y Kaubrys, 2016). Pero, al analizar la literatura disponible, pocos trabajos especifican el tiempo con el que se puede predecir la progresión a síndrome clínico de Alzheimer o qué información se debe tener en cuenta para identificar a las personas cuyo deterioro cognitivo va a progresar. El grupo de Belleville (2014) sí trató de seleccionar las pruebas con mayor sensibilidad para predecir la conversión con 4 o 5 años de anterioridad, pero no encontraron nada concluyente en cuanto a funciones ejecutivas, sino que indicaban que era el conjunto de pruebas de memoria episódica, percepción y memoria de trabajo lo que era capaz de identificar un

porcentaje muy alto de las personas que progresaban de DCLa a EA en ese tiempo. Los resultados del grupo de Belleville se asemejan a los nuestros en cuanto a que el grupo de DCL disejecutivo planteado en este trabajo también incluye problemas de memoria, pero mientras que ellos proponían que las funciones ejecutivas debían complementar al déficit de memoria para poder predecir la conversión, nosotros sugerimos que el DCL disejecutivo, que incluye problemas de memoria, es el grupo con mayor riesgo de progresión o con peor pronóstico.

El segundo objetivo de esta segunda investigación era analizar el papel predictor de la conversión a síndrome clínico de Alzheimer de los distintos componentes de las funciones ejecutivas. Partimos de la hipótesis de que, si los componentes de las funciones ejecutivas afectan de manera diferente en la predicción del riesgo de evolucionar a síndrome clínico de Alzheimer, entonces encontraremos una afectación distinta de los mismos en los participantes conversores. Los resultados de esta investigación nos permiten afirmar que el deterioro de la flexibilidad cognitiva es un marcador temprano de la progresión inminente a síndrome clínico de Alzheimer. Como hemos indicado anteriormente, es frecuente encontrar la alteración de la flexibilidad cognitiva en la EA prodrómica (Clarck y cols., 2012; Harrington y cols., 2013; Junquera y cols., 2017), que coincide con esta fase que estamos señalando: momentos muy próximos al desarrollo del síndrome clínico de Alzheimer. La flexibilidad cognitiva resultó especialmente relevante en la diferenciación de conversores y estables, lo que parece indicar que pacientes con DCL disejecutivo y un perfil neuropsicológico con afectación de la flexibilidad cognitiva es probable que evolucionen pronto a síndrome clínico de Alzheimer y, por lo tanto, deberían ser el foco urgente de los tratamientos preventivos existentes. Además, la categorización en tareas de fluidez verbal podría señalar también esa progresión temprana del deterioro. La bibliografía disponible también apoya esta posibilidad, ya que también la encuentra deteriorada en etapas muy tempranas de la EA (Fernández-Guinea y cols., 2016; Martín y cols., 2016; Papp y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Giacominelli y cols., 2017; Junquera y cols., 2017; Alegret y cols., 2018; Vonk y cols., 2019; Mattsson y cols., 2019). Algunas investigaciones longitudinales encuentran resultados similares a los nuestros: el grupo de Clark (2012) ya encuentra un rendimiento pobre en tareas de inhibición y de fluidez verbal en el grupo de personas que progresan a EA un año después, concluyendo que algunas medidas del funcionamiento ejecutivo que requieren inhibición y categorización pueden ser una herramienta de predicción del deterioro cognitivo de la persona, independiente de la memoria episódica, y podrían facilitar la detección temprana de la demencia (Clark y cols., 2012). Las tareas de fluidez verbal también fueron señaladas como tareas complejas, que requerían la implicación de varios procesos cognitivos y demandaban mucha activación

ejecutiva (Snyder y cols., 2015). También Rosselli y Torres (2019) señalaban que los resultados de la prueba de fluidez verbal semántica, concretamente la parte de animales, estaba asociada con la progresión de DCLa a demencia, ya que encontraban problemas de categorización verbal en etapas tempranas de la EA. De manera similar, el grupo de Peter y cols. (2016) encontró que el grupo de DCLa mostraba un rendimiento significativamente peor y usaba menos estrategias en las tareas de fluidez semántica comparado con los controles, además concluía que los problemas de fluidez verbal semántica eran debidos a problemas disejecutivos y no a un deterioro del conocimiento semántico. Estos grupos no distinguían si el DCLa era de dominio simple o múltiple, por lo que sus resultados podrían estar en línea con los nuestros. En cambio, el grupo de Clark y cols. (2012) no encontraba diferencias significativas en el rendimiento un año antes en tareas de flexibilidad cognitiva entre el grupo de conversores y no conversores. Si bien es cierto que, en la investigación de Clark y cols., el número de personas con DCL en el inicio era de 20, una muestra muy inferior a la utilizada en esta investigación (123 personas con DCL). Por lo tanto, nuestra hipótesis se cumple, ya que encontramos una afectación distinta de los componentes ejecutivos en los pacientes conversores.

Uno de los resultados que también se pueden comentar de nuestro estudio, es no haber observado que la inhibición pueda ser un componente ejecutivo que favorezca la predicción del desarrollo de la EA, como habían indicado otros autores (Aretouli y cols., 2013; Cespón y cols., 2015; Sun y cols., 2020). Los resultados de nuestra investigación no permiten señalarlo como un factor que permite discriminar entre los casos que se convierten o no a síndrome clínico de Alzheimer, y podría ser debido a las diferentes medidas que se han tomado de este componente cognitivo.

Los resultados descritos hasta ahora demuestran que los subtipos clásicos de DCL (DCLa, DCLam, DCLna, DCLnam) no son lo suficientemente específicos ni diferenciadores para predecir los pacientes cuyo deterioro va a empeorar de manera significativa como para ser diagnosticados con síndrome clínico de Alzheimer (Raamana y cols., 2014), ni siquiera cuando el progreso está muy próximo en el tiempo. Es necesario, por tanto, encontrar un perfil cognitivo que sí lo permita, como han tratado de hacer otros grupos de investigación como el de Marshall (Marshall y cols., 2011) que hipotetizaba que las personas con DCL amnésico y disfunción ejecutiva tendrían mayor ratio de progresión hacia EA; el grupo de Mez y cols. (2013) que daba cifras concretas e indicaba que el grupo de DCL disejecutivo muestra un declive 2,2 veces más rápido en el MMSE y aumenta un 42% más rápido el deterioro en el CDR, en comparación con el grupo de DCL amnésico; u otros autores que señalaban a la alteración

de las funciones ejecutivas en el DCL multidominio (Hazlett y cols., 2015; Kuzmickieè y Kaubrys, 2016; Giacominelli y cols., 2017; Alegret y cols., 2018; Mattsson y cols., 2019; Vonk y cols., 2019; Jung y cols., 2020; Sun y cols., 2020) o al DCL disejecutivo directamente (Dickerson y cols., 2011; Martín y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Junquera y cols., 2020a) como el fenotipo cognitivo con mayor riesgo de desarrollar síndrome clínico de Alzheimer.

En el tercer estudio de esta investigación el objetivo era analizar si en el fenotipo de DCL disejecutivo se observa un patrón de afectación cerebral característico del continuo de la enfermedad de Alzheimer. Partimos de la hipótesis de, si el DCL disejecutivo incrementa la posibilidad de identificar las etapas prodrómicas de la EA, entonces se observará una afectación en las regiones cerebrales del lóbulo temporal típicamente asociadas con esta enfermedad.

En este caso los resultados obtenidos en el rendimiento ejecutivo de los participantes son similares a los obtenidos en los dos estudios anteriores, en que hemos establecido grupos de DCL disejecutivo: hay diferencias significativas entre el grupo control y el grupo DCLam en el rendimiento de las pruebas que valoran funciones ejecutivas. Por tanto, podemos decir que el grupo de DCLam utilizado en esta investigación tiene un claro perfil disejecutivo.

Así, los resultados muestran que el grupo de DCL disejecutivo presenta una atrofia cerebral en regiones temporales típica de la EA. Concretamente la afectación de regiones temporales como la corteza entorrinal. Por lo tanto, la hipótesis de la tercera investigación se cumple, porque observamos, en los participantes con DCL disejecutivo, una afectación en las regiones cerebrales del lóbulo temporal típicamente asociadas con el continuo de la enfermedad de Alzheimer.

Estos resultados concuerdan con los de otros autores que sugerían un patrón de atrofia cerebral distinto para los pacientes con DCL disejecutivo (Townley y cols., 2020). También se había caracterizado la afectación cerebral de los subtipos clásicos de DCL, donde el DCLa mostraba atrofia generalizada en los lóbulos frontal, parietal y temporal medial; el DCLam mostraba una atrofia mucho más amplia y que incluía regiones del lóbulo frontal y la corteza cingulada anterior; y el DCLna con una atrofia también ampliamente repartida, pero con menor afectación del lóbulo temporal medial, asociado con la memoria (Raamana y cols., 2014). Recordemos aquí, que el DCL disejecutivo podría englobarse dentro del DCLam, por lo que nuestros resultados concuerdan con los de este grupo de investigación, ya que las áreas

que encontramos afectadas en nuestro grupo de DCL disejecutivo se encuentran englobadas en las que este grupo señala afectadas en el DCLam.

Así, se ha identificado a la corteza entorrinal como una de las principales áreas que se ven afectadas en el envejecimiento patológico asociado con la EA (Fennema-Notestine y cols., 2009; Smith, 2010; Zhou y cols., 2014; Forouzannezhad y cols., 2020), por lo que se sugiere que la alteración de este área – la corteza entorrinal –, podría ser diferenciadora del envejecimiento normal y el patológico (Raz y cols., 2004; Harada y cols., 2013). La afectación ejecutiva en el DCLam, junto con los datos de análisis volumétricos de neuroimagen, aumentan la probabilidad de identificar etapas prodrómicas de la EA. De esta manera, podemos afirmar que las personas con DCL disejecutivo y neurodegeneración de la corteza entorrinal tienen mayor probabilidad de desarrollar síndrome clínico de Alzheimer.

Uniendo nuestros resultados a los de la literatura existente, parece que en el envejecimiento patológico las funciones ejecutivas se ven afectadas en momentos muy tempranos: momentos en que la persona puede que aún no sea consciente de su deterioro cognitivo, pero que puede observar ciertas dificultades relacionadas con la disfunción ejecutiva en la realización de sus actividades cotidianas. Esto ha llevado a los investigadores a plantear un concepto útil sobre todo para las investigaciones: el DCL disejecutivo.

Este fenotipo disejecutivo muestra mayor deterioro funcional que el fenotipo de DCL amnésico tradicional y una tendencia más rápida de deterioro clínico (Dickerson y Wolk, 2011; Mez y cols., 2013; Hazlett y cols., 2015; Martín y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Junquera y cols., 2020a). De hecho, la disfunción ejecutiva se ha detectado en las etapas más tempranas de la enfermedad de Alzheimer por lo que varias investigaciones hablan del DCL disejecutivo como una fase diferenciada dentro de esta enfermedad con características genéticas, biológicas y clínicas únicas (Dickerson y Wolk, 2011; Mez y cols., 2013; Hazlett y cols., 2015; Kuzmickiene y Kaubrys, 2016). El grupo de Martín (2016) además especifica que el deterioro temprano se da sobre todo en las funciones ejecutivas frías que no suelen necesitar la implicación de las emociones y que son relativamente mecánicas o lógicas (Martín y cols., 2016).

Algunos autores han tratado de señalar componentes ejecutivos concretos como marcadores del futuro progreso a EA. Varios estudios apuntan hacia la flexibilidad cognitiva como una señal del futuro declive cognitivo global, debido a su frecuente aparición en la EA prodrómica (Clarck y cols., 2012; Harrington y cols., 2013; Junquera y cols., 2017). Otros, encuentran que

todas las pruebas neuropsicológicas que miden inhibición están asociadas significativamente con el progreso de DCL a EA (Clarck y cols., 2012; Aretouli y cols., 2013; Harrington y cols., 2013; Cespón y cols., 2015; Sun y cols., 2020). También el control atencional, esencial para el funcionamiento ejecutivo, se ha encontrado deteriorado en etapas muy tempranas de esta enfermedad (Saunders y Summers, 2011; Kirova y cols., 2015), así como la memoria de trabajo (Belleville y cols., 2014; Kirova y cols., 2015; Fernández-Guinea y cols., 2016). Se han encontrado resultados similares con tareas de fluidez verbal, concretamente con tareas de categorización en fluidez verbal (Fernández-Guinea y cols., 2016; Martín y cols., 2016; Papp y cols., 2016; Peter y cols., 2016; Giacominelli y cols., 2017; Junquera y cols., 2017; Alegret y cols., 2018; Vonk y cols., 2019; Mattsson y cols., 2019). Nuestros resultados confirman la afectación temprana de la flexibilidad cognitiva y la categorización verbal en el continuo de la EA y los señalan como posibles marcadores tempranos de la progresión de EA con DCL a síndrome clínico de Alzheimer.

Se ha observado también un patrón de atrofia cerebral distinto al de otras variantes de DCL. Así, se aprecia una disminución del metabolismo en regiones parieto-frontales en pacientes con DCL disejecutivo en comparación con el deterioro de los lóbulos temporal medial en DCL amnésico; o lóbulo temporal izquierdo, en el DCL caracterizado por problemas de lenguaje (Townley y cols., 2020).

Los resultados expuestos en este trabajo pretenden aportar mayor claridad a la caracterización de este grupo, así como a su evolución e identificación a través de pruebas neuropsicológicas e indicadores de la atrofia cerebral.

Además de las conclusiones obtenidas en cada una de las investigaciones realizadas, este trabajo aporta información muy valiosa y con muchas aplicaciones posibles.

En cuanto al declive de la capacidad funcional que tanto preocupa a los pacientes y sus familiares, es importante recordar que las variaciones individuales dentro de las funciones ejecutivas están asociadas con una gran variedad de aspectos importantes de la salud y del funcionamiento humano diario (Snyder y cols., 2015). De hecho, la pérdida de la autonomía de la persona es uno de los criterios utilizados para el diagnóstico de la demencia y, por lo tanto, uno de los signos más determinantes del deterioro es la afectación en las actividades de la vida diaria, donde son imprescindibles las funciones ejecutivas (Marshall y cols., 2011; Diamond, 2013; Godefroy y cols., 2018; Rosselli y Torres, 2019; Petersen y cols., 2020), puesto que ya

hemos visto que son el dominio cognitivo encargado de organizar las acciones necesarias para conseguir un objetivo concreto que es, al fin y al cabo, lo que hacemos al realizar las tareas de nuestra cotidianidad. El grupo de Marshall y cols. (2011) ya señalaba a la disfunción ejecutiva como una pieza clave del deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria e indicaba que encontrar y tratar la disfunción ejecutiva de manera temprana en el DCL podría ser crítico para mantener la calidad de vida de las personas que aún no tenían diagnóstico de demencia. El grupo de Belleville (2014) sugirió que una batería relativamente corta de pruebas neuropsicológicas bien seleccionadas podría ser capaz de predecir el futuro declive cognitivo en el DCL y de identificar a las personas con mayor probabilidad de desarrollar los síntomas más severos de la enfermedad. A partir de los resultados de nuestra investigación, nosotros especificamos que si se quisiera plantear un conjunto de pruebas o un kit neuropsicológico con la finalidad de estudiar la prognosis del diagnóstico de esos pacientes, pruebas de flexibilidad cognitiva como el TMT B-A (Reitan y Wolfson, 1993), pruebas de categorización en fluidez verbal como la de FAS semántica (Sumerall y cols., 1997) y pruebas de planificación como el Test del Mapa del Zoo del BADS (Wilson y cols., 1996) deberían estar incluidas, sin lugar a dudas.

También debemos señalar el hecho de que familiares, cuidadores, clínicos e investigadores solemos prestar más atención a aspectos muy evidentes como la afectación de la memoria, cuando estos son prácticamente los últimos en aparecer y se dan cuando el deterioro ya es demasiado grave. Sin embargo, hay otros cambios sutiles que se dan en momentos mucho más tempranos del proceso, como problemas de planificación o de organización, que nos estarían poniendo sobre la pista de un futuro deterioro cuando este aún no es tan evidente, cuando aún se puede revertir o detener, y sobre todo cuando la persona aún es autónoma en su día a día. El grupo de Johnson (Johnson y cols., 2012) sugería que el funcionamiento ejecutivo declinaba antes que otros factores cognitivos como la memoria en pacientes con DCL. El grupo de Harrington (Harrington y cols., 2013) encontraba que los cambios en el funcionamiento ejecutivo ocurren antes que en la memoria en la EA preclínica. Este grupo basaba gran parte de su argumentación en los resultados de tareas de inhibición como el Stroop. De hecho, indicaban que el declive medible en el funcionamiento ejecutivo precede al deterioro de la memoria en la EA preclínica. El grupo de Hazlett (Hazlett y cols., 2015) remarcaba la necesidad de examinar dominios cognitivos diferentes al de la memoria e insistía en la importancia de considerar las habilidades ejecutivas como posibles marcadores del futuro declive cognitivo. Otro grupo de investigación sugería que los desórdenes ejecutivos pueden tener efectos más

graves incluso que los de memoria en actividades de la vida diaria y la calidad de vida de los pacientes (Kuzmickienè y Kaubrys, 2016).

Además, las pruebas neuropsicológicas, muy accesibles y no invasivas, han demostrado poder identificar estos déficits cognitivos de manera rápida y económica (Saunders y Summers, 2011; Summers y Saunders, 2012; Petersen y cols., 2014; López-Higes y cols., 2017) y ahora también, con este trabajo, su potencial como predictores tempranos del síndrome clínico de Alzheimer que es, en definitiva, lo que le preocupa al paciente. Es decir, el paciente y su familia buscan conocer el diagnóstico con la máxima celeridad posible con el fin de evitar un declive de su capacidad funcional, independientemente de los términos y las especificaciones que utilicemos los científicos para calificarlo en función de las pruebas que nos hayan permitido identificarlo. Por lo tanto, la identificación de marcadores neuropsicológicos tempranos del síndrome clínico de Alzheimer se convierte, además de en una herramienta clave para investigadores y clínicos, en un aspecto de interés social.

De hecho, las conclusiones de este trabajo podrían tener grandes implicaciones sociales, ya que permitirían centrar los tratamientos disponibles en el grupo de personas donde el riesgo de desarrollar síndrome clínico de Alzheimer es muy alto, y reducir el coste económico que este supone para la familia y la sociedad. De esta forma, la cuestión médica pasaría a tener un interés comunitario, social e incluso político.

Por todo ello, una de las aplicaciones más importantes de este trabajo de investigación sería la posibilidad de identificar a un grupo de personas con un perfil cognitivo concreto, sobre las que aplicar programas de intervención neuropsicológica, con mayor probabilidad de aminorar la progresión del deterioro cognitivo asociado al continuo de la EA.

Por otro lado, hay una serie de aspectos que deberían tenerse en cuenta a la hora de plantear futuras investigaciones con objetivos similares.

Los criterios de clasificación más recientes de la EA insisten en la necesidad de utilizar biomarcadores para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, la extensión de la muestra y el coste económico que supondría, ha impedido el uso de los mismos en esta investigación. Por desgracia, este es el obstáculo con el que se encuentran muchos investigadores: pese a que la presencia de patología amiloidea o proteinopatía dual confima sin lugar a dudas el diagnóstico de EA, el acceso a este tipo de pruebas no siempre es posible, especialmente en las investigaciones longitudinales.

También sería interesante continuar con el análisis de esta muestra a lo largo del tiempo, para tratar de obtener resultados más sólidos en la predicción de la conversión a síndrome clínico de Alzheimer. Esto adquiere una importancia mayúscula, ya que son muchas las investigaciones que analizan el riesgo de desarrollar EA atendiendo a las funciones ejecutivas, pero apenas hay estudios longitudinales con una muestra de pacientes superior a la centena que evidencien que la disfunción ejecutiva puede ser un predictor temprano de la progresión de EA con DCL a síndrome clínico de Alzheimer, y en los que además se hayan llevado a cabo auditorías internas y externas para establecer y confirmar los diagnósticos clínicos. La investigación longitudinal se hace necesaria para poder caracterizar los perfiles disejecutivos de las personas que van a progresar y, sobre todo, para detectar los componentes ejecutivos que nos van a permitir predecir la progresión con la máxima antelación.

PARTE IV:

CONCLUSIONES

Los estudios presentados en esta tesis doctoral señalan la existencia de un fenotipo cognitivo disejecutivo en el continuo de la enfermedad de Alzheimer.

Este fenotipo:

- Se caracteriza por una afectación severa del funcionamiento ejecutivo, identificable en etapas previas al síndrome clínico de Alzheimer.

- Muestra una tendencia más rápida de evolución hacia un declive cognitivo mayor, relacionado con la transición entre el grado de severidad de DCL y el de síndrome clínico de Alzheimer, por lo que permite identificar qué personas tienen mayor riesgo de desarrollar los síntomas más graves de esta patología, incluso con dos años de antelación.

- Queda definido neuropatológicamente por un patrón de neurodegeneración de la corteza entorrinal, sobre todo, y de otras áreas de los lóbulos temporal y occipital.

Este trabajo también demuestra la importancia de algunos componentes ejecutivos como marcadores tempranos de la progresión del deterioro cognitivo de la persona en el envejecimiento patológico. Así, la flexibilidad cognitiva y la categorización verbal demuestran ser predictores eficaces en la predicción temprana de la progresión a síndrome clínico de Alzheimer.

Por lo tanto, las investigaciones que traten de identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar síndrome clínico de Alzheimer, deben incluir pruebas que analicen los componentes ejecutivos de flexibilidad cognitiva y categorización verbal.

PARTE V:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmadzadeh, M., Christie, G. J., Cosco, T. D. y Moreno, S. (2020). Neuroimaging and analytical methods for studying the pathways from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: protocol for a rapid systematic review. *BioMed Central, 9*(71), 1-6.

Albert, M.S., DeKosky, S.T., Diskson, D., Dubois, B., Friedman, H.H., Fox, N.C., Gamst. A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B. y Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer´s disease: recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer´s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer´s disease. *Alzheimer´s & Dementia, 7*(3), 270-9.

Alegret, M., Peretó, M., Pérez, A., Valero, S., Espinosa, A., Ortega, E., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Rodríguez-Gómez, O., Abdelnour, C., Berthier, M. L., Bak, T. H., Ruíz, A., Tárraga, L. y Boada, M. (2018) The role of verb fluency in the detection of early cognitive impairment in Alzheimer´s disease. *Journal of Alzheimers Disease, 62*, 611-619

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC.

Anstey, K. J. y Low, L. F. (2004). Normal cognitive changes in aging. *Reprinted from Australian Family Physician, 33*(10), 783-787.

Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition, 68*(1), 92-99.

Ardila, A. (2013). Development of metacognitive and emotional executive functions in children. *Applied Neuropsychology: Child, 2*(2), 82-87.

Ardila, A. (2018). Is intelligence equivalent to executive functions? *Psicothema, 30*(2), 159-164.

Ardila, A. (2019). Executive Functions brain functional system. In A. Ardila, S. Fatima y M. Rosselli (Eds.), *Dysexecutive Syndromes: Clinical and Experimental Perspectives*, Switzerland.

Ardila, A. y Surloff, C. (2004). Dysexecutive syndromes. *Medlink Neurology*. San Diego: Arbor Publishing Co.

Ardila, A., Fatima, S. y Rosselli, M. (2019). Dysexecutive Syndromes: Clinical and Experimental Perspectives. Switzerland

Aretouli, E., Tsilidis, K. K. y Brandt, J. (2013). Four-year outcome of mild cognitive impairment: The contribution of executive dysfunction. *Neuropsychology,* 27(1), 95-106. doi://dx.doi.org/10.1037/a0030481

Atkinson, R. C. y Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. *Psychology of learning and motivation, 2*, 89-195.

Bachurin, S. O., Gavrilova, S. I., Samsonova, A., Barreto, G. E. y Aliev, G. (2018). Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. *Pharmacological research, 129*, 216-226.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory. *Trends in Cognitive Sciences, 4*, 417-23.

Baddeley, A. (2002). Fractionating the central executive. In D. T. Stuss, & R. T. Knight (Eds.) *Principles of frontal lobe function* (pp. 246-260). New York, NY: Oxford University Press.

Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, models and controversies. *Annual Review of Psychology, 63*, 1-29.

Baddeley, A. y Hitch, G. A. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.) *Recent advances in learning and motivation* (vol. 8). New York: Academic.

Baddeley, A. D. y Hitch, G. A. (1994). Developments in the concepts of working memory. *Neuropsychology, 8*, 484-93.

Baggetta, P. y Alexander, P. A. (2016). Conceptualization and operationalization of executive function. *Mind, Brain, and Education, 10*(1), 10-33.

Barkley, R. A. (2012). *Executive functions: What they are, how they work, and why they evolved*. London: The Guilford Press.

Belleville, S., Gauthier, S., Lepage, É., Kergoat, M. y Gilbert, B. (2014). Predicting decline in mild cognitive impairment: A prospective cognitive study. *Neuropsychology,* 28(4), 643-652. doi://dx.doi.org/10.1037/neu0000063

Benedet, M. J. y Alejandre M. A. (1998) Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). *Publicaciones de Psicología Aplicada, 261*, Madrid

Bertram, L., Lill, C. M. y Tanzi, R. E. (2002). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron, 68*(2), 270-81.

Blessed, G., Tomlinson, B. E. y Roth, M. (1968) The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry, 114*(512), 797-811

Braak, H. y Braak, E. (1991). Neuropatological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropatologica, 82*, 239-259.

Burgess, P. W. (1997). Theory and methodology in executive function research. In P. Rabbit (Ed.) *Methodology of frontal executive function* (pp. 81-116). Hove, East Sussex: Psychology Press.

Burgess, P. W., Gilbert, S. J. y Dumontheil, I. (2007). Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Pshilosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Science, 29*(362), 887-99.

Burgess, P. W. y Stuss, D. T. (2017). Fifty years of prefrontal cortex research: Impact on assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society, 23*, 755-767.

Burke, D. M. (1997). Language, aging and inhibitory deficits: Evaluation of a Theory. *Journal of Gerontology: Psychological sciences, 52*(6), 254-264.

Burke, D. M. y Shafto, M. A. (2011). Language and aging. *The handbook of aging and cognition.*

Cespón, J., Galdo-Álvarez, S. y Díaz, F. (2015). Inhibition deficit in the spatial tendency of the response in multiple-domain amnestic mild cognitive impairment. An event-related potential study. *Frontiers in Aging Neuroscience,* 7(68).

Clarck, L. J., Gatz, M., Zheng, L., Cheng, Y. L., McCleary, C. y Mack, W. J. (2009). Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer´s disease. *American Journal of Alzheimer´s disease & Other Dementias, 24*(6), 461-468.

Clark, L. R., Schiehser, D. M., Weissberger, G. H., Salmon, D. P., Delis, D. C. y Bondi, M. W. (2012). Specific measures of executive function predict cognitive decline in older

adults. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS,* 18(1), 118-127. doi:10.1017/S1355617711001524

Collette, T., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. y Samon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping, 25*, 409-423.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L. y Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apoliprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer´s disease in late onset families. *Science, 261*(5123), 921-3.

Croisile, B., Auriacombe, S., Etcharry-Bouyx, F. y Vercelletto, M. (2012). The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer´s Association on Diagnostic Guidelines for Alzheimer´s Disease: preclinical stages, mild cognitive impairment and dementia. *Revue Neurologique, 168*(6-7), 471-82.

Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D. y 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. *Devolopmental Neuropsychology, 2*, 261-76.

Cullen, N. C., Leuzy, A., Palmqvist, S., Janelidze, S., Stomrud, E., Pesini, P., Sarasa, L., Allué, J. A., Proctor, N. K., Zetterberg, H., Dage, J. L., Blennow, K., Mattson-Carlgren, N. y Hannson, O. (2021). Individualized prognosis of cognitive decline and dementia in mild cognitive impairment based on plasma biomarker combinations. (2021). *Nature Aging, 1*, 114-123.

D'Esposito, M., Postle, B., Ballard, D. y Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain and Cognition, 41*, 66-86.

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology, 64*, 135-168.

Dickerson, B. C. y Wolk, D. A. (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 82(1), 45-51. doi:10.1136/jnnp.2009.199505

Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Cummings, J., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A.,

Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., De Souza, L. C., Stern, Y., Visser, P. J. y Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer´s disease: A new lexicon. *Lancet Neurology, 9*, 1118-1127.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., … , Jack, C. R. Jr. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers. Dement,* 12(3), 292-323. doi:S1552-5260(16)00050-9 [pii];10.1016/j.jalz.2016.02.002

Dubois, B. (2018). The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease,* 62(3), 1059-1066. Doi: 10.3233/JAD-170536.

Duits, F. H., Teunissen, C. E., Bouwman, F. H., Visser, P. J., Mattsson, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O., Minthon, L., Andreasen, N., Marcusson, J., Wallin, A., Rikkert, M. O., Tsolaki, M., Parnetti, L., Herukka, S. K., Hampel, H., De Leon, M. J., Schröder, J., Aarsland, D., Blankenstein, M. A., Scheltens, P. y van der Flier, W. (2014). The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimer´s & Dementia, 12*(3), 292-323.

Duncan, J. (1995). Attention, intelligence and the frontal lobes. In GAzzaniga MS, ed. The cognitive neurosciences. Cambridge: MIT Press; p. 721-33.

Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R. y Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behaviour. *Cognitive Psychology, 30*, 257-303.

Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., Newell, F. y Emslie, H. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science, 289*(5478), 457-60.

Eldreth, D., Patterson, M., Porcelli, A., Biswal, B., Rebbechi, D. y Rypma, B. (2006). Evidence for multiple manipulation processes in prefrontal cortex. *Brain Research, 1123*, 145-156.

Epelbaum, S., Genthon, R., Cavedo, E., Habert, M. O., Lamari, F., Gagliardi, G., Lista, S., Teichmann, M., Bakardjian, H., Hampel, H. y Dubois, B. (2017). Preclinical Alzheimer´s disease: A systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimer´s & Dementia, 13*(4), 454-467.

Epstein, R. (1984). The principle of parsimony and some applications in psychology. *The Journal of Mind and Behavior*, 119-130.

Ewers, M., Brendel, M., Rizk-Jackson, A., Rominger, A., Bartenstein, P., Schuff, N. y Weiner, M. W. (2014). Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *Neuroimage: Clinical, 4*, 45-52.

Ewers, M., Mattsson, N., Minthon, L., Molinuevo, J. L., Antonell, A., Popp, J., Jessen, F., Herukka, S. K., Soininen, H., Maetzler, W., Leyhe, T., Bürger, K., Taniguchi, ;., Urakami, K., Lista, S., Dubois, B., Blennow, K. y Hampel, H. (2015). CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer´s disease: A large-scale international multicentre study. *Alzheimer´s & Dementia, 11*(11), 1306-15.

Farias, S., Mungas, D., Harvey, D., Simmons, A., Reed, B. y Decarli, C. (2008). The measurement of everyday cognition (ECog): development and validation of a short form of the Everyday Cognition scales. *Neuropsychology, 22*(4), 531-544.

Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Jacobson, M. W. y Dale, A. M. (2009). Alzheimer´s Disease Neuroimaging Initiative. *Behavioural Neurology, 21*, 3-12.

Fernández-Guinea, S., Junquera, A., Medina, R., Suárez, B., Sánchez, L. y Parra, M. (2016). What do executive functions tell us about the evolution of Mild Cognitive Impairment? Póster presentado en *Alzheimer's Association International Conference*. Londres

Fink, H. A., Jutkowitz, E., McCarten, J. R., Hemmy, L. S., Butler, M., Davila, H., Ratner, E., Calvert, C., Barclay, T. R., Brasure, M., Nelson, V. A. y Kane, R. L. (2018). Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia. *Annals of Internal Medicine, 168*(1), 39-51.

Fink, H. A., Linskens, E. J., Silverman, P. C., McCarten, J. R., Hemmy, L. S., Ouellette, J. M., Greer, N. L., Wilt, T. J. y Butler, M. (2020). Accuracy of biomarker testing for neuropathologically defined Alzheimer disease in older adults with dementia. *Annals of Internal Medicine, 172*(10), 669-677.

Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van der Krowe, A., Killiny, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B. y Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labelling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron, 33*(3), 341-355.

Fisk, J. E. y Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental neuropsychology, 26*, 517-30.

Forouzannezhad, P., Abbaspour, A., Li, C., Fang, C., Williams, U., Cabrerizo, M., Barreto, A., Andrian, J., Rishe, N., Curiel, R. E., Loewenstein, D., Duara, R. y Adjouadi, M. (2020). A Gaussian-based model for early detection of mild cognitive impairment using multimodal neuroimaging. *Journal of Neuroscience Methods, 333*.

Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., Ringheim, A., Langström, B. y Nordberg, A. (2008). PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging, 29*(10), 456-65.

Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C. y Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science, 17*, 172-179.

Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P. y Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137, 201-225.

Friedman, N. P., Miyake, A., Altamirano, L. J., Corley, R. P., Young, S. E., Rhea, S. A. y Hewitt, J. K. (2016). Stability and change in executive function abilities from late adolescence to early adulthood: A longitudinal twin study. *Developmental Psychology, 52*(2), 326-340.

Friedman, N. P. y Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex, 86*, 186-204.

Fundación Pasqual Maragall. (13 de junio de 2019). *Historia del Alzheimer: cronología de la enfermedad y su investigación*. https://blog.fpmaragall.org/historia-del-alzheimer

Fuster, J. M. (1980). The prefrontal cortex. New York: Raven Press.

Fuster, J. M. (1985). The prefrontal cortex, mediator of cross-temporal contingencies. *Human Neurobiology, 4*, 169-79.

Fuster, J. M. (1989). The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 2 ed. New York: Raven Press.

Fuster, J. M. (2000). Executive frontal functions. *Experimental Brain Research, 133*(1), 66-70.

Fuster, J. M. (2002). Physiology of executive functions: The perception-action cycle. In D. T. Stuss, & R. T. Knight (Eds.) *Principles of the frontal lobe*. New York: Oxford University Press.

García-Barrera, M. A. (2019). Unity and diversity of dysexecutive syndromes. In Ardila, Fatima y Rosselli (Eds.) *Dysexecutive Syndromes: Clinical and Experimental Perspectives*. Switzerland: Springer Nature.

García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., Venero, C. y Peraita, H. (2019). Accuracy of verbal fluency tests in the discrimination of mild cognitive impairment and probable Alzheimer´s disease in older Spanish monolingual individuals. *Neuropsychology Development and Cognition – Aging Neuropsychology and Cognition 10*, 1-15. DOI: 10.1080/13825585.2019.1698710

Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología, 66*(11), 377-386.

Giacominelli, C., Bertolucci, P. H. y Ferreira, F. P. (2017). Verbal fluency fruits as a predictor of Alzheimer´s disease progression in Brazilian Portuguese speakers. *Journal of Alzheimers Disease and Parkinsonism, 7*(6).

Gilbert, S. J. y Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology, 18*, 110-114.

Godefroy, O., Martinaud, O., Narme, P., Joseph, P-A., Mosca, C., Lhommée, E., Meulemans, T., Czernecki, V., Bertola, C., Labauge, P., Verny, M., Bellmann, A., Azouvi, P., Bindschaedler, C., Bretault, E., Boutoleau-Bretonniere, C., Robert, P., Lenoir, H., Krier, M. y Roussel, M. (2018). Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper. *Cortex, 109*, 322-335.

Goldberg, E. (2002). El cerebro ejecutivo. Barcelona: Crítica.

Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences, 769*, 71-84.

Goldman-Rakic, P. S. (1998). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L, eds. The prefrontal cortex: executive and cognitive functions. Oxford: Oxford University Press, p 87-102.

Goodglass, H., Kaplan, E. y Barresi, B. (2001). *The assessment of aphasia and related disorders* (3rd ed.). Austin, TX: Pro-ED

Grafman, J. (2002). The structured event complex and the human prefrontal cortex. In Stuss DT, Knight RT, eds. Principles of fronta llobre function. New York. Oxford University Press, p. 292-310.

Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H. y McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet, 349*, 1793-6.

Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J. y Casagrande, M. (2019). Executive Functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging & Mental Health, 2*, 1-18.

Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., Russell, R. W. y Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology, 32*(9), 632-637.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C. y Triebel, K. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine, 29*(4), 737-752.

Harrington, M. G., Chiang, J., Pogoda, J. M., Gomez, M., Thomas, K., Marion, S. D., Miller, K. J., Siddarth, P., Yi, X., Zhou, F., Lee, S., Arakaki, X., Cowan, R. P., Tran, T., Charleswell, C., Ross, B. D. y Fonteh, A. N. (2013). Executive function changes before memory in preclinical alzheimer's pathology: A prospective, cross-sectional, case control study. *PloS One,* 8(11), e79378. doi:10.1371/journal.pone.0079378

Hazlett, K. E., Figueroa, C. M. y Nielson, K. A. (2015). Executive functioning and risk for Alzheimer's disease in the cognitively intact: Family history predicts wisconsin card sorting test performance. *Neuropsychology,* 29(4), 582-591. doi:http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.1037/neu0000181.

Herholz, K. (2010). Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer´s disease. *Expert Review of Neurotherapeutics, 10*, 1667-73.

Hermann, P., Watson, S. y Wildering, W. (2014). Phospholipase A_2 – nexus of aging, oxidative stress, neuronal excitability, and functional decline of the aging nervous system? Insights

from a snail model system of neuronal aging and age-associated memory impairment. *Frontiers in Genetics*.

Hoyer, W. J. y Verhaeghen, P. (2005). Memory aging. In J. Birren & K. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (6th ed., pp. 209-232). New York, NY: Elsevier.

Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A. y Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry, 140*, 566-572

Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V. y Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer´s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer´s disease. *Alzheimer´s & Dementia, 8*(1), 1-13.

Instituto Nacional de Estadística (2020). Cifras de población. Recuperado de http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/

Jack, Jr. C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., Warng, S. C., O'Brien, P. C., Tangalos, E. G., Smith, G. E., Ivnik, R. J. y Kokmen, E. (1997). Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology, 49*(3), 786-794.

Jack, Jr. C. R., Bernstein, M., Borowski, B. J., Gunter, J. L., Fox, N. C., Thompson, P. M., Schuff, N., Krueger, G., Killiany, R. J., Decarli, C. S., Dale, A. M., Carmichael, O. W., Tosun, D. y Weiner, M. W. (2010). Update on the magnetic resonance imaging core of the Alzheimer´s disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer´s & Dementia, 6*(3), 212-20.

Jack, Jr. C. R., Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Pankratz, V. S., Senjem, M. L. Gunter, J. L., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Boeve, B. F. y Petersen, R. C. (2013a). Brain β-amyloid load approaches a plateau. *Neurology, 80*(10), 890-896.

Jack, Jr. C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. y Trojanowski, J. Q. (2013b). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer´s disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology, 12*(2), 207-16.

Jack, Jr. C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Preboske, G. M., Pankratz, V. S., Vemuri, P. y Petersen, R. C. (2014). Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and

neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurology, 13*(10), 997-1005.

Jack, Jr. C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M. y Sperling, R. (2018). NIA-AAA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer´s disease. *Alzheimer´s & Dementia, 14*(4), 535-62.

Jack, Jr. C. R. (2020a). Preclinical Alzhiemer's disease: a valid concept. *The lancet Neurology, 19*(1).

Jack Jr. C. R. (2020b). Alzheimer Disease, Biomarkers, and Clinical Symptoms – Quo Vadis? – Reply. *JAMA Neurology, 77*(3).

Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J.L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., …, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 10*(6), 844-852.

Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van del Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J.L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology, 19*(3), 271-278.

Johnson, J. K., Gross, A. L., Pa, J., McLaren, D. G., Park, L. Q. y Manly, J. J. (2012). Longitudinal change in neuropsychological performance using latent growth models: A study of mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behaviour,* 6(4), 540-550. doi:10.1007/s11682-012-9161-8

Jung, Y. H., Park, S., Jang, H., Cho, S. H., Kim, S. J., Kim, J. P., Kim, S. T., Na, D. L., Seo, S. W. y Kim, H. J. (2020). Frontal-executive dysfunction affects dementia conversion in patients with amnestic mild cognitive impairment. *Scientific Reports, 10*(772).

Junquera, A., García-Zamora, E., Parra, M. y Fernández-Guinea, S. (2017). Análisis de los componentes de las funciones ejecutivas para detectar envejecimiento patológico.

Ponencia presentada en *PhDay I Congreso de estudiantes de doctorado*. Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid.

Junquera, A., García-Zamora, E., Parra, M. A. y Fernández-Guinea, S. (2019). Clustering executive functions yields MCI profiles that significantly predict conversion to AD dementia. Póster presentado en *Alzheimer's Association International Conference*. Los Ángeles.

Junquera, A., García-Zamora, E., Parra, M. A. y Fernández-Guinea, S. (2020a). Patterns of brain atrophy in dysexecutive amnestic mild cognitive impairment raise confidence about prodromal AD dementia. Póster presentado en *Alzheimer's Association International Conference.* Ámsterdam.

Junquera, A., García-Zamora, E., Olazarán, J., Parra, M. A. y Fernández-Guinea, S. (2020b). Role of executive functions in the conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease, 77*, 641 – 653.

Jurado, M. B. y Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review, 17*, 213-233.

Karikari, T. K., Pascoal, T. A., Ashton, N. J., Janelidze, S., Benedet, A. L., Rodriguez, J. L., Chamoun, M., Savard, M., Kang, M. S., Therriault, J., Schöll, M., Massarweh, G., Soucy, J. P., Höglund, K., Brinkmalm, G., Mattsson, N., Palmqvist, S., Gauthier, S., Stomrud, E., Zettterberg, H., Hansson, O., Rosa-Neto, P. y Blennow, K. (2020). Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurology, 19*(5), 422-433.

Kaufer, D. I., Cummings, J. L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., Lopez, O. L. y DeKosky, S. T. (2000). Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 12*(2), 233-239.

Kennedy, K. M. y Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia, 47*(3), 916-927.

Kirova, A., Bays, R. B. y Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2015, 748212. doi:10.1155/2015/748212

Koechlin, E., Corrado, G., Pietrini, P. y Grafman, J. (2000). Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 97*, 7651-6.

Koechlin, E. y Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences, 11*, 229-35.

Koivunen, J., Pirttilä, T., Kemppainen, N., Aalto, S., Herukka, S. K., Jauhianen, A. M., Hänninen, T., Hallikainen, M., Nagren, K., Rinne, J. O. y Soininen, H. (2008). PET amyloid ligand [11C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 26*(4), 378-83.

Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, A., König, H., Brettschneider, C., Riedel-Heller, S., Luppa, M., Weyerer, S., Werle, J., Bickel, H., Mösch, E., Pentzek, M., Fuchs, A., Wolfsgruber, S., Beauducel, A., Scherer, M., Maier, W. y Jessen, F. (2015). Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer´s & Dementia, 1*(2), 194-205.

Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal, 86*, 257-60.

Kuzmickienė, J. y Kaubrys, G. (2016). Specific features of executive dysfunction in alzheimer-type mild dementia based on computerized cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB) test results. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research,* 22, 3605-3613.

Lai, F. G., Dawson, D., Yan, E. W., Ho, E. C., Tsui, J. W., Fan, S. H. y Lee, A. T. (2019). The validity, reliability and clinical utility of a performance-based executive function assessment in people with mild to moderate dementia. *Aging & Mental Health*

Lai, X., Wen, H., Li, Y., Lu, L. y Tang, C. (2020). The comparative efficacy of multiple interventions for mild cognitive impairment in Alzheimer's disease: A Bayesian network meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience, 12*, 121.

Lawton, M. y Brody, E. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontolist, 9*(3), 179-186.

Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics, 6*, 63-68.

Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. *Boletín Oficial del Estado, 294*, de 6 de diciembre de 2018, 119788-119857. https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3

Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology, 17*, 281-97.

Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.

Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., …, Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The lancet, 390*, 2673-2734.

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., …, Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet, 396*, 413-446.

Lojo-Seoane, C., Facal, D., Guàrdia-Olmos, J., Pereiro, A. X., Campos-Magdaleno, M., Mallo, S. C. y Juncos-Rabadán, O. (2020). Cognitive reserve and working memory in cognitive performance of adults with subjective cognitive complaints: longitudinal structural equation modeling. *International Psychogeriatrics, 32*(4), 515-524.

López-Higes, R., Prados, J. M., Rubio, S., Montejo, P. y Del Río, D. (2017). Executive functions and linguistic performance in SCD older adults and healthy controls. *Aging, Neuropsychology, and cognition, 24*(6), 717-734.

Luo, J., Agboola, F., Grant, E., Masters, C. L., Albert, M. S., Johnson, S. C., McDade, E. M., Vöglein, J., Fagan, A. M., Benzinger, T., Massoumzadeh, P., Hassenstab, J., Bateman, R. J., Morris, J. C., Perrin, R. J., Chhatwal, J., Jucker, M., Ghetti, B., Cruchaga, C., …, Xiong, C. (2020). Sequence of Alzheimer disease biomarker changes in cognitively normal adults: A cross-sectional study. *Neurology, 95*(23), 3104-3116.

Luria, A. R. (1973). *The Working brain: An introduction to neuropsychology*. New York: Basic.

Machulda, M. M., Lundt, E. S., Albertson, S. M., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Bondi, M. W., Petersen, R. C. (2019). Neuropsychological subtypes of incident mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Alzheimer's & Dementia, 15*, 878-887.

Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A. y Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: *The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 300-308. doi:10.1016/j.jalz.2010.04.005

Martín, E. B. , Serrano, I. U., Martín, X. E., Alcelay, L. G., Salazar, A. M., Gandarías, R. B., Borda, S. I., Valiente, J. M., Juanbeltz, M. B., Lopez J. M., Amillano, M. B. y Fernández-Martínez, M. (2016). Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: A multicenter study. *BMC Neurology,* 16, 88. doi:10.1186/s12883-016-0607-2

Mattson, M. P. (2001). Molecular Biology of the Aging Nervous System. En S. Duckett & J. C. De la Torre (Eds.), *Pathology of the aging human nervous system* (pp. 16-41). Oxford University Press.

Mattson, N., Insel, P. S., Donohue, M., Landau, S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Zetterberg, H., Blennow, K. y Weiner, M. W. (2015). Independent information from cerebrospinal fluid amyloid-beta and florbetapir imaging in Alzheimer´s disease. *Brain, 138*, 772-83.

Mattson, N., Scholl, N., Strandberg, O., Smith, R., Palmqvist, S., Insel, P. S., Hägerström, D., Ohlsson, T., Zetterberg, H., Jögi, J., Blennow, K. y Hansson, O. (2017). F-AV-1451 and CSF-T-tau and P-tau as biomarkers in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine, 9*(9), 1212-1223.

Mattsson, N., Insel, P. S., Donohue, M., Jögi, J., Ossenkoppele, R., Olsson, T., Schöll, M., Smith, R. y Hansson, O. (2019). Predicting diagnosis and cognition with 18F-AV-1451 tau PET and structural MRI in Alzheimer´s disease. Alzheimer´s & Dementia, 15, 570-580.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology, 34*, 939-944.

Mez, J., Cosentino, S., Brickman, A. M., Huey, E. D., Manly, J. J. y Mayeux, R. (2013). Faster cognitive and functional decline in dysexecutive versus amnestic alzheimer's subgroups: A longitudinal analysis of the national alzheimer's coordinating center (NACC) database. *PloS One,* 8(6), e65246. doi:10.1371/journal.pone.0065246.

Miller, E. K. y Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of frontal lobe function. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 167-202.

Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. y Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(11), 1078-1085.

Miranda, A., Pruvost, M., González, F., Rimoldi, M. F., Viale, M. y Cáceres, M. (2015). Perfiles neuropsicológicos: Enfermedad de Alzheimer y Parkinson, deterioro cognitivo leve, trastorno depresivo mayor y envejecimiento. *Cuadernos de Neuropsicología, 9*(2).

Mirandez, R. M., Aprahamian, I., Talib, L. L., Forlenza, O. V. y Radanovic, M. (2017). Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer´s disease. *International Psychogeriatrics, 26*(6), 949-958

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. y Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49-100.

Miyake, A. y Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science, 21*, 8-14. doi: 10.1177/0963721411429458

Moore, E. E., Liu, D., Pechman, K. R., Acosta, L. M. Y., Bell, S. P., Davis, L. T., Blennow, K., Zetterberg, S. P., Landman, B. A., Schrag, M. S., Hohman, T. J., Gifford, K. A. y Jefferson, A. L. (2020). Mild cognitive impairment staging yields genetic susceptibility, biomarker, and neuroimaging differences. *Frontiers in Aging Neuroscience, 139*(12), 1-11.

Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M. y Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of Neurology, 67*(1), 122-31.

Norman, D. A. y Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D, eds. Consciousness and self-regulation. New York: Plenum Press, p. 1-18.

Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K. y Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer´s disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurology, 13*(8), 788-94.

Olazarán, J., Hernandez-Tamames, J. A., Molina, E., García-Polo, P., Dobato, J. L., Alvarez-Linera, J. y Martinez-Martin, P. (2013). Clinical and anatomical corelates of gait dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Azheimers Disease, 33*(2), 495-505.

Olazarán, J., Sánchez, D., Navarro, E. y Herrera, J. (2015). Protocolo de tratamiento de la demencia. *Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 11*(72), 4350-4355.

Organización Mundial de la Salud. (2015). *10 datos sobre la demencia*. Recuperado de: http://www.who.int/features/factfiles/dementia/es/

Osterrieth, P. A. (1944). "Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire [The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory]". *Archives de Psychologie, 30*, 286–356.

Ostrosky, F. y Lozano, A. (2019). Neuropsychological assessment of executive functions. In A. Ardila, S. Fatima, M. Rosselli (Eds.), *Dysexecutive Syndromes: Clinical and Experimental Perspectives*, pp. 287-295, Switzerland.

Oviedo, D. C., Lezcano, H., Perez, A. R., Villareal, A. E., Carreira, M. B., Isaza, B., Wesley, L., Grajales, S. A., Fernandez, S., Frank, A. y Britton, G. B. (2018). Vascular biomarkers and ApoE4 expression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *AIMS Neuroscience, 5*(2), 148-161.

Packwood, S., Hodgetts, H. M. y Tremblay, S. (2011). A multiperspective approach to the conceptualization of executive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33*, 456-470.

Pannese, E. (2011). Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Structure & Function, 216*, 85-89.

Papp, K. V., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Munro, C., Dagley, A., Schultz, A. P., Johnson, K. A., Sperling, R. A. y Rentz D. M. (2016). Biomarker validation of a decline in semantic processing in preclinical Alzheimer´s disease. Neuropsychology, 30(5), 624-630.

Papp, K. V., Rentz, D. M., Orlovsky, I., Sperling, R. A. y Mormino, E. C. (2017), Optimizing the preclinical Alzheimer´s cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimer´s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1-10.

Parra, M. A., Calia, C., Frank, A., Olazarán-Rodríguez, J., Hernández-Tamames, J. A., Alvarez-Linera, J., Della Salla, S. y Fernández-Guinea, S. (2019). Refining memory assessment of elderly people with cognitive impairment: insights from the short-term memory binding test. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 83*, 114-120.

Peter, J., Kaiser, J., Landerer, V., Köstering, L., Kaller, C. P., Heimbach, B., Hüll, M., Bormann, T. y Klöppel, S. (2016). Category and design fluency in mild cognitive impairment: Performance, strategy use, and neural correlates. Neuropsychologia, 93, 21-29.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56,* 303-308.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L. y Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology, 58*(12), 1985-1992.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine,* 256(3), 183-194.

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. y Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine,* 275(3), 214-228.

Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, Tm., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J. y Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology, 90*(3), 126-135.

Petersen, R. C., Wiste, H. J., Machulda, M. M., Geda, Y. E., Kremers, W. K., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Jack, Jr. C. R., Mayo Clinic Study of Aging. (2020). NIA-AA framework stage 2: Performance in the community. *Alzheimer's & Dementia, 16*(6).

Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Fields, J. A., Geda, Y. E., Graff-Radford, J., Knopman, D. S., Kremers, W. K., Lowe, V., Machulda, M. M., Mielke, M. M., Stricker, N. H., Therneau T. M., Vemuri, P. y Jack, Jr., C. R. (2021). NIA-AA Alzheimer's Disease Framework: Clinical Characterization of Stages. *Annals of Neurology, 0*, 1-12.

Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: evidence from investigation of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In Boller F, Grafman J, eds. Handbook of neuropsychology. Vol. 9. Amsterdam: Elsevier, p. 59-82.

Petrides, M. (1998). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. In Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L, eds. The prefrontal cortex: executive and cognitive functions. Oxford: Oxford University Press, p. 103-16.

Pineda, D. A., Merchan, V., Rosselli, M. y Ardila, A. (2000). Estructura factorial de la función ejecutiva en estudiantes universitarios jóvenes. *Revista de Neurología, 31*, 1112-8.

Poletti, M., Cavallo, M. y Adenzato, M. (2017). Detecting dysexecutive síndrome in neurodegenerative diseases: are we using an appropiate approach and effective diagnostic tools? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 88*(195).

Puga, M. D. (2020). *El ritmo de la senectud*. Madrid: FUNDADEPS.

Quaranta, D., Piccininni, C., Caprara, A., Malandrino, A., Gainotti, G. y Marra, C. (2019). Semantic relations in a Categorical Verbal Fluency Test: an exploratory investigation in mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychology, 10.*

Raamana, P. R., Wen, W., Kochan, N. A., Brodaty, H., Sachdev, P. S., Wang, L. y Beg, M. F. (2014). The sub-classification of amnestic mild cognitive impairment using MRI-based cortical thickness measures. *Frontiers in Neurology*, 5(76), 1-10.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Head, D., Kennedy, K. M. y Acker, J. D. (2004). *Neurology, 62*(3), 433-438.

Raz, N. y Daugherty, A. M. (2018). Pathways to brain aging and their modifiers: Free-radical-induced energetic and neural decline in senescence (FRIENDS) model – A mini-review. *Gerontology, 64*(1), 49-57.

Reitan, R. M. y Wolfson, D. (1993). The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.). Tucson: Neuropsychology Press.

Rosselli, M. y Jurado, M. B. (2013). Las funciones ejecutivas y el lóbulo frontal en el envejecimiento típico y atípico. In J. Tirapu Ustárroz, A. García-Molina, M. Ríos Lago (Eds.), *Neuropsicología del córtex prefrontal y de las funciones ejecutivas*. Barcelona, España: Viguera Editores.

Rosselli, M. y Torres, V. L. (2019). Executive dysfunction during normal and abnormal aging. In A. Ardila, S. Fatima y M. Rosselli (Eds.), *Dysexecutive Syndromes: Clinical and Experimental Perspectives* (pp. 155-175). Switzerland.

Rowe, J. W. y Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science, 237*, 143-149.

Rowe, J. W. y Kahn, R. L. (1997). Successful Aging. *Gerontology, 37*, 433-440.

Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., Fripp, J., Tohon-Danguy, H., Morandeau, L., O'Keefe, G., Price, R., Raniga, P., Robins, P., Acosta, O., Lenzo, N., Szoeke, C., Salvado, O., Head, R., Martins, R., Masters, C. L., Ames, D. y Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging, 31*(8), 1275-83.

Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of International Neuropsychology Society, 16*(5), 754-760. doi:10.1017/S1355617710000706.

Salthouse, T. A. (2016a). Contributions of the individual differences approach to cognitive aging. *Oxford University Press*.

Salthouse, T. A. (2016b). Continuity of cognitive change across adulthood. *Psychonomic Bulletin & Review, 23*(3), 932-939. doi:10.3758/s13423-015-0910-8.

Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging, 34*(1), 17-24.

Sánchez-Izquierdo, M. y Fernández-Ballesteros, R. (2021). Cognition in Healthy Aging. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*, 962.

Saunders, N. L. y Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology,* 25(2), 237-248. doi://dx.doi.org/10.1037/a0021134

Seo, E. H., Kim, H., Lee, K. H. y Choo, I. H. (2016). Altered executive function in pre-mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, 54*(3), 933-940.

Shallice, T. (2002). Fractionation of the supervisory system. In D. T. Stuss, & T. Knight (Eds.) *Principles of frontal lobe function* (pp. 261-277). New York: Oxford University Press.

Shallice, T. y Burgess, P. W. (1991). Higher-order cognitive impairment and frontal lobe lesions in man. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Eds.) *Frontal lobe function and dysfunction* (pp. 125-138). New York: Oxford University Press.

Shimamura, A. P. (2002). Memory retrieval and executive control processes. In Stuss D, Knight RT, eds. Principles of frontal lobe function. New York. Oxford University Press, p. 210-20.

Singh, S., Srivastava, A., Mi, L., Caselli, R. J., Chen, K., Goradia, D., Reiman, E. M. y Wang, Y. (2017). Deep-learning-based classification of FDG-PET data for Alzheimer's disease categories. *13th International Conference on Medical Information Processing and Analysis*.

Slattery, M., Garvey, M. y Swedo, S. (2001). Frontal.subcortical circuits: A functional developmental approach. In D. G. Lichter & J. L. Cummings (Eds.) *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders* (pp.314-333). New York: Guilford.

Smith, C. D. (2010). Neuroimaging through the course of Alzheimer´s disease. *Journal of Alzheimers Disease, 19*, 273-90.

Smolker, H. R., Friedman, N. P., Hewitt, J. K. y Banich, M. T. (2018). Neuroanatomical correlates of the unity and diversity model of executive function in young adults. *Frontiers in human neuroscience, 12*, 283.

Snyder, H. R., Miyake, A. y Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psycopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psycology,* 6(328), 1-24.

Sociedad Española de Neurología. (2019). *Alzheimer: nueve factores de riesgo modificables*. Recuperado de: http://www.efesalud.com/alzheimer-nueve-facotres-riesgo-modificables/

Stephan, B. C., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E. y Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular Psychiatry, 17*, 1056-76.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*, 448-460.

Stern, Y. (2009). Cognitive Reserve. *Neuropsychologia, 47*(10), 2015-2028.

Stroop, J. R. (1935). Studies o interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*, 643-662

Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition, 20*, 8-23.

Stuss, D. T. y Benson, D. F. (1986). The frontal lobes. New York: Raven Press.

Stuss, D. T. y Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychology Research, 63*, 289-298.

Stuss, D. T., Alexander, M. P., Floden, D., Binns, M. A., Levine, B., McIntosh, A. R., Rajah, M. N. y Hevenor, S. (2002). Fractionation and localization of distinct frontal lobe processes: Evidence from focal lesions in humans. In D. T. Stuss, & R. T. Knight (eds.) *Principles of frontal lobe function* (pp. 392-407). New York, NY: Oxford University Press.

Stuss, D. T. y Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Sciences, 362*, 901-15.

Stuss, D. T. (2011). Functions of the Frontal Lobes: Relation to Executive Functions. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*, 759-765.

Sumerall, S. W., Timmons, P. L., James, A. L., Ewing, M. J. y Oehlert, M. E. (1997). Expanded norms for the Controlled Oral Word Association Test. *Journal of Clinical Psychology, 53*(5), 517-521

Summers, M. J. y Saunders, N. L. J. (2012). Neuropsychological measures predict decline to alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology,* 26(4), 498-508. doi://dx.doi.org/10.1037/a0028576

Sun, T., Xie, T., Wang, J., Zhang, L., Tian, Y., Wang, K., Yu, X. y Wang, H. (2020). Decision-making under ambiguity or risk in individuals with Alzheimer´s disease and mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychiatry*.

Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Fukushima, A., Kawashima, R. (2013). Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample. *Brain Structure & Function, 218*, 1017-32.

Teuber, H. L. (1972). Unity and diversity of frontal lobe functions. *Acta Neurobiologiae Experimentalis, 32*(2), 615-656.

Tirapu, J., García-Molina, A., Luna, P., Verdejo-García, A. y Ríos-Lago, M. (2012). Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas, 13*(2), 87-120.

Toledo, J. B., Bjerke, M., Chen, K., Rozycki, M., Jack, C. R. Jr., Weiner, M. W., Arnold, S. E., Reiman, E. M., Davatzikos, C., Shaw, L. M. y Trojanowski, J. Q. (2015). Memory, executive, and multidomain subtle cognitive impairment: Clinical and biomarker findings. *Neurology,* 85(2), 144-153. doi:http://0-dx.doi.org.cisne.sim.ucm.es/10.1212/WNL.0000000000001738.

Townley, R. A., Graff-Radford, J., Mantyh, W. G., Botha, H., Polsinelli, A. J., Przybelski, S. A., Machulda, M. M., Makhlouf, A. T., Senjem, M. L., Murray, M. E., Reichard, R. R., Savica, R., Boeve, B. F., Drubach, D. A., Josephs, K. A., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Jack, C. R. Jr., Petersen, R. C. y Jones DT. (2020). Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Communications, 2*(1), 1-19.

Verdejo, A., Aguilar de Arcos, F. y Pérez-García, M. (2004). Alteraciones de los procesos de toma de decisiones vinculados al córtex prefrontal ventromedial en pacientes drogodependientes. *Revista de Neurología, 38*, 601-6.

Verdejo-García, A. y Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology, 190*, 517-30.

Verdejo-García, A. y Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema, 22*(2), 227-235.

Vonk, J. M., Rizvi, B., Patrick, J. L., Budge, M., Manly, J. J., Mayeux, R. y Brickman, A. M. (2019). Letter and category fluency performance correlates with distinct patterns of cortical thickness in older adults. Cerebral Cortex, 29(6), 2694-2700.

Wager, T. D., Sylvester, C. Y., Nee, D. E., Franklin, M. y Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage, 27*, 323-40.

Wechsler, D. (2012). WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual técnico y de interpretación. Madrid: NCS Pearson, Inc. Edición original, 2008.

Weintraub, S., Randolph, C., Bain, L., Hendrix, J. A. y Carrillo, M. C. (2017). Is cognitive decline measurable in preclinical Alzheimer´s disease? *Alzheimer´s & Dementia, 13*, 322-323.

Wilhalme, H., Goukasian, N., De Leon, F., He, A., Hwang, K. S., Woo, E., Elashoff, D., Zhou, Y., Ringman, J. M. y Apostolova, L. G. (2017). A comparison of theoretical and statistically derived indices for predicting cognitive decline. Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands), 6, 171-181. doi:10.1016/j.dadm.2016.10.002.

Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H. y Evans, J. J. *The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome*. Thames Valley Company; Bury St Edmunds: 1996

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Van Duijn, C., Visser, P. y Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine, 256*, 240-246.

Wright, H. H. (2016). *Cognition, Language and Aging*. Carolina, USA: Jon Benjamins.

Yesevage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. y Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research, 17*(1), 37-49.

Yu, J. T., Tan, L. y Hardy, J. (2014). Apoliprotein E in Alzheimer´s disease: an update. *Annual Review of Neuroscience, 37*, 79-100.

Zelazo, P. D., Carter, A., Reznick, J. y Frye, D. (1997). Early development of executive functions: A problem-solving framework. *Review of General Psychology, 1*, 198-226.

Zelazo, P. D. y Muller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.) *Blackwell handbook of childhood cognitive development* (pp. 445-469). Malden, MA: Blackwell.

Zhou, Q., Goryawala, M., Cabrerizo, M., Wang, J., Barker, W., Loewenstein, D. A., Duara, R. y Adjouadi, M. (2014). An optimal decisional space for the classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 61*, 2245-2253.

PARTE VI:

ANEXOS

Journal of Alzheimer's Disease 77 (2020) 641–653
DOI 10.3233/JAD-200586
IOS Press

Role of Executive Functions in the Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia

Almudena Junquera[a], Estefanía García-Zamora[a], Javier Olazarán[b], Mario A. Parra[c,d,e] and Sara Fernández-Guinea[a,*]
[a]*Departamento de Psicología Experimental, Procesos Cognitivos y Logopedia, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, España*
[b]*Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*
[c]*School of Psychological Sciences and Health, University of Strathclyde, Glasgow, UK*
[d]*Neuroprogressive and Dementia Network, NHS Scotland, UK*
[e]*Universidad Autónoma del Caribe, Barranquilla, Colombia*

Accepted 17 June 2020

Abstract.
Background: Recent research pointed to executive dysfunction as a potential early predictor of the progression of mild cognitive impairment (MCI) to dementia in Alzheimer's clinical syndrome (ACS). Such cognitive impairments account for functional impairments in instrumental activities of daily living (IADL).
Objective: The present study analyzes the contributions of executive functions to predict MCI–dementia progression in ACS.
Methods: We assessed 145 participants, 51 cognitively unimpaired and 94 MCI. The latter were divided using the traditional, memory-based MCI classification (single domain amnestic, multidomain amnestic, and non-amnestic). Eight tests assessing executive functions were administered at baseline and at 1-year follow-up, together with cognitive screening tools and IADL measures. MCI patients were reclassified based on the outcomes from a K-mean cluster analysis which identified three groups. A simple lineal regression model was used to examine whether the classification based on executive functioning could more accurately predict progression to dementia a year later.
Results: Clusters based on executive function deficits explained a significant proportion of the variance linked to MCI–dementia conversion, even after controlling for the severity of MCI at baseline ($F(1, 68) = 116.25$, $p = 0.000$, $R^2 = 0.63$). Classical memory-based MCI classification failed to predict such a conversion ($F(1, 68) = 5.09$, $p = 0.955$, $R^2 = 0.07$). Switching, categories generation, and planning were the executive functions that best distinguished between MCI converters and stable.
Conclusion: MCI with a dysexecutive phenotype significantly predicts conversion to dementia in ACS a year later. Switching abilities and verbal fluency (categories) must be evaluated in MCI patients to assess risk of future dementia.

Keywords: Activities of daily living, Alzheimer's disease, cognitive dysfunction, executive function, longitudinal studies

INTRODUCTION

Mild cognitive impairment (MCI) is understood as a risk state for dementia [1–5]. MCI patients could progress to dementia (from 4 to 15% in clinical setting [6] and from 4 to as high as 17% in community-based

*Correspondence to: Sara Fernández Guinea, Carretera de Húmera s/n, Campus de Somosaguas, 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain. Tel.: (+34) 91 394 31 10; Fax: (+34) 91 394 31 89; E-mail: sguinea@psi.ucm.es.

ISSN 1387-2877/20/$35.00 © 2020 – IOS Press and the authors. All rights reserved

studies [7]), could remain stable or could even revert to a normal cognition [4, 8–12]. It is a current target to identify those who hold a high risk of progressing to dementia to provide interventions that can prevent or slow further cognitive decline.

Memory is the cognitive domain that has been more widely studied in the early stages of Alzheimer's clinical syndrome (ACS). Memory's decline follows a trajectory similar to that seen in general cognitive functioning [5, 8]. In addition, memory decline could predict the transit from normal cognitive functioning to MCI and from MCI to dementia in ACS [13–16]. However, memory is not the only cognitive function that decline early in Alzheimer's disease [5, 8, 17]. This has led to investigate whether the combined assessment of episodic memory and other cognitive domains, such as executive functioning, could increase sensitivity and reliability [9, 12, 18–20]. Such studies have focused on executive dysfunction as an early potential predictor of the progression to dementia stage in ACS due to their relation to pathological aging and dysfunctions in activities of daily living whether basic (ADL) [2, 21, 22] or instrumental (IADL) [23]. Executive functions such as inhibition, planning, or decision making, which are impaired in MCI, are known to preclude patients' independence in their IADL/ADL [5, 10, 13, 24].

Therefore, some research has focused on executive dysfunction as a subtype of MCI–dysexecutive MCI. Using screening tests for ACS, Mez et al. [21] noticed that a dysexecutive MCI subgroup declined faster than an amnestic group. They suggested that such groups follow different disease trajectories [5, 20]. Kuzmickienè and Kaubrys [17] confirmed that executive disorders could have worse effects on ADL and quality of life of patients than memory disorders and explained that the main feature of dysexecutive function is cognitive slowing.

The evidence above supports the need of further longitudinal assessments to ascertain if impaired executive functions could be an early predictor of progression from MCI to dementia in the ACS. Supporting this notion is the subtype of MCI that presents with memory and other cognitive impairments (multidomain amnesic MCI, maMCI), with executive functions being those more commonly affected [9, 25]. Some studies pointed out that maMCI exhibits the fastest progression to dementia in ACS in longitudinal studies [4, 11, 12]. Notwithstanding, the evidence remains mixed with some studies showing that dysexecutive MCI holds a higher risk to progress to dementia in ACS [2], while others concluded that amnestic and maMCI had a similar risk of conversion to that dementia [26].

It is acknowledged that MCI is a heterogeneous condition [3, 12, 14] which needs to be carefully considered when assessing risk of dementia in the ACS. Recent consensus papers try to address this by encouraging the use of biomarkers [27–29]. However, those papers acknowledge that while such methodologies become more widely available, better characterization of neuropsychological profiles will be necessary to enhance the reliability of clinical criteria [30].

Taking together the evidence discussed above and recent calls for better forms of assessment, the present study focuses on dysexecutive MCI as a promising phenotype of MCI linked to dementia risk in the ACS. To this aim, we contrasted the risk of developing dementia in the ACS [29] depending on whether MCI patients were grouped based on the classical memory-based deficits (amnesic MCI, maMCI, and non-amnesic MCI) or the dysexecutive profile. Such an approach, which explicitly compares the predictive value of the traditional MCI classification with that of other approaches aimed at enhancing cognitive phenotypes of risk among MCI patients, has not reported in the relevant literature to date. We hypothesized that the dysexecutive profile would predict MCI to dementia progression better than the traditional MCI classification. From this perspective, our study focuses on distilling the precise contribution of executive function impairments found in maMCI to dementia progression in the ACS.

METHODS

Participants

A total of 148 participants took part in this research. Three of them were excluded since their cognitive decline was at a more advanced stage than MCI [29], confirmed by a neurologist. 145 participants (108 females and 37 males) were included and divided in two groups, cognitively unimpaired ($n = 51$) and MCI patients ($n = 94$) [29]. They completed two extensive neuropsychological assessments one year apart. Participants were recruited from different hospitals and senior centers from Madrid. In accordance with the Declaration of Helsinki (1991), participants were fully informed about the aims of the study and they provided informed consent for longitudinal assessment prior to their enrolment. Participants did not report significant medical, neurological, vascular, or

psychiatric conditions, history of alcohol abuse, or sensory impairment.

The cognitively unimpaired (CU) group was formed by older adults with no cognitive complaints and preserved neuropsychological and functional abilities as informed by the Mini-Mental State Examination (MMSE > 26 [31, 32]; obtained from Addenbrooke's Cognitive Examination Revised, ACE-R [33]) and Lawton & Brody IADL (Lawton & Brody = 8 for women and Lawton & Brody > 5 for men [34]).

Older adults entered the study as MCI patients if they have informant-corroborated subjective complaints of declining memory functioning, impaired performance on general cognitive scales (MMSE scores between 24 and 26 [31–33]), Verbal Learning Test España-Complutense or TAVEC (TAVEC scores 1.5 SD below age norms [35]), and Rey Osterrieth Complex Figure test (test score 1.5 SD below age norms [36]); mildly impaired IADL (Lawton & Brody < 8 for women and Lawton & Brody < 5 for men [34]), and a Clinical Dementia Rating (CDR) between 0 and 0.5 [37]. MCI patients did not differ from healthy controls on the Geriatric Depression Scale (GDS < 5 [38]).

MCI patients were subsequently classified on the basis of the traditional criteria [1, 39] in: single domain amnestic MCI (aMCI) if participants have objective memory impairment (defined as a test score 1.5 SD below age norms on the TAVEC Immediate recall (Spanish adaptation of California Verbal Learning Test), TAVEC Delayed recall and Immediate recall of the Figure of Rey); multidomain amnestic MCI (maMCI) if participants have objective memory impairment (defined as a test score 1.5 SD below age norms on the TAVEC Delayed and Immediate recall and Immediate recall of the Figure of Rey) plus other cognitive domain deficits (language, executive functions, visuo-spatial ability, attention–measured as explains in assessment below); and non-amnestic MCI (naMCI) if participants have no objective memory impairment (defined by a test score equal or above 1.5 SD from age norms on the TAVEC Immediate and delayed recall and the Immediate recall of the Figure of Rey); and a test score below 1.5 SD from the norms on other cognitive domains such as language, executive functions or visuo-spatial ability. Tests assessing these domains are specified below. In addition, classification of MCI was contingent upon the lack of evidence of dementia as informed by a MMSE < 24 and lack of IADL impairments which precluded independent living.

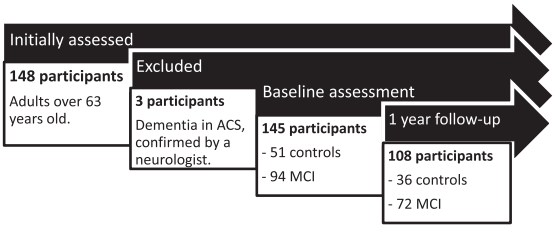


Fig. 1. Study Sample Flowchart.

In the naMCI sample, we found that 2 patients presented with language deficits (2.13% of MCI sample), 8 with executive dysfunction (8.51%), 7 with executive dysfunction and language deficits (7.45%), and 1 with executive dysfunction, language deficits, and visuoperceptual impairments (1.06%). Moreover, 10 of the 18 naMCI patients were of single domain and 8 were multiple domain non-amnestic MCI.

Diagnosis was confirmed by a neurologist who acted as the clinical auditor (co-author JOR).

Assessment

148 participants were assessed at baseline in two sessions that took 90 min, and 108 of them were followed up 12 (±1) months after. Attrition was 27.03% and it was due to patients' mobility issues (Fig. 1).

Our neuropsychological battery included screening test: MMSE (obtained from Addenbrooke's Cognitive Examination Revised, ACE-R [33]), functional and clinical scales: Lawton & Brody [34], ECOG Scale [40], Blessed Scale [41], CDR [37], and the Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire (NPI-Q) [42].

The assessment also comprised tests that measure cognitive domains such as memory: Verbal Learning Test España-Complutense (TAVEC) [35], Rey Osterrieth Complex Figure test [36]; language: Boston Naming Test (short format) [43]; visuo-spatial ability: Rey Osterrieth Complex Figure test; attention: digits (WAIS-IV) [44] and Stroop Test [45]; and executive functions from WAIS-IV: Similarities, Arithmetic, Reverse Digits, and Letters and Numbers, Trail-Making Test (TMT) [46]; Stroop Test; Verbal Fluency – phonemic and categories [47]; and Zoo Map included in Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS) [48] where final profile score was taken into account. Executive function components were analyzed: planning, categorization, verbal fluency, inhibition and switching [49, 50].

Statistical analysis

Comparisons between groups for demographic characteristics, clinical questionnaires, clinical neuropsychological tests and executive function tests were performed using parametric *t* test and Cohen-d for calculating effect size. ANCOVA was performed to compare MCI groups, using age as covariate. These comparisons between groups were followed up by Bonferroni corrected *post-hoc* tests.

K-Mean cluster analysis was carried out to identify clusters of MCI patients using executive function variables (TMT B-A, Verbal Fluency phonemic-FAS, Verbal Fluency Semantic-Categories (Animals, Fruits, Cookware and clothes), Stroop Test, Zoo Test, Similarities, Arithmetics, Reverse Digits and Letters and Numbers from WAIS). We decided to build three groups of dysexecutive MCI to follow the traditional MCI classification (aMCI, maMCI, and naMCI). We were interested in exploring the mapping between the new executive function approach and the traditional memory classification. Four iterations were necessary to perform the analysis. A multiple comparison using ANCOVA analysis was then performed to compare clusters using age as covariate. These comparisons between groups were followed up by Bonferroni corrected *post-hoc* tests. Z-scores were obtained and groups and clusters analysis were performed in order to corroborate significant differences among MCI and control groups first, and among clusters and controls then.

In order to compare which classification better accounted for progression to dementia in the ACS, linear regression analysis was performed using conversion to dementia in ACS as the dependent variable and MCI groups or clusters as predictors. Then, stepwise regression analyses were performed using classical/dysexecutive MCI classification and MMSE, ACE-R, and CDR as covariates to control for the effect of baseline disease severity. An additional stepwise regression analysis was carried out to assess the potential influences of other neuropsychological impairments (i.e., language) to dysexecutive profiles in MCI patients. The rationale for such an analysis was that the neuropsychological tasks used in our assessment protocol also tax language functions. It is therefore relevant to disentangle the contribution of such cognitive domains to profiles of risk of dementia among MCI patients.

RESULTS

Classical MCI groups

MCI groups showed significantly worse performance than CU at baseline and at one-year follow-up on most clinical and neuropsychological measures (Table 1). Significant differences in CU and MCI were not found a year later, which means that groups remain stable over a year of follow up assessment (Table 2).

Among MCI participants, 26 were identified as aMCI, 50 as maMCI, and 18 as naMCI. There were

Table 1
Baseline and 1-year follow-up clinical and socio-demographic characteristics in cognitively unimpaired (CU) and mild cognitive impairment (MCI) group

	Baseline					1-year follow-up				
	CU N = 51 M (SD)	MCI N = 94 M (SD)	t	Sig.	Effect size (Cohen-d)	CU N = 36 M (SD)	MCI N = 72 M (SD)	t	Sig.	Effect size (Cohen-d)
Age	71.20 (4.50)	74.76 (6.00)	–4.03	***	–0.67	71.29 (4.21)	76.07 (6.38)	–4.57	***	–0.88
Education	10.14 (4.97)	8.66 (4.72)	1.77		0.31	10.15 (4.57)	8.24 (4.04)	2.15	*	0.44
GDS	1.86 (2.55)	2.12 (2.03)	–0.66		–0.11	1.44 (1.64)	2.15 (2.21)	–1.65		–0.37
NPI-Q	0.61 (1.15)	1.19 (1.76)	–2.31	*	–0.39	1.60 (2.05)	1.66 (1.77)	–0.15		–0.03
Lawton & Brody	7.91 (0.59)	7.59 (0.89)	2.60	*	0.42	8.00 (0.00)	7.16 (1.47)	4.79	***	0.81
CDR total	0.22 (0.27)	0.39 (0.22)	–3.65	***	–0.69	0.09 (0.19)	0.41 (0.30)	–6.68	***	–1.27
CDR Sum of boxes	6.72 (1.28)	8.78 (2.60)	–6.08	***	–1.01	6.52 (1.03)	9.50 (3.52)	–6.33	***	–1.15
MMSE	28.94 (1.36)	27.14 (2.67)	5.38	***	0.85	28.74 (1.38)	26.34 (3.08)	5.50	***	1.01
TAVEC STM	10.75 (2.35)	6.12 (3.74)	9.02	***	1.48	10.49 (3.82)	5.97 (4.29)	5.27	***	1.11
TAVEC LTM	11.77 (2.02)	6.46 (3.50)	11.44	***	1.86	11.17 (3.51)	6.50 (4.50)	5.83	***	1.16
Rey STM	17.35 (6.05)	11.21 (7.38)	5.26	***	0.91	18.09 (7.80)	12.19 (7.45)	3.77	***	0.77

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory

Table 2
Baseline and 1-year follow-up Z-scores comparation in clinical and socio-demographic characteristics in the cognitively unimpaired (CU) and mild cognitive impairment (MCI) groups

	Baseline versus 1-year follow-up CU Z-scores		Baseline versus 1-year follow-up MCI Z-scores	
	t	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)
Age	0.74		–0.28	
Education	–0.28		0.26	
GDS	0.77		–0.23	
NPI-Q	–2.41	*	–1.89	
Lawton & Brody	–1.43		0.37	
CDR total	0.79		0.18	
CDR Sum of boxes	0.21		0.48	
MMSE	–0.49		–0.32	
TAVEC STM	0.79		–0.53	
TAVEC LTM	1.53		–0.93	
Rey STM	0.35		–0.14	

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory.

no significant differences between groups in education ($F(3, 149) = 2.55$, $p = 0.06$). As age was found to be significantly different between groups, it entered ANCOVA as a covariate. maMCI group was the one with worse performance on most of the neuropsychological tests (Tables 3 and 4). Moreover, on inspection of z-scores, maMCI was the group with more significant differences from CU both at baseline and at 1-year follow-up (Table 5). In addition, NPI-Q data revealed significant difference between MCI groups neither at baseline ($p = 0.172$) nor at 1-year follow-up assessment ($p = 0.063$).

MCI groups from cluster analysis

The analysis identified 3 clusters of MCI patients. As it is shown in Fig. 2, Cluster 1 (N = 56) has the most heterogeneous mixture of classical MCI groups, Cluster 2 (N = 28) includes mainly multidomain and non-amnestic MCI (memory is not the only cognitive domain impaired or it is not impaired, respectively), and Cluster 3 (N = 10) includes only multidomain

Table 3
Baseline clinical and socio-demographic characteristics of MCI sub-groups based on the classical classification

	CU N = 51 M (SD)	aMCI N = 26 M (SD)	maMCI N = 50 M (SD)	naMCI N = 18 M (SD)	F (3, 145)	Sig.	Partial ETA2
Age	71.20 (4.50)	74.73 (4.53)	75.61 (6.46)	72.24 (6.14)	6.29	$^{***1-2,1-3}$	0.12
Education	10.14 (4.97)	10.04 (4.08)	8.61 (4.87)	6.71 (4.71)	2.75	*	0.05
GDS	1.86 (2.55)	2.19 (2.53)	2.02 (1.72)	2.29 (2.14)	0.22		0.01
NPI-Q	0.61 (1.15)	1.27 (2.13)	1.28 (1.63)	0.82 (1.55)	1.69		0.04
Lawton & Brody	7.91 (0.59)	7.58 (0.99)	7.49 (0.95)	7.88 (0.33)	2.77	*	0.04
CDR	0.22 (0.27)	0.35 (0.24)	0.43 (0.20)	0.34 (0.24)	6.23	$^{**1-3}$	0.09
CDR boxes	6.72 (1.28)	7.68 (2.43)	9.67 (2.60)	7.81 (1.91)	15.07	$^{***1-3,2-3,3-4}$	0.20
MMSE	28.94 (1.36)	28.54 (1.27)	26.20 (2.99)	27.77 (2.45)	15.27	$^{***1-3,2-3,3-4}$	0.24
TAVEC STM	10.75 (2.35)	6.46 (3.09)	4.63 (3.53)	10.06 (1.98)	41.34	$^{***1-2,1-3,2-4,3-4}$	0.42
TAVEC LTM	11.77 (2.02)	6.46 (2.25)	4.92 (3.15)	11.06 (1.52)	74.40	$^{***1-2,1-3,2-4,3-4}$	0.58
Rey Copy	33.49 (3.17)	32.08 (3.33)	28.56 (8.21)	30.59 (5.98)	6.12	$^{**1-3}$	0.13
Rey STM	17.35 (6.05)	11.73 (6.51)	9.36 (7.28)	15.97 (7.05)	12.89	$^{***1-2,1-3,3-4}$	0.19
Rey LTM	17.52 (6.33)	10.62 (6.86)	9.12 (6.74)	15.29 (7.21)	14.47	$^{***1-2,1-3,3-4}$	0.21
Boston	11.11 (2.12)	10.85 (2.17)	9.20 (2.74)	9.59 (2.60)	6.01	$^{**1-3,2-3}$	0.09
TMTBA	88.96 (62.90)	87.54 (45.24)	239.06 (159.55)	182.00 (112.82)	18.38	$^{***1-3,1-4,2-3,2-4}$	0.25
FAS Phonetics	11.76 (3.20)	11.51 (3.58)	9.24 (4.01)	8.05 (2.43)	7.54	$^{***1-3,1-4,2-3,2-4}$	0.13
FAS Categories	15.16 (2.63)	14.38 (2.29)	11.59 (2.81)	13.63 (2.34)	16.35	$^{***1-3,2-3,3-4}$	0.23
Stroop	52.75 (6.46)	50.42 (8.85)	50.18 (12.41)	44.33 (22.06)	2.02		0.04
Zoo	1.93 (1.14)	1.50 (1.42)	0.25 (1.21)	0.94 (1.44)	15.19	$^{***1-3,1-4,2-3}$	0.23
Similarities	17.02 (4.69)	14.42 (5.29)	14.10 (4.55)	12.71 (3.87)	5.01	$^{**1-3,1-4}$	0.08
Reverse Digits	5.27 (1.59)	5.38 (2.00)	4.41 (1.40)	4.18 (1.70)	4.14	*	0.08
Arithmetics	10.44 (3.73)	9.73 (2.74)	8.41 (3.38)	8.29 (3.20)	3.56	$^{*1-3}$	0.09
Letters & Numbers	8.20 (2.40)	6.73 (2.41)	5.82 (3.23)	5.12 (2.91)	7.89	$^{***1-3,1-4}$	0.12

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. For Bonferroni analysis: 1 = CU, 2 = aMCI, 3 = maMCI, 4 = naMCI. CU, cognitively unimpaired; aMCI, single domain amnestic MCI; maMCI, multidomain amnestic MCI; naMCI, non-amnestic MCI; GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory; Boston, Boston Naming Test; TMTBA, Trail-Making Test B/A.

Table 4
1-year follow-up clinical and socio-demographic characteristics of MCI sub-groups based on the classical classification

	CU M (SD)	aMCI M (SD)	maMCI M (SD)	naMCI M (SD)	F(3, 104)	Sig.	Partial ETA2
Age	71.29 (4.20)	75.28 (4.76)	77.39 (6.74)	73.31 (6.60)	7.41	***1–3	0.18
Education	10.15 (4.57)	9.72 (3.86)	7.92 (4.33)	7.08 (2.96)	2.71	*	0.06
GDS	1.44 (1.64)	1.89 (2.35)	2.27 (2.26)	2.15 (1.99)	1.03		0.01
NPI-Q	1.83 (2.39)	1.81 (2.04)	1.82 (1.67)	1.23 (1.15)	0.64		0.03
Lawton & Brody	8.00 (0.00)	7.00 (1.68)	6.95 (1.56)	7.93 (0.27)	6.55	***1–2,1–3	0.10
CDR	0.09 (0.19)	0.33 (0.30)	0.46 (0.29)	0.36 (0.31)	12.49	***1–2,1–3,1–4	0.23
CDR boxes	6.52 (1.03)	8.67 (3.52)	10.16 (3.59)	8.54 (3.13)	8.79	***1–3	0.16
MMSE	28.74 (1.38)	27.78 (1.96)	25.50 (3.30)	26.79 (3.04)	10.36	***1–3,2–3	0.19
TAVEC STM	10.49 (3.82)	6.78 (3.72)	4.13 (3.92)	9.93 (2.84)	20.01	***1–2,1–3,3–4	0.33
TAVEC LTM	11.17 (3.51)	6.50 (4.00)	4.82 (4.11)	11.07 (2.76)	21.62	***1–2,1–3,2–4,3–4	0.33
Rey Copy	33.43 (3.03)	31.58 (3.75)	27.34 (9.25)	30.64 (4.81)	5.87	**1–3	0.12
Rey STM	18.09 (7.80)	14.61 (5.15)	9.07 (7.14)	17.54 (6.87)	11.33	***1–3,2–3,3–4	0.25
Rey LTM	18.30 (7.19)	14.58 (4.15)	9.01 (6.29)	16.21 (6.53)	13.79	***1–3,2–3,3–4	0.27
Boston	11.34 (2.41)	11.11 (1.81)	8.92 (2.84)	10.43 (2.31)	6.63	***1–3,2–3	0.12
TMTBA	81.14 (59.47)	99.61 (114.09)	198.84 (158.47)	177.79 (77.80)	7.54	***1–3,2–3	0.15
FAS Phonetics	12.29 (3.66)	11.71 (3.67)	8.71 (4.11)	8.28 (3.26)	7.62	***1–3,1–4,2–3	0.15
FAS Categories	15.69 (2.62)	14.37 (1.92)	11.16 (3.43)	14.04 (2.94)	15.61	***1–3,2–3,3–4	0.22
Stroop	52.43 (11.53)	49.44 (14.98)	49.14 (11.40)	48.50 (24.90)	0.43		0.01
Zoo	1.14 (1.12)	0.67 (1.33)	0.22 (1.36)	1.14 (1.88)	3.29	*1–3	0.09
Similarities	18.71 (5.13)	15.94 (3.93)	13.03 (4.74)	14.64 (4.70)	8.96	***1–3,1–4	0.16
Reverse Digits	5.43 (1.46)	5.06 (1.66)	4.16 (1.82)	4.07 (1.64)	4.55	*1–3	0.10
Arithmetics	8.71 (3.11)	9.50 (4.13)	7.76 (3.09)	6.64 (2.53)	2.58		0.08
Letters & Numbers	8.06 (2.33)	7.56 (2.92)	5.00 (3.09)	5.00 (2.83)	9.49	***1–3,1–4,2–3	0.17

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. For Bonferroni analysis: 1 = CU, 2 = aMCI, 3 = maMCI, 4 = naMCI. CU, cognitively unimpaired; aMCI, single domain amnestic MCI; maMCI, multidomain amnestic MCI; naMCI, non-amnestic MCI; GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory; Boston, Boston Naming Test; TMTBA, Trail-Making Test B/A.

amnestic MCI. The distance between cluster 1 and cluster 3 was the largest ($d = 425.53$), between cluster 1 and cluster 2 was the shortest ($d = 192.91$), and between clusters 2 and 3 was in the middle ($d = 232.94$), thus suggesting that cluster 3 was the most independent whereas cluster 1 and 2 shared characteristics.

Analysis of clinical phenotypes of patients falling within these clusters was carried out. As age was found to be significantly different between clusters, it entered ANCOVA as a covariate.

Significant differences were found when comparing the three clusters and these against the CU group (Table 6). As suggested by the cluster analysis, cluster 3 proved to be the most distinct, with the largest number of significant differences resulting from comparisons with cluster 1, followed by comparisons with cluster 2. These cluster also showed a large number of significant contrasts when compared to CU group (Table 7).

Analysis of dementia conversion

Our longitudinal data confirmed that only maMCI patients progressed to dementia in the ACS a year later (10/48 participants) when classical memory-based MCI classification was considered. Our cluster analysis identifying dysexecutive MCI revealed that progression to dementia in ACS was only observed in patients from cluster 3 (10/10 participants) which all happened to be in the maMCI category (Table 8).

These results suggest that progressing to dementia in ACS is more likely if in the maMCI category, and based on cluster analysis this progression is contingent upon impairments in the domain of executive function with 100% of patients from cluster 3 (purely maMCI) progressing to dementia a year later (Table 8).

When comparing MCI converters versus MCI stable (Table 9) across the core executive functions, we found that TMT B-A and Verbal Fluency - Categories were those with the largest discrepancies. These were followed by the Zoo test, Phonemic Fluency (FAS), Letters and Number, and Similarities.

Moreover, when executive function components were analyzed to find which of them was more accurate predicting conversion from MCI to dementia in ACS (Table 10), simple and stepwise linear regression models showed that TMTB-A and Verbal

Table 5
Baseline and 1-year follow-up clinical and socio-demographic characteristics comparation among MCI traditional sub-groups and controls

	Baseline						1-year follow-up					
	CU versus aMCI Z score		CU versus maMCI Z score		CU versus naMCI Z score		CU versus aMCI Z score		CU versus maMCI Z score		CU versus naMCI Z score	
	T	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)	T	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)
Age	–3.25	**	–4.00	***	–.75		–3.13	**	–4.68	***	–1.03	
Education	0.09		1.57		2.50	*	0.34		2.10	*	2.24	*
GDS	–0.54		–0.37		–.63		–0.81		–1.76		–1.26	
NPI-Q	–1.45		–2.31	*	–0.58		–0.11		0.47		–1.03	
Lawton & Brody	1.58		2.67	*	.20		2.53	*	4.16	***	1.00	
CDR	–2.01	*	–4.23	***	–1.58		–3.21	**	–6.40	***	–3.09	*
CDR boxes	–1.83		–6.98	***	–2.12	*	–2.32	*	–5.96	***	–2.28	*
MMSE	1.25		5.97	***	2.03		2.09	*	5.55	***	2.31	*
TAVEC STM	6.70	***	10.22	***	1.08		3.37	**	7.00	***	0.49	
TAVEC LTM	10.36	***	12.95	***	1.32		4.37	***	7.07	***	0.10	
Rey Copy	1.79		3.98	***	1.91		1.93		3.84	***	2.01	
Rey STM	3.70	***	5.88	***	.77		1.70		5.16	***	0.23	
Rey LTM	4.31	***	6.31	***	1.19		2.38	*	5.88	***	0.94	
Boston	0.50		3.86	***	2.37	*	0.36		3.91	***	1.21	
TMTBA	0.10		–6.21	***	–3.22	**	–0.64		–4.26	***	–4.70	***
FAS Phonetics	0.30		3.39	**	4.34	***	0.55		3.92	***	3.57	**
FAS Categories	1.27		6.46	***	2.11	*	1.88		6.29	***	1.92	
Stroop	1.17		1.29		1.55		0.81		1.23		0.76	
Zoo	1.41		6.97	***	2.85	*	1.38		3.16	**	0.00	
Similarities	2.16	*	3.11	**	3.39	**	2.00		4.92	***	2.57	*
Reverse Digits	–0.27		2.80	*	2.37	*	0.84		3.27	**	2.84	*
Arithmetics	0.85		2.80	*	2.10	*	–0.78		1.31		2.21	*
Letters & Numbers	2.48	*	4.13	***	4.26	***	0.68		4.74	***	3.91	***

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. CU, cognitively unimpaired; aMCI, single domain amnestic MCI; maMCI, multidomain amnestic MCI; naMCI, non-amnestic MCI; GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory; Boston, Boston Naming Test; TMTBA, Trail-Making Test B/A.

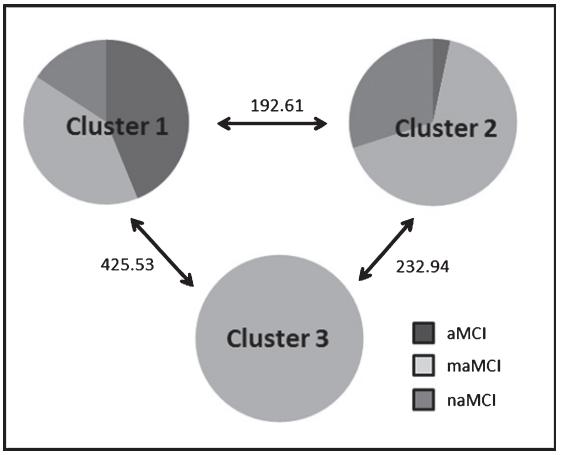


Fig. 2. Classical MCI groups' distribution in our clusters and distance between them.

Fluency - Categories explained together 45% of variance associated to MCI-dementia progression in ACS ($F(2, 67) = 27.49$, $p = 0.000$, $R^2 = 0.45$).

The simple linear regression model (Table 11) revealed that the classical classification of MCI as a predictor did not account for a significant proportion variance when considering progression to dementia in ACS as the dependent variable ($F(1, 68) = 0.08$, $p = 0.776$, $R^2 = 0.00$). However, the dysexecutive classification of MCI resulting from cluster analysis entering as a predictor and progression to dementia in ACS as the dependent variable did ($F(1, 68) = 41.92$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.38$). A stepwise regression model covariating for disease severity using the MMSE and assessing the dysexecutive classification of MCI as a predictor and progression to dementia in ACS as the dependent variable yielded significant results after excluding the MMSE ($F(1, 68) = 116.25$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.63$). When the same model was run with the classical MCI classification only the MMSE accounted for a significant proportion of variance across MCI converters and non-converters with the classical MCI classification excluded ($F(1, 68) = 5.09$, $p = 0.955$, $R^2 = 0.07$). This analysis was also run using ACE-R and CDR instead of MMSE and similar results were found.

The additional stepwise regression analysis (Table 12) ruled out the potential influences of

Table 6
Clinical characteristics, executive tasks' performance, and statistical results from CU and the three MCI clusters

	CU	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	F (3, 140)	Sig.	Partial
	N = 51	N = 56	N = 28	N = 10			ETA2
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
Age	71.20 (4.50)	73.59 (6.02)	76.00 (5.52)	77.80 (5.92)	7.16	$^{***0-2,0-3}$	0.13
Education	10.14 (4.97)	9.46 (4.91)	7.61 (4.56)	7.10 (3.28)	1.78		0.04
GDS	1.86 (2.55)	2.18 (2.19)	2.04 (1.86)	2.00 (1.63)	0.33		0.01
NPI-Q	0.61 (1.15)	1.38 (2.01)	0.67 (1.04)	1.60 (1.58)	2.83	*	0.06
Lawton & Brody	7.91 (0.59)	7.77 (0.71)	7.54 (0.96)	6.70 (1.06)	5.88	$^{**0-3,1-3,2-3}$	0.12
CDR	0.22 (0.27)	0.36 (0.23)	0.43 (0.23)	0.50 (0.00)	4.78	$^{**0-1,0-2,0-3}$	0.10
CDR boxes	6.72 (1.28)	7.98 (2.30)	9.27 (2.68)	11.70 (1.34)	14.19	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.25
MMSE	28.94 (1.36)	27.82 (1.93)	26.43 (3.23)	25.30 (3.40)	12.40	$^{***0-2,0-3,1-2,1-3}$	0.21
TAVEC STM	10.75 (2.35)	6.61 (3.15)	6.61 (4.32)	2.00 (2.67)	22.80	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.33
TAVEC LTM	11.77 (2.02)	6.73 (3.03)	7.18 (3.95)	2.90 (2.73)	33.41	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.42
Rey Copy	33.49 (3.17)	30.69 (6.15)	29.14 (7.34)	27.60 (9.46)	5.62	$^{**0-2,0-3}$	0.11
Rey STM	17.35 (6.05)	12.29 (7.08)	11.57 (7.75)	4.20 (3.82)	10.24	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.18
Rey LTM	17.52 (6.33)	11.90 (6.92)	10.61 (7.47)	3.80 (2.71)	12.44	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.22
Boston	11.11 (2.12)	10.32 (2.54)	9.36 (2.47)	7.40 (2.37)	6.06	$^{**0-2,0-3,1-3}$	0.12
TMTBA	88.96 (62.90)	89.50 (45.33)	290.86 (79.34)	440.60 (134.60)	111.08	$^{***0-2,0-3,1-2,1-3,2-3}$	0.71
FAS Phonetics	11.76 (3.20)	10.66 (3.59)	8.75 (3.68)	6.57 (3.52)	7.83	$^{***0-2,0-3,1-3}$	0.15
FAS Categories	15.16 (2.63)	13.20 (2.66)	12.94 (2.71)	9.48 (2.58)	11.05	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.20
Stroop	52.75 (6.46)	49.81 (12.01)	47.81(18.57)	49.60 (8.30)	0.49		0.01
Zoo	1.93 (1.14)	1.04 (1.35)	0.64 (1.37)	–0.80 (0.79)	14.12	$^{***0-1,0-2,0-3,1-3,2-3}$	0.24
Similarities	17.02 (4.69)	14.63 (4.74)	13.61 (4.52)	11.00 (3.43)	5.30	$^{**0-2,0-3}$	0.11
Reverse Digits	5.27 (1.59)	5.04 (1.78)	4.14 (1.48)	3.80 (1.03)	4.47	$^{*0-2}$	0.09
Arithmetics	10.44 (3.73)	9.16 (3.18)	8.54 (3.49)	7.10 (1.85)	4.78	$^{**0-3}$	0.10
Letters & Numbers	8.20 (2.40)	6.82 (2.81)	4.89 (2.95)	4.00 (2.36)	10.09	$^{***0-2,0-3,1-2,1-3}$	0.18

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. For Bonferroni analysis: 0 = CU, 1 = Cluster 1, 2 = Cluster 2 and 3 = Cluster 3. CU, cognitively unimpaired; aMCI, single domain amnestic MCI; maMCI, multidomain amnestic MCI; naMCI, non-amnestic MCI; GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory; Boston, Boston Naming Test; TMTBA, Trail-Making Test B/A.

Table 7
Clinical characteristics, executive tasks' performance and statistical results comparation among CU and clusters

	CU versus Cluster 1 Z score		CU versus Cluster 2 Z score		CU versus Cluster 3 Z score	
	t	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)	t	Sig. (2-tailed)
Age	–2.34	*	–4.18	***	–4.03	***
Education	0.70		2.23	*	2.43	*
GDS	–0.69		–0.32		–0.17	
NPI-Q	–2.38	*	–0.20		–2.29	*
Lawton & Brody	1.13		1.87		3.50	*
CDR	–2.65	*	–3.40	**	–6.83	***
CDR boxes	–3.39	**	–4.55	***	–11.00	***
MMSE	3.49	**	3.93	***	3.33	*
TAVEC STM	7.67	***	4.68	***	10.48	***
TAVEC LTM	9.80	***	5.72	***	11.86	***
Rey Copy	2.97	**	2.97	*	1.95	
Rey STM	3.86	***	3.60	**	8.79	***
Rey LTM	4.24	***	4.25	***	10.83	***
Boston	1.67		3.24	**	4.91	***
TMTBA	–0.05		–12.12	***	–8.07	***
FAS Phonetics	1.62		3.71	***	4.58	***
FAS Categories	3.72	***	3.48	**	6.22	***
Stroop	1.57		1.36		1.32	
Zoo	3.63	***	4.36	***	7.21	***
Similarities	2.56	*	3.08	**	3.83	***
Reverse Digits	0.68		3.02	**	2.78	*
Arithmetics	1.86		2.18	*	2.74	*
Letters & Numbers	2.62	*	5.26	***	5.02	***

*$p<0.05$, **$p<0.005$, ***$p<0.001$. CU, cognitively unimpaired; GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory; Boston, Boston Naming Test; TMTBA, Trail-Making Test B/A

Table 8
Distribution of participants that progress to dementia in ACS a year later

	MCI			Clusters		
	a	ma	na	1	2	3
N	22	48	15	57	28	10
Conversion	0	10	0	0	0	10
%	0	**20.83%**	0	0	0	**100%**

a, single domain amnestic MCI; ma, multidomain amnestic MCI; na, non-amnestic MCI.

language impairments to the dysexecutive MCI phenotype that best predicted risks of dementia conversion. The model that significantly accounted for conversion to dementia retained the dysexecutive subtypes classification and Category fluency as best predictors ($F(2,67) = 62.93$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.64$) and excluded the Boston Test and Phonemic Fluency. These results support the notion that the presence of dysexecutive impairments in the maMCI profile increases risk to dementia independently of language impairments.

DISCUSSION

The present study was set out to investigate whether the classical MCI classification and one based on a dysexecutive profile could equally predict risk of developing dementia in the ACS. In line with our hypotheses, we focused on the amnestic MCI phenotype as this is the MCI subtype that has been linked to the highest risk of progression to dementia in the ACS. We found a rate of conversion to dementia of 10.64% in our MCI patients, which is consistent with previous studies [6, 59]. Our results confirm that maMCI is the classical MCI group which is more likely to progress to dementia in the ACS a year later [4, 11], since there were neither single domain amnestic MCI nor non-amnestic MCI patients that progressed to dementia (Table 8). Therefore, maMCI was the MCI group with the highest rate of conversion to dementia in the ACS and executive functions was the cognitive domain that added most to the neuropsychological phenotype of this MCI group [9, 25]. Therefore, we examined executive functions as a possible predictor of MCI to dementia progression in

Table 9
Baseline assessment of executive functions of converter and stable MCI

	Converter N = 10 M (SD)	Stable N = 62 M (SD)	t	Sig.	Effect size (Cohen-d)
Age	77.80 (5.92)	74.47 (6.30)	–1.561		0.545
Education	7.10 (3.28)	8.62 (5.11)	.905		–0.354
GDS	2.00 (1.63)	2.07 (1.84)	.108		–0.04
NPI-Q	1.60 (1.58)	1.08 (1.70)	–0.90		0.32
Lawton & Brody	6.70 (1.06)	7.72 (0.72)	2.926	*	–1.126
CDR	0.50 (0.00)	0.40 (0.20)	–3.848	***	0.707
CDR boxes	11.70 (1.34)	8.54 (2.50)	–5.870	***	1.576
MMSE	25.30 (3.40)	27.33 (2.50)	2.256	*	–0.68
TAVEC STM	2.00 (2.67)	6.83 (3.43)	4.237	***	–1.571
TAVEC LTM	2.90 (2.73)	7.37 (3.18)	4.182	***	–1.508
Rey Copy	27.60 (9.46)	30.68 (5.95)	1.384		–0.39
Rey STM	4.20 (3.82)	12.21 (7.19)	3.426	**	–1.391
Rey LTM	3.80 (2.71)	11.76 (6.78)	6.498	***	–1.542
Boston	7.40 (2.37)	10.03 (2.44)	3.170	**	–1.093
TMTBA	440.60 (134.60)	159.50 (116.11)	–6.932	***	2.236
FAS Phonetics	6.57 (3.52)	9.94 (3.71)	2.676	*	–0.932
FAS Categories	9.48 (2.58)	13.06 (2.60)	4.042	***	–1.382
Stroop	49.60 (8.30)	49.44 (13.42)	–.036		0.014
Zoo	(–)0.80 (0.79)	0.82 (1.36)	3.646	**	–1.457
Similarities	11.00 (3.43)	14.52 (4.92)	2.167	*	–0.83
Reverse Digits	3.80 (1.03)	4.67 (1.61)	1.639		–0.644
Arithmetics	7.10 (1.85)	9.12 (3.44)	1.803		–0.731
Letters & Numbers	4.00 (2.36)	6.27 (3.04)	2.246	*	–0.834

*$p < 0.05$, **$p < 0.005$, ***$p < 0.001$. GDS, Geriatric Depression Scale; NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory–Questionnaire; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAVEC, Verbal Learning Test España-Complutense; Rey, Rey Osterrieth Complex Figure test; STM, short term memory; LTM, long term memory; Boston, Boston Naming Test; TMTBA, Trail-Making Test B/A.

Table 10
Simple (top-row) and stepwise (bottom row) linear regression models including executive function components

	F	Sig.	R2
TMTB-A	48.052	0.000	0.414
TMTB-A + Fluency Semantic Categories	27.489	0.000	0.451

TMTB-A, Trail-Making Test B/A.

Table 11
Simple (top-row) and stepwise (bottom row) linear regression models including classical (memory-based) MCI and dysexecutive MCI

	F	Sig.	R2
Classical MCI	0.082	0.776	0.001
Dysexecutive MCI	41.917	0.000	0.381
Classical MCI + MMSE	5.090	0.955	0,070
Dysexecutive MCI + MMSE	116.251	0.000	0.631

MMSE, Mini-Mental State Examination.

Table 12
Stepwise (bottom row) linear regression model including dysexecutive MCI classification and category fluency test

	F	Sig.	R2
Dysexecutive MCI	116.251	0.000	0.631
Dysexecutive MCI + Category Fluency	62.934	0.000	0.653

ACS. To this aim, we needed a MCI classification which was not solely based on memory impairments but would consider executive functions (dysexecutive MCI), as other researcher groups have previously done [2, 5, 21–23]. We found that dysexecutive MCI classification significantly predicted the probability of developing dementia in the ACS a year later. This result is consistent with those that previously pointed to executive functions as the cognitive domain more reliably linked to dementia in ACS in MCI patients [9, 10, 19, 20, 23, 51]. In addition, traditional memory-based MCI classification did not significantly predict MCI to dementia progression in ACS. This finding is consistent with other studies that suggested that memory-based classifications may not provide the best framework to identify and predict dementia in the symptomatic stages of the ACS [8, 12]. Our results show that dysexecutive MCI classification is more accurate than memory-based classification to predict MCI to dementia conversion in ACS. Of note, we observed that the dysexecutive MCI classification predicted 63% of the variance of the conversion,

even when controlling for severity of the disease at baseline. Thus, the predictive value of executive functions cannot be attributed to disease severity as it has been often claimed for maMCI [2, 4, 9, 11]. Furthermore, as we did not find significant neuropsychiatric disturbances in our MCI groups, we feel confident to suggest that executive functions' deficits are a key feature of the MCI phenotype linked to risk to progression to dementia in the ACS.

Moreover, we showed that switching and categories verbal fluency are the executive function components that better predict MCI to dementia conversion in the ACS a year later (Table 10). These findings are consistent with those from other authors [50–57] who supported that category generation should be included in cognitive composites to predict cognitive decline. However, a failure in category verbal fluency may be indicative of language impairment [55]. Our results have shown that it is the executive component which is impaired in fluency tasks insofar as naming and phonemic fluency were excluded as predictors of MCI to dementia progression from a regression model (Table 12). This result reinforces the idea that executive functions play a key role in pathological aging and that they could be an early predictor of dementia in ACS. Our recommendation is that to better identify MCI profiles which hold predictive value for conversion to dementia in ACS, assessment of categories generation, switching, and planning abilities must be carried out.

As MCI converters showed a phenotype that combined dysexecutive and amnestic features, corroborating the presence of the latter would remain an essential aim of the assessment. As was suggested by other authors [5, 9, 12, 14, 19, 20], a combination of memory and executive function tests enables researchers to detect severity of MCI and to predict if the person will suffer dementia related with ACS. Our findings further support this proposal and suggest that dysexecutive abilities contribute significantly to the risk profile of MCI patients.

Since executive functioning is essential to maintain independence in daily living tasks [5, 10, 13, 23, 24], we expected impairments when analyzing IADL in clusters. As we have shown, cluster 3 is the one which is closer to dementia in ACS and with worse executive functions' performance. Moreover, cluster 3 showed the worst performance in IADL tests, such as Lawton & Brody or CDR Sum of boxes (Table 6). These results taken together reinforce the idea that impairment in executive function's tasks is directly related with a loss of autonomy in IADL. It is worth noting that dysexecutive impairments impacted on IADL and that IADL impairments are a key criterion to ascertain conversion from MCI to dementia in ACS. However, in our sample such association was independent of the MCI severity, indicating that outcomes from cognitive screening tools assessing severity of cognitive decline may not suffice to detect risk profiles. A more detailed neuropsychological assessment of executive and memory functions will be necessary to identify who may more likely progress to the dementia stages regardless of the severity of their cognitive impairments.

Finally, some limitations of the current study are worth noting. The non-amnestic MCI sample was not large enough to enable an exhaustive analysis of each subtype based on the traditional classification. This sample size limitation also precluded the possibility of investigating phenotypes linked to non-AD or atypical AD variants. Furthermore, as our main objective was to identify predictors of risk of conversion to dementia seemingly of the Alzheimer's type, the amnestic subtype was more relevant to such an aim. Future research could adopt the phenotyping model proposed here to evaluate clinical trajectories of non-amnestic MCI groups.

Conclusions

This study contributes novel evidence on the role of a dysexecutive MCI to predict risk of progression to dementia among MCI patients. We have demonstrated that such a classification holds higher accuracy to predict dementia a year later than the traditional MCI classification. Worse performance on executive function tasks in maMCI seems to indicate a higher risk of conversion to dementia in the ACS. Executive functions, especially switching and category generation, must be evaluated when looking for risk of dementia in MCI patients.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by funding from *Programa Operativo de Empleo Juvenil de la Consejería de Educación, Juventud y Deporte de la Comunidad de Madrid*, and *Iniciativa de Empleo Juvenil (YEI) del Fondo Social Europeo.* MAP work was supported by *Alzheimer's Society* through the grants AS-R42303 and AS-SF-14-008 awarded in collaboration with SFG.

Authors' disclosures available online (https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/20-0586r1).

REFERENCES

[1] Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* **256**, 183-194.

[2] Aretouli E, Tsilidis KK, Brandt J (2013) Four-year outcome of mild cognitive impairment: the contribution of executive dysfunction. *Neuropsychology* **27**, 95-106.

[3] Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L (2014) Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med* **275**, 214-228.

[4] Raamana PR, Wen W, Kochan Na, Brodaty H, Sachdev PS, Wang L, Beg MF (2014) The sub-classification of amnestic mild cognitive impairment using MRI-based cortical thickness measures. *Front Neurol* **5**, 76.

[5] Blanco Martín E, Ugarriza Serrano I, Elcoroaristizabal Martín X, Galdos Alcelay L, Molano Salazar A, Bereincua Gandarias R, Inglés Borda S, Uterga Valiente JM, Indakoetxea MB, Moraza Lopez J, Barandiarán M, Fernández-Martínez M (2016) Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: a multicenter study. *BMC Neurol* **16**, 88.

[6] Grande G, Cucumo V, Cova I, Ghretti R, Maggiore L, Lacorte E, Galimberti D, Scarpini E, Clerici F, Vanacore N, Mariani C (2016) Reversible mild cognitive impairment: The role of comorbidities at baseline evaluation. *J Alzheimers Dis* **51**, 57-67.

[7] Manley JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R (2008) Frequency and course of mild cognitive impairment in a multi-ethnic community. *Ann Neurol* **63**, 494-506.

[8] Johnson JK, Gross AL, Pa J, McLaren DG, Park LQ, Manly JJ (2012) Longitudinal change in neuropsychological performance using latent growth models: A study of mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav* **6**, 540-550.

[9] Belleville S, Gauthier S, Lepage É, Kergoat M, Gilbert B (2014) Predicting decline in mild cognitive impairment: A prospective cognitive study. *Neuropsychology* **28**, 643-652.

[10] Hazlett KE, Figueroa CM, Nielson KA (2015) Executive functioning and risk for Alzheimer's disease in the cognitively intact: Family history predicts Wisconsin card sorting test performance. *Neuropsychology* **29**, 582-591.

[11] Toledo JB, Bjerke M, Chen K, Rozycki M, Jack Jr CR, Weiner MW, Arnold SE, Reiman EM, Davatzikos C, Shaw LM, Trojanowski JQ (2015) Memory, executive, and multidomain subtle cognitive impairment: Clinical and biomarker findings. *Neurology* **85**, 144-153.

[12] Wilhalme H, Goukasian N, De Leon F, He A, Hwang KS, Woo E, Elashoff D, Zhou Y, Ringman JM, Apostolova LG (2017) A comparison of theoretical and statistically derived indices for predicting cognitive decline. *Alzheimers Dement* **6**, 171-181.

[13] Dickerson BC, Wolk DA (2011) Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**, 45-51.

[14] Summers MJ, Saunders NLJ (2012) Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology* **26**, 498-508.

[15] Harrington MG, Chiang J, Pogoda JM, Gomez M, Thomas K, Marion SD, Miller KJ, Siddarth P, Yi X, Zhou F, Lee S, Arakaki X, Cowan RP, Tran T, Charleswell C, Ross BD, Fonteh AN (2013) Executive function changes before memory in preclinical Alzheimer's pathology: A prospective, cross-sectional, case control study. *PloS One* **8**, e79378.

[16] Bradfield N, Ellis K, Savage G, Maruff P, Burnham S, Darby D, Lautenschlager NT, Martins RN, Masters CL, Rainey-Smith SR, Robertson J, Rowe C, Woodward M, Ames D (2018) Baseline amnestic severity predicts progression from amnestic mild cognitive impairment to Alzheimer disease dementia at 3 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **32**, 190-196.

[17] Kuzmickienė J, Kaubrys G (2016) Specific features of executive dysfunction in Alzheimer-type mild dementia based on computerized Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) test results. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res* **22**, 3605-3613.

[18] Saunders NLJ, Summers MJ (2011) Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology* **25**, 237-248.

[19] Clark LR, Schiehser DM, Weissberger GH, Salmon DP, Delis DC, Bondi MW (2012) Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *J Int Neuropsychol Soc* **18**, 118-127.

[20] Kirova A, Bays RB, Lagalwar S (2015) Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* **2015**, 748212.

[21] Mez J, Cosentino S, Brickman AM, Huey ED, Manly JJ, Mayeux R (2013) Faster cognitive and functional decline in dysexecutive versus amnestic Alzheimer's subgroups: A longitudinal analysis of the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database. *PloS One* **8**, e65246.

[22] Reinvang I, Grambaite R, Espeseth T (2012) Executive dysfunction in MCI: Subtype or early symptom. *Int J Alzheimers Dis* **2012**, 936272.

[23] Marshall GA, Rentz DM, Frey MT, Locascio JJ, Johnson KA, Sperling RA (2011) Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 300-308.

[24] Snyder HR, Miyake A, Hankin BL (2015) Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: Bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Front Psychol* **6**, 1-24.

[25] Cespón J, Galdo-Álvarez S, Díaz F (2015) Inhibition deficit in the spatial tendency of the response in multiple-domain amnestic mild cognitive impairment. An event-related potential study. *Front Aging Neurosci* **7**, 68.

[26] Oltra-Cucarella J, Ferrer-Cascales R, Alegret M, Gasparini R, Díaz-Oritz L, Ríos R, Martínez-Nogueras AL, Onandia I, Pérez-Vicente JA, Cabello-Rodríguez L, Sánchez-SanSegundo M (2018) Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological mild cognitive impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Am Psychol Assoc* **33**, 1007-1021.

[27] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavedo E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack Jr CR (2016) Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* **12**, 292-323.

[28] Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B (2016) A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* **87**, 539-547.

[29] Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R (2018) NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **14**, 535.

[30] Parra MA, Butler S, McGeown WJ, Brown LA, Robertson DJ (2019) Globalising strategies to meet global challenges: The case of ageing and dementia. *J Glob Health* **9**, 020310.

[31] Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D (2009) Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* **73**, 1738-1745.

[32] Stephan BCM, Minett T, Pagett E, Siervo M, Brayne C, McKeith IG (2013) Diagnosing mild cognitive impairment (MCI) in clinical trials: A systematic review. *BMJ Open* **3**, e001909.

[33] Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR (2006) The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* **21**, 1078-1085.

[34] Lawton M, Brody E (1969) Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, **9**, 179-186.

[35] Benedet MJ, Alejandre MA (1998) *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*. Publicaciones de Psicología Aplicada, 261, Madrid.

[36] Osterrieth PA (1944) Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire [The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol* **30**, 286-356.

[37] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140**, 566-572.

[38] Yesevage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO (1982) Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* **17**, 37-49.

[39] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, Decarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Grafe C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256**, 240-246.

[40] Farias S, Mungas D, Harvey D, Simmons A, Reed B, Decarli C (2011) The measurement of everyday cognition: Development and validation of a short form of the everyday cognition scales. *Alzheimers Dement* **7**, 593-601.

[41] Blessed G, Tomlinson BE, Roth M (1968) The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* **114**, 797-811.

[42] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg Thomson S, Carusi DA, Gambein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.

[43] Goodglass H, Kaplan E, Barresi B (2001) *The assessment of aphasia and related disorders* (3rd ed.), Pro-ED, Austin, TX.

[44] Wechsler D (2012) *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual técnico y de interpretación*, NCS Pearson, Madrid, Inc. Edición original, 2008.

[45] Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* **18**, 643-662.

[46] Reitan RM, Wolfson D (1993) *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation* (2nd ed.), Neuropsychology Press, Tucson.

[47] Sumerall SW, Timmons PL, James AL, Ewing MJ, Oehlert ME (1997) Expanded norms for the Controlled Oral Word Association Test. *J Clin Psychol* **53**, 517-521.

[48] Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ (1996) *The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome,* Thames Valley Company, Bury St Edmunds.

[49] Lezak MD (1982) The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol* **17**, 281-297.

[50] Goldberg E (2009) *El cerebro ejecutivo, lóbulos frontales y mente civilizada*, Crítica, Barcelona.

[51] Papp KV, Rentz DM, Orlovsky I, Sperling RA, Mormino EC (2017) Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACC5. *Alzheimers Dement (N Y)* **3**, 668-677.

[52] Peter J, Kaiser J, Landerer V, Köstering L, Kaller CP, Heimbach B, Hüll M, Bormann T, Klöppel S (2016) Category and design fluency in mild cognitive impairment: Performance, strategy use, and neural correlates. *Neuropsychologia* **93**, 21-29.

[53] Giacominelli C, Bertolucci PH, Ferreira FP (2017) Verbal fluency fruits as a predictor of Alzheimer's disease progression in Brazilian Portuguese speakers. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* **7**, 382.

[54] Mirandez RM, Aprahamian I, Talib LL, Forlenza OV, Radanovic M (2017) Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* **26**, 949-958.

[55] Alegret M, Peretó M, Pérez A, Valero S, Espinosa A, Ortega E, Hernández I, Mauleón A, Rosende-Roca M, Vargas L, Rodríguez-Gómez O, Abdelnour C, Berthier ML, Bak TH, Ruíz A, Tárraga L, Boada M (2018) The role of verb fluency in the detection of early cognitive impairment in Alzheimer´s disease. *J Alzheimers Dis* **62**, 611-619.

[56] García-Herranz S, Díaz-Mardomingo MC, Venero C, Peraita H (2019) Accuracy of verbal fluency tests in the discrimination of mild cognitive impairment and probable Alzheimer´s disease in older Spanish monolingual individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* **10**, 1-15.

[57] Quaranta D, Piccininni C, Caprara A, Malandrino A, Gainotti G, Marra C (2019) Semantic relations in a Categorical Verbal Fluency Test: An exploratory investigation in mild cognitive impairment. *Front Psychol* **10**, 2797.

[58] Putcha D, Dickerson BC, Brickhouse M, Johnson KA, Sperling R, Papp KV (2020) Word retrieval across the biomarker-confirmed Alzheimer´s disease syndromic spectrum. *Neuropsychologia* **140**, 107391.

[59] Manly JJ, Tang M, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeus R (2008) Frecuency and course of mild cognitive impairment in a multi-ethnic community. *Ann Neurol* **63**, 494-506.