



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**CARACTERIZACIÓN DE LAS INTRUSIONES Y PERSEVERACIONES EN LA EVALUACIÓN
NEUROPSICOLÓGICA DEL ADULTO MAYOR**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
MARÍA FERNANDA GÓMEZ TELLO

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

REVISOR:
DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DRA. MARÍA DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MTRA. IRMA ZALDÍVAR MARTÍNEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

MTRA. MIREYA ALEJANDRA CHÁVEZ OLIVEROS
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MVS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, OCTUBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la UNAM, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico brindado.

Al Dr. Ángel Daniel Santana Vargas por su apoyo, paciencia, guía y ayuda desinteresada. Por haberme brindado su confianza y todas las facilidades para el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Leonor Zapata del servicio de Geriátría del Hospital General de México, así como a la Clínica de Sueño del Hospital.

A la Dra. Maura Jazmín Ramírez por su insistencia, paciencia y apoyo para poder concluir con el proceso, así como por su guía para la realización del presente escrito.

A la Dra. Itzel Galán que además de ser un gran ejemplo profesional, por su dedicación a sus alumnos y pacientes, me permitió conocer un lado más personal. Gracias “Miss” por las palabras de aliento, por la amistad y risas compartidas.

Agradezco al comité, a la Dra. María Dolores Rodríguez Ortiz, la Mtra. Irma Zaldívar Martínez y la Mtra. Mireya Alejandra Chávez Oliveros por su tiempo y dedicación para la revisión de este escrito.

Al “Club de malas personas”, Marlene, Helena y Flor, al final del camino agradezco a lo vivido dentro de la maestría que nos permitió consolidar una amistad más allá de todo. Gracias por estar en los momentos de estrés y frustración, pero sobre todo por compartir los de alegría.

A mi familia, a mis padres, a Blanca, por tratar de entender y respetar lo complicado del proceso, y por apoyarme a lo largo del camino.

A mi nueva familia. Gracias Oscar por alentarme, por apoyarme en tantas y tantas cosas que han pasado en este tiempo juntos.

A Mariana, por acompañarme en mis múltiples noches de desvelo, por ampliarme la visión hacia un lado más amable. A Gaby y Paloma por estar.

CARACTERIZACIÓN DE LAS INTRUSIONES Y PERSEVERACIONES EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL ADULTO MAYOR

Contenido

Resumen	... 7
Introducción	... 8
CAPITULO 1: MARCO TEÓRICO	... 10
1.1 Envejecimiento	... 10
1.1.1 Definición	... 10
1.1.2 Epidemiología	... 10
1.1.3 Cambios cognitivos en el envejecimiento	... 11
1.2 Deterioro Cognitivo Leve y Demencia	... 16
1.2.1 Definición	... 16
1.2.2 Epidemiología	... 17
1.2.3 Diagnóstico	... 18
1.2.4 Subtipos de mayor prevalencia	... 21
1.2.5 Tratamiento	... 33
1.3 Evaluación Neuropsicológica en las Demencias y DCL	... 35
1.3.1 Perfiles cognitivos	... 37
1.3.2 Evaluación Neuropsicológica Cualitativa	... 40
1.3.2.1.1 Perseveración	... 42
1.3.2.1.2 Intrusión	... 49

CAPITULO 2: MÉTODO	... 55
2.1 Justificación	... 55
2.2 Objetivos	... 56
2.3 Hipótesis	... 57
2.4 Diseño y Tipo de Investigación	... 57
2.5 Muestra	... 58
2.6 Instrumentos	... 59
2.7 Procedimiento	... 61
2.8 Variables	... 61
2.9 Análisis de los Datos	... 65
CAPITULO 3: RESULTADOS	... 66
3.1 Variables Cuantitativas	... 67
3.2 Variables Cualitativas	... 80
3.3 Relación entre las variables	... 91
CAPITULO 4: DISCUSIÓN	... 95
4.1 Análisis Cuantitativo	... 95
4.2 Análisis Cualitativo	... 99
CAPITULO 5: CONCLUSIÓN	... 108
5.1 Conclusiones	... 108
5.2 Limitaciones y sugerencias para estudios futuros	... 109

REFERENCIAS

... 111

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Leve	...19
Tabla 2. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor/ Demencia según el DSM-V y la CIE-10	...20
Tabla 3. Subtipos de Demencia	...27
Tabla 4. Fisiopatología de las Demencias más prevalentes	...28
Tabla 5. Criterios diagnósticos del DSM-V para las demencias de mayor prevalencia	...30
Tabla 6. Patrones de déficit cognitivo en el DCL	...37
Tabla 7. Patrones de déficit cognitivo en la demencia	...38
Tabla 8. Características generales de los grupos	...66
Tabla 9. Distribución porcentual por dominio cognitivo	...67
Tabla 10. Media de rendimiento cognitivo por grupo diagnóstico	...73
Tabla 11. Intrusiones	...83
Tabla 12. Perseveraciones	...85
Tabla 13. Intrusiones y Perseveraciones Totales	...90
Tabla 14. Análisis Factorial. Variables cualitativas y su carga dentro de los factores	...92
Tabla 15. Análisis Factorial. Variables cualitativas significativas y su carga dentro de los factores	...92
Tabla 16. Correlaciones entre variables cualitativas y dominios cognitivos	...93
Tabla 17. Análisis de Clúster entre Variables cuantitativas y cualitativas	...94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo diagnóstico para el DCL	...22
Figura 2: Predicción de conversión de acuerdo a la etiología del DCL	...23
Figura 3: Representación del Modelo de Biomarcadores para EA	...25
Figura 4: Conversión tipo Alzheimer en pacientes con MCI progresivo	...26
Figura 5. Perfil general de rendimiento cognitivo de los participantes	...72
Figura 6: Media del puntaje total del Neuropsi-Breve según grupo diagnóstico y nivel de escolaridad	...75
Figura 7: Histograma de los subtests estadísticamente significativos por grupo diagnóstico	...76
Figura 8: Histograma de los subtests estadísticamente significativos por escolaridad.	...78
Figura 9. Porcentaje de intrusiones totales por grupo diagnóstico	...81
Figura 10. Porcentaje de perseveraciones totales por grupo diagnóstico	...82
Figura 11: Histogramas por subtest de las variables cualitativas estadísticamente significativas	...87
Figura 12: Histogramas por subtest de las variables cualitativas estadísticamente significativas por nivel de escolaridad	...88
Figura 13: Histogramas por subtipo de intrusiones estadísticamente significativas.	...89

RESUMEN

Introducción: Ante el envejecimiento poblacional y consecuente incremento en la demanda de atención de padecimientos asociados, como son el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la Demencia, existe la necesidad de una detección y diagnóstico temprano a fin de reducir los costes que conllevan. El objetivo de la investigación fue el describir las intrusiones y perseveraciones durante la evaluación neuropsicológica del adulto mayor, como variables complementarias a la evaluación típicamente cuantitativa que se da en la práctica clínica y los primeros niveles de atención, así como su posible utilidad diagnóstica en la diferenciación entre sujetos normales y aquellos con DCL o Demencia.

Método: Investigación de tipo descriptivo y correlacional, en un diseño transversal de medición única. La muestra estuvo conformada por 66 sujetos de entre 57 y 91 años, pertenecientes a tres grupos cognitivos: Normal, DCL y Demencia, a quienes se les aplicó una batería neuropsicológica cuya prueba eje fue el Neuropsi Breve. Se realizó un análisis de los subtipos de intrusiones (conceptual, perceptual, recurrente, no relacionada y asociación libre) y perseveraciones (stuck in set, recurrente y continua) durante la aplicación del Neuropsi.

Resultados: Se identificó una mayor frecuencia de intrusiones (78%) respecto de las perseveraciones (28%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las intrusiones conceptuales totales e intrusiones totales. En el análisis por tareas, las intrusiones conceptuales de las tareas de: detección visual, fluidez fonológica y evocación con claves, así como las intrusiones no relacionadas en la tarea de detección visual y las perseveraciones recurrentes en la tarea de fluidez semántica resultaron significativas. Adicionalmente, el análisis factorial y de clúster realizado, mostró que más allá del subtipo de intrusión o perseveración, es la tarea y modalidad de esta la que juega un papel predominante en la agrupación de las variables. La correlación entre las variables cualitativas y los dominios evaluados en el Neuropsi Breve arrojaron en su mayoría ausencia de correlación y cuando ésta existía fue de carácter inverso y débil.

Conclusiones: Se encontró un mayor número y prevalencia de intrusiones respecto de las perseveraciones en todos los grupos. Los mecanismos cognitivos subyacentes a las variables cualitativas no se encuentran claramente representados dentro de la evaluación cuantitativa tradicional.

Palabras Clave: Evaluación neuropsicológica, adulto mayor, envejecimiento, deterioro cognitivo leve, demencia, intrusión, perseveración.

INTRODUCCIÓN

Las demencias constituyen un problema de salud pública a nivel mundial. Un abordaje para acercarse al impacto de la demencia es la Carga Global de Enfermedad, GDB (Global Burden of Disease), la cual compara la demencia con otras condiciones de salud. La demencia se encuentra entre las diez condiciones de mayor carga para las personas mayores y su impacto viene principalmente de los años vividos con discapacidad; cuidadores informales en casa dedicaron alrededor de seis horas al día al apoyo en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) de personas con demencia (ADI, 2018). En 2016 a nivel global la demencia fue la quinta causa de muerte y la segunda para personas mayores de 70 años después de la enfermedad isquémica del corazón (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019).

En términos de coste económico, en el Reino Unido se estimó un costo de 23 billones de libras en 2008, la cual era equivalente a los costos del cáncer, enfermedad cardíaca y del accidente cerebrovascular. En los Estados Unidos, el estudio ADAMS reportó en 2010 un rango de gasto de \$159USD a \$215USD billones al año. Durante este mismo año, a nivel mundial se estimó un costo de \$604 billones de USD, gasto que para el 2015 se incrementó a \$818 billones de USD, estimándose que para el 2018 sería superior a un trillón de \$USD. Aunque la mayoría de las personas con demencia vive en países de ingresos bajos o medios, poco más del 80% de los costos reportados fueron de países de ingreso alto, de ahí que existe una importante laguna del costo real (ADI, 2015, 2016, 2018).

Todo lo anterior, ha hecho que las demencias adquieran un papel protagónico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2015, señala entre sus prioridades respecto a las demencias las siguientes: (a) el identificar la práctica clínica que promueva un diagnóstico oportuno y preciso; (b) el desarrollar y validar biomarcadores, tanto biológicos como genéticos, conductuales y cognitivos para las enfermedades neurodegenerativas causantes de demencia; (c) identificación de semejanzas y diferencias entre los subtipos de demencias y evaluar la progresión desde etapas pre-sintomáticas hasta las fases finales de la enfermedad; (d) explorar abordajes de prevención, además de prácticas clínicas orientadas a estandarizar las intervenciones y modelos de cuidado existentes (ADI, 2015). Recientemente, la OMS publicó también un plan de acción global que destaca el considerar la demencia como una prioridad en la salud pública, buscando reducir el riesgo y contar con mejores sistemas de diagnóstico, tratamiento, cuidado y apoyo tanto para pacientes como cuidadores (WHO, 2018).

El presente trabajo está dirigido a la descripción de las intrusiones y perseveraciones durante la evaluación neuropsicológica como variables complementarias a la evaluación cognitiva bajo un método cuantitativo “tradicional” y su posible utilidad diagnóstica en la diferenciación entre sujetos normales y aquellos con Deterioro Cognitivo Leve o Demencia.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1 ENVEJECIMIENTO

1.1.1 Definición

El envejecimiento es un proceso natural, gradual, continuo e irreversible de cambios a nivel biológico, psicológico y social que se dan a lo largo del tiempo. Dichos cambios están influenciados por la historia, cultura y condiciones socioeconómicas (Inmujeres, 2015).

1.1.2 Epidemiología

A nivel mundial existe una transición demográfica resultado de un importante descenso de la mortalidad y de la natalidad. La proporción de adultos mayores crece con rapidez, mientras que en el 2015 había 901 millones de personas adultas mayores, se estima que para el 2050 se incremente a 2000 millones de personas en este rango de edad. En México, según censos poblacionales, en el 2015 había 12 millones de personas mayores de 60 años, cifra que se espera aumente a 22 millones en el 2030 y a 40 millones en 2050 (ANMM, 2017).

Un factor determinante en el incremento de este grupo poblacional es la esperanza de vida, la cual tan solo en nuestro país se duplicó entre los años 1930 y 2014, llegando a los 77.5

años en las mujeres y a los 72.1 años en hombres. Se prevé para el 2050 alcance los 81.6 y 79.4 años, respectivamente (CONAPO, Proyecciones de la Población 2010-2050 en Inmujeres, 2015).

1.1.3 Cambios Cognitivos en el Envejecimiento

Biológicamente, existen varias teorías, ya sea desde una perspectiva evolutiva, molecular, celular o sistémica. De manera general el envejecimiento se ha asociado con la acumulación de daños celulares y moleculares que merman las reservas fisiológicas, originando cambios en la movilidad (asociados al deterioro de la fuerza y función músculo esquelética), disminución visual y auditiva, mayor vulnerabilidad inmunológica, etc. A la par de los cambios biológicos se dan también cambios psicológicos y sociales, los cuales tienen que ver por ejemplo con modificaciones en los roles, tanto a nivel familiar como social. Todos estos cambios ocurren con una gran variabilidad entre los individuos, de ahí que la OMS, en su informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, afirma que un desafío importante en la vejez es precisamente la diversidad que existe en los estados de salud y funcionales, señalando que el abordaje más acertado es ver a las necesidades de las personas mayores desde un espectro de grados de funcionamiento (OMS, 2015).

Esta variabilidad funcional también es observada a nivel cognitivo, en donde la severidad y generalización de las afectaciones diferencian entre el envejecimiento normal y patológico. Como parte del envejecimiento y cambios propios de la edad, se ha descrito disminución en la velocidad de procesamiento, una menor capacidad para realizar tareas complejas, así como

para aquellas que requieren de atención dividida o constantes cambios en el foco atencional, además de un declive en habilidades visoespaciales y de funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo, control inhibitorio, planeación y flexibilidad). En relación a la memoria, se considera que las fallas comúnmente observadas en esta población se relacionan más bien con dificultades en el acceso, más que a un déficit mnésico en sí mismo; se reporta también un descenso en la memoria episódica; no obstante, las dificultades se presentan particularmente cuando se requiere de una serie de procesos autoiniciados. En contra parte, el sostenimiento atencional, la memoria semántica y procedimental suele mantenerse sin cambios significativos en el envejecimiento, lo mismo que el lenguaje, comprensión y capacidad lectora (Ballesteros, Mayas & Reales, 2013; Drag & Bieliauskas, 2010; OMS, 2015; Reuter-Lorenz, Festini & Jantz, 2016; Villa, 2011).

A continuación, se describen brevemente las principales teorías del envejecimiento que tratan de explicar los cambios observados en la cognición; no obstante, a la fecha no existe ninguna que lo aborde en su totalidad, por lo que más bien se consideran teorías complementarias (Drag & Bieliauskas, 2010; Reuter-Lorenz, et al. 2016; Villa, 2011):

- Hipótesis dopaminérgica: se señala una desregulación en múltiples áreas incluyendo el estriado y la corteza frontal. Las fluctuaciones dopaminérgicas pueden afectar considerablemente la cognición (funcionamiento ejecutivo, habilidades visoespaciales, razonamiento, memoria episódica), así como la motivación y modulación del estado de ánimo.
- Hipótesis frontal: postula que este lóbulo es particularmente sensible al envejecimiento. Inicialmente se fundamentó en estudios que comparaban el perfil cognitivo del adulto

mayor con estudios de lesiones en diferentes zonas cerebrales. Hoy día existen múltiples estudios de neuroimagen que son consistentes con este hallazgo, reportando afectación tanto en sustancia gris, como en sustancia blanca (menor integridad de las fibras).

- Hipótesis de control inhibitorio: sugiere una reducción en la eficiencia de este proceso, y por tanto en la habilidad para suprimir estímulos e información irrelevante, o bien información que ya no resulta relevante. Esta teoría fue planteada por Hasher & Zacks (1988, 1991) en términos de memoria de trabajo, enfatizando que el déficit inhibitorio observado en la vejez provocaba dificultades para: (a) prevenir que información irrelevante entrara en la memoria de trabajo, (b) eliminar información que ya no es relevante para la memoria de trabajo, y (c) restringir el que información preponderante domine la memoria de trabajo.
- Hipótesis de velocidad de procesamiento: sugiere una reducción en la velocidad en la que se procesa la información. Se describen dos mecanismos: (1) el periodo de tiempo es insuficiente para realizar eficientemente el proceso, (2) existe una pérdida de información (previamente procesada) para el momento en el que es requerida para culminar el proceso.
- Hipótesis de déficit en el mantenimiento de objetivos: propone que en la vejez existe un descenso en la habilidad para mantener activamente representaciones de metas y objetivos en la memoria de trabajo.
- Hipótesis de déficit en la producción: se fundamenta en la propuesta hecha por Craik y Byrd (1982), en el que los adultos mayores tienen problemas para realizar de manera

autoiniciada un procesamiento que les requiere de esfuerzo. Se piensa que dicho déficit se relaciona con una disminución en los recursos cognitivos y neurales.

El envejecimiento normal es acompañado de cambios fisiológicos en el cerebro, tanto a nivel estructural como funcional. En el primer caso, estudios de neuroimagen empleando tensor de difusión reportan que los mayores cambios en la integridad de las fibras se dan en zonas anteriores; estudios volumétricos van en la misma línea al señalar una mayor pérdida de sustancia gris en regiones frontales, particularmente de la corteza prefrontal, aunque también se observa una reducción en el hipocampo, cerebelo y caudado. (Drag & Bieliauskas, 2010; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005; Reuter-Lorenz, et al. 2016). El hipocampo es una zona de interés al estudiar el envejecimiento, debido a su relación con patologías como la Enfermedad de Alzheimer (EA), y aunque existe una atrofia que acompaña a la edad, esta es menor a la observada en la EA (Drag & Bieliauskas, 2010; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005). Se ha descrito también una expansión de los ventrículos, la cual se incrementa considerablemente a partir de los 70 años. A nivel cerebrovascular, se reporta una reducción en el flujo sanguíneo en reposo, cambios en la tasa metabólica de consumo de oxígeno y en la reactividad vascular (Drag & Bieliauskas, 2010). Adicionalmente, se observa un declive en los sistemas colinérgico y dopaminérgico (Reuter-Lorenz & Lustig, 2005; Park & Reuter-Lorenz, 2009).

Funcionalmente, un hallazgo de interés es la disminución en la lateralización de las funciones; estudios de imagen arrojan que adultos mayores tienden a mostrar una mayor activación prefrontal bilateral en comparación con adultos jóvenes para la resolución de la

misma tarea. Esta reducción en la asimetría hemisférica prefrontal fue observada tanto en tareas motoras simples, como en tareas de recuperación y de memoria de trabajo. Otro hallazgo es la reducción de la actividad occipito-temporal junto con un incremento de la actividad frontal. Estos cambios en los patrones de activación han sido postulados desde una teoría de compensación funcional, en la que se reclutan regiones alternas para contrarrestar el declive neurocognitivo. La teoría del andamiaje del envejecimiento y cognición (STAC, por sus siglas en inglés) ha sido de particular interés, por lo que cuenta con un amplio cuerpo de estudios, los cuales confirman este reclutamiento de circuitos adicionales. Se cree que este andamiaje es parte también del proceso de adquisición de una habilidad, la cual, una vez que se aprende requiere de menor esfuerzo, por lo que la red neuronal se modifica y se convierte en una red circunscrita y específica; no obstante, las regiones que permitieron el andamiaje en etapas tempranas se mantienen mínimamente activas como una red secundaria, las cuales podrían volver a activarse al enfrentar un desafío y dar soporte a aquellas redes afectadas por el deterioro en los circuitos neuronales “principales”. Ejemplo de ello sería la mayor activación bilateral y sobreactivación de la corteza prefrontal, esta última considerada como locus primario del andamiaje en el envejecimiento (Drag & Bieliauskas, 2010; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz, et al., 2016; Villa, 2011).

Otro concepto de interés durante esta etapa es la reserva cognitiva, la cual le permite a la persona hacer frente de mejor manera a los cambios cerebrales relacionados con la edad. La reserva cognitiva se ha descrito como la habilidad para optimizar el reclutamiento de redes alternativas, como una forma de plasticidad que protege al individuo de los efectos negativos de la edad. Este factor protector le permite a la persona el contar con mayores recursos para

compensar el déficit, y, por tanto, le toma mas tiempo el alcanzar el umbral crítico donde la dificultad se hace evidente (Drag & Bieliauskas, 2010; Rodríguez & Sánchez, 2004).

1.2 DETERIORO COGNITIVO LEVE Y DEMENCIA

1.2.1 Definición

El **Deterioro Cognitivo Leve** (DCL) se ha definido como un síndrome clínico que consiste en una disminución medible de la memoria y/o más funciones cognoscitivas con el mantenimiento de las actividades de la vida diaria y un funcionamiento cognitivo global preservado (Petersen, 2004, en Clark, et al. 2013). Este término solía ser un constructo empleado por los clínicos para hacer referencia a una fase previa a la demencia. No obstante, hoy día el DCL se ha convertido en un criterio diagnóstico formal al ser incluido en el DSM-V (Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales) bajo el nombre de Trastorno Neurocognitivo Leve, el cual hace referencia a un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos con preservación de la funcionalidad del individuo (APA, 2014).

Por su parte, la **demencia** es definida como un deterioro adquirido, progresivo y persistente de varias funciones cognitivas, de intensidad suficiente para entorpecer la autonomía del paciente en sus actividades cotidianas o interferir en su vida social, laboral o familiar (modificada de Mesulam 2000, en Arango, Guinea & Ardila, 2003). La OMS la define

como un síndrome de naturaleza crónica y progresiva caracterizado por el deterioro de la función cognitiva, entendida como la capacidad para procesar el pensamiento. La demencia afecta la memoria, el pensamiento, orientación, cálculo, lenguaje, aprendizaje y juicio. El deterioro cognitivo suele ser acompañado y en ocasiones precedido por un deterioro en el control emocional, el comportamiento social o la motivación. El DSM-V reclasifica la demencia bajo el nombre de Trastorno Neurocognitivo Mayor con lo cual indica la progresión que en muchas ocasiones existe del DCL a la Demencia.

1.2.2 Epidemiología

Se estima una prevalencia de DCL del 3 al 19% en población adulta mayor, no hospitalizada (Newman, Cummings, Chertkow, Fraser & Bergman, 2014) y hasta un 40% en adultos mayores que se encuentran en programas de memoria (Cambell, Unverzagt, Lamantia, Kahn & Moustani, 2013). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012), reportó que el 11.9% de la población entre 60 y 69 años presenta limitaciones cognitivas, porcentaje que alcanza un 33.5% en personas de 80 años en adelante (Programa Nacional Gerontológico 2016-2018). Un factor que considerar en el cálculo de la prevalencia son los criterios diagnósticos empleados, los instrumentos cognitivos y diversidad de la población (Sosa-Ortiz, et al., 2012) es así como autores como Lopez-Anton y colaboradores (2015) reportan una prevalencia de 3.72% con base en criterios del DSM-V (Tabla 1) y del 7.93% al emplear los criterios diagnósticos de Petersen (Lopez-Anton, et al, 2015).

Respecto de las demencias, se calcula una prevalencia a nivel mundial de aproximadamente 50 millones de personas, prevalencia que se incrementa exponencialmente; la OMS realiza proyecciones que estiman que alcanzará los 82 millones para el 2030, y 152 millones para el 2050 (WHO, 2012, 2018). En México, se considera una prevalencia del 7.4% en población mayor de 65 años. En 2010, había 621,494 personas con demencia (ADI & BUPA, 2013); no obstante, las proyecciones sugieren que para el 2050, se incrementará a 3.5 millones (Gutiérrez-Robledo & Arrieta-Cruz, 2015).

En cuanto a la incidencia, se reporta que 9.9 millones de personas desarrollarán demencia cada año (ADI, 2015; WHO, 2012, 2018), de estos el 18% se da en América, donde se estiman alrededor de 1.7 millones de nuevos casos. En nuestro país se reporta una incidencia de 27.3 por cada 1,000 personas/año (ENASEM en Gutiérrez-Robledo & Arrieta-Cruz, 2015)

1.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de DCL y demencia exige afectación de las funciones mentales superiores, sin embargo, el propio envejecimiento supone cambios en el rendimiento cognitivo. Existe un amplio cuerpo de investigación orientado a discriminar entre el envejecimiento normal y patológico. Para ello, se han desarrollado algoritmos diagnósticos que recomiendan aplicar pruebas de escrutinio para la detección de un deterioro cognoscitivo, aunado a una valoración integral e historia clínica como ejes fundamentales del diagnóstico (Secretaría de Salud, 2012; 2011; 2010).

Es importante tener presente que el diagnóstico de la demencia se realiza por exclusión, por lo que al tamizaje cognitivo y de funcionalidad suele acompañarlo estudios de química sanguínea que incluyan función hepática, renal, perfil tiroideo, vitamina B12, serología de sífilis, entre otros. Lo anterior debido a que la deficiencia de vitamina B12, el hipotiroidismo, alcohol, alteraciones metabólicas, depresión, trastornos del sueño y polifarmacia, son condiciones que cursan con deterioro cognoscitivo; no obstante, todas estas son potencialmente reversibles. Es por tanto, que el diagnóstico es interdisciplinario pues se requiere de una valoración global (Secretaría de Salud, 2012).

Dos de los criterios nosológicos que se emplean con mayor frecuencia para el diagnóstico de DCL o Trastorno Neurocognitivo Leve, son los establecidos por Petersen (1999) y los del manual diagnóstico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-V). La tabla 1 enlista dichos criterios:

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Leve

Petersen Deterioro Cognitivo Leve	DSM-V Trastorno Neurocognitivo Leve
A. Queja subjetiva de declive en la memoria por auto-reporte.	A. Evidencia de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos.
B. Déficit aislado de memoria en pruebas neuropsicológicas (por debajo del límite normal).	B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad e independencia de las actividades cotidianas. (conserva las actividades instrumentales complejas, pero necesita de un mayor esfuerzo o estrategias de compensación o adaptación)
C. Función cognitiva general preservada.	C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional
D. Funcionamiento intacto en escalas instrumentales de la vida diaria (AIVD).	D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental
E. No cumplir los criterios de demencia.	
	*especificar subtipo, basado en etiología médica de una sustancia, así como la presencia o ausencia de alteración del comportamiento y gravedad actual

Respecto a la demencia, la tabla 2 resume los criterios diagnósticos considerados por el DSM-V y la CIE-10:

Tabla 2. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor/ Demencia según el DSM-V y la CIE-10

DSM-V	CIE-10
<p>A. Evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos.</p> <p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (asistencia en actividades instrumentales complejas)</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Declive de la memoria (que suele ser más evidente en el aprendizaje de material nuevo) • Declive de otras funciones cognoscitivas que intervienen en el procesamiento de información. • Estado de alerta (ausencia de obnubilación de la conciencia) • Declive de la capacidad de control emocional y motivación, y cambio del comportamiento social (apatía, irritabilidad, etc.) • Presencia de estos síntomas durante al menos 6 meses.
<p>*especificar subtipo, basado en etiología médica de una sustancia, así como la presencia o ausencia de alteración del comportamiento y gravedad actual</p>	

Como puede observarse una de las diferencias más evidentes en los criterios diagnósticos del CIE-10 y el DSM-V es la presencia de alteraciones mnésicas como condición necesaria, criterio que se encontraba presente en el DSM-IV; sin embargo, esto excluía los procesos en los que la pérdida de memoria no era una manifestación inicial, tal es el caso de la Demencia Fronto-Temporal (DFT) en la que el déficit suele ser más bien ejecutivo, de ahí que los criterios actuales son genéricos respecto al dominio cognitivo, pues la investigación en demencias ha señalado la presencia de distintos perfiles cognitivos.

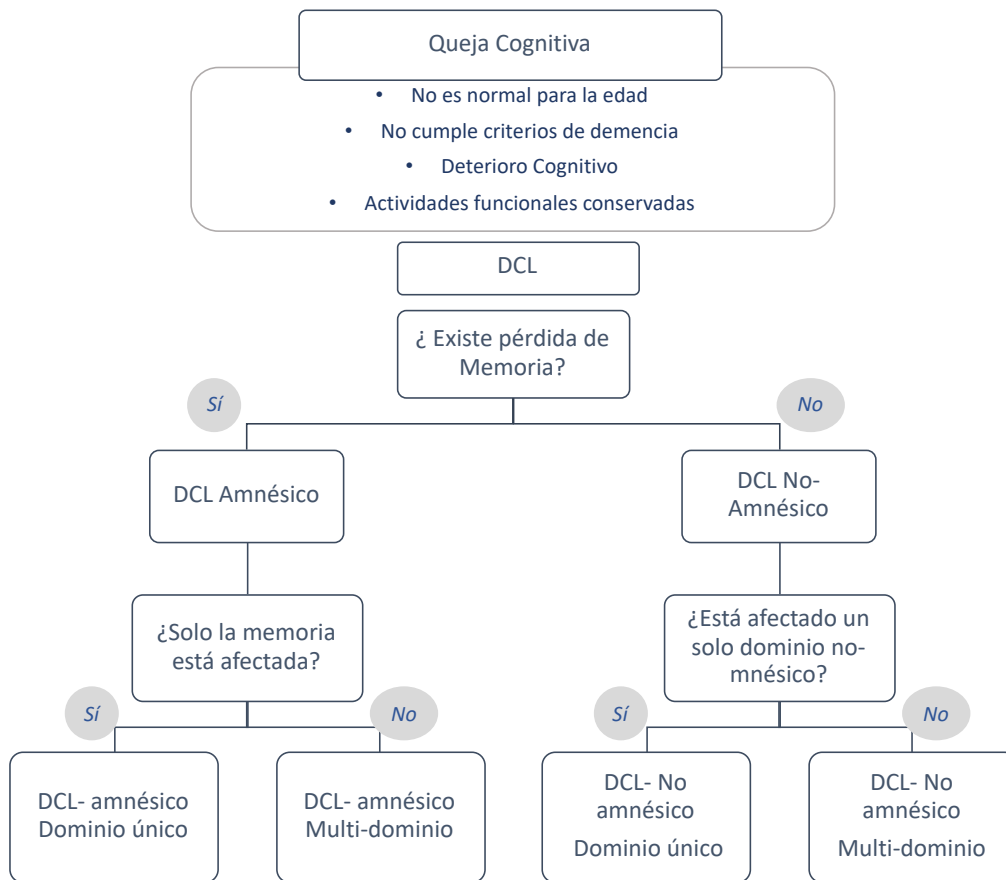
El enfoque actual en el diagnóstico es cubrir las distintas etapas de la enfermedad, desde la fase asintomática hasta la fase más severa de la demencia, buscando anclar el diagnóstico en la presencia de biomarcadores (IWG, 2007, en Dubois et al., 2014; OMS, 2015).

1.2.4 Subtipos

La importancia en la clasificación por subtipos radica particularmente en su valor pronóstico y tratamiento diferencial. La investigación arroja que los distintos subtipos de DCL pueden indicar una mayor probabilidad de progresión a demencia, así como orientar al subtipo de esta (Ver Figura 2). De igual manera, una adecuada diferenciación en la demencia puede significar consideraciones importantes en el tratamiento farmacológico, como el caso de la Demencia Vascular, en la cual el uso de galantamina y memantina es considerado con reserva, ya que no se ha documentado claramente el beneficio en esta patología (Baskys & Hou, 2007; Kavirajan & Schneider, 2007).

Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve

Anteriormente, en el DCL se hacía referencia únicamente al subtipo “amnésico”, pues es en el que las investigaciones de Alzheimer se centraban; no obstante, se ha incluido la presencia de un DCL “multi-dominio” y “no-amnésico” (Petersen, 2004; Rosselli & Ardila, 2010; Secretaria de Salud, 2012). En este sentido, el grupo internacional de trabajo en DCL propone un esquema diagnóstico en el que se decida si el paciente presenta un DCL de tipo amnésico o no-amnésico, para después determinar si la cognición está afectada en un solo dominio o múltiples dominios (Ver Figura 1) (Petersen & Negash, 2008; Rosselli & Ardila, 2010).



DCL= Deterioro cognitivo leve (modificado de Petersen & Negash, 2008)

Figura 1: Algoritmo diagnóstico para el DCL

El DCL amnésico (DCLa) es cuando el sujeto presenta alteraciones de memoria, particularmente episódica, es este subtipo el que parece estar en mayor riesgo de desarrollar EA. Por otra parte, en el DCL multidominio se presenta déficit en diversos dominios cognitivos, este subtipo ha sido mayormente asociado con el desarrollo de Demencia Vascular (DVa). Finalmente, el DCL no-amnésico, hace referencia al déficit en un solo dominio cognitivo, excluyendo la memoria, dicho subtipo se ha relacionado con el desarrollo de Demencia Frontotemporal (DFT) (Mulet, Sánchez-Casas, Arrufat, Figueroa, Labad & Rosich, 2005; Rasquin, Lodder, Visser, Lousberg & Verhey., 2005).

Clasificación Clínica		Subtipos DCL			
		Etiología			
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	Condiciones Médicas
DCL Amnésico	Dominio unico	EA		Depr	
	Multi-domino	EA	DVa	Depr	
DCL No-Amnésico	Dominio unico	DFT			
	Multi-domino	DLB	DVa		

DCL= Deterioro cognitivo leve; EA= Enfermedad de Alzheimer; Depr= depresión; DVa=Demencia Vascular; DFT= Demencia Fronto-temporal; DLB= Demencia Cuerpos de Lewy (Petersen & Negash, 2008)

Figura 2: Predicción de conversión de acuerdo a la etiología del DCL

Una de las preguntas que surgen a partir de la clasificación es si estos subtipos representan síndromes fenotípicos/genotípicos independientes o si constituyen un continuo en el proceso patológico. Lo anterior se mantiene como una interrogante pues los resultados no son consistentes, tal es el caso de Bangen y cols. (2009) quienes señalan que pacientes con DCL mutidominio o mixto, son más propensos al desarrollo de EA, mientras que Libón y colaboradores (2010) afirman que la progresión será de carácter frontal; no obstante, en ninguno de estos estudios existe un seguimiento longitudinal que confirme la evolución.

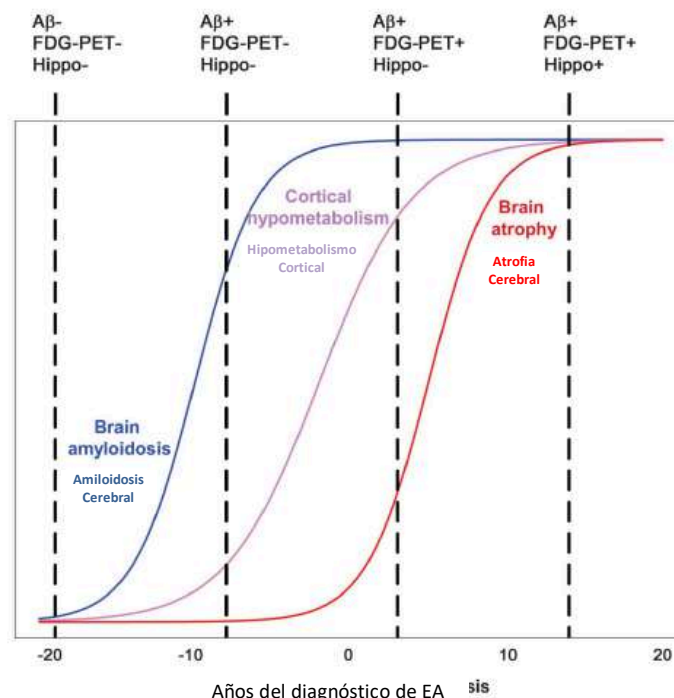
La importancia del DCL se ha centrado en la transición entre una función cognitiva normal y una demencia; si bien el DCL ha sido considerado por muchos la antesala a la demencia, existen muchos casos en que el DCL no progresa. A este respecto, autores como Clark y colaboradores (2013) han planteado que esta diferencia en el pronóstico puede estar relacionada más bien a una mala clasificación; vinculada a la falta de una definición universal y

criterios claramente establecidos para el diagnóstico. Estos autores afirman que aun empleando los mismos criterios diagnósticos, la definición operacional entre los estudios es distinta, ya sea por los puntos de corte empleados (-1.0 DE vs -1.5 DE por debajo de la norma), las mediciones neuropsicológicas, las cuales pueden variar considerablemente en dependencia de la batería empleada y dominio cognitivo evaluado, además de la propia clasificación de los sujetos, ya que mientras para unos estudios el DCL exige la presencia de déficit en dos dominios cognitivos, otros lo hacen con un solo dominio afectado. Dichas diferencias han dificultado el identificar las variables que puedan predecir la progresión con precisión. Aún con estas consideraciones, la Alzheimer Association (2017) informa que existe una tasa de conversión del 38% en un seguimiento a cinco años, mientras que anualmente oscila del 7 al 10%, lo cual se ha relacionado con la comorbilidad de patologías como la depresión, HTA, diabetes, así como la presencia de biomarcadores. Cognitivamente, se postula que presentan mayor riesgo de conversión las personas con DCL de perfil amnésico, así como aquellos con déficit mnésico y ejecutivo (Bondi et al., 2014, Han et al., 2012 y Li & Zhang, 2015).

Respecto del sustrato neurobiológico de las alteraciones cognitivas observadas en esta población, estudios de neuroimagen muestran un daño periventricular en la sustancia blanca el cual es asociado al déficit mnésico y de lenguaje, mientras que un daño más profundo de la materia blanca estaría relacionado al déficit ejecutivo y de velocidad de procesamiento (Delano-Woof, et al; 2009 y Price et al., 2011).

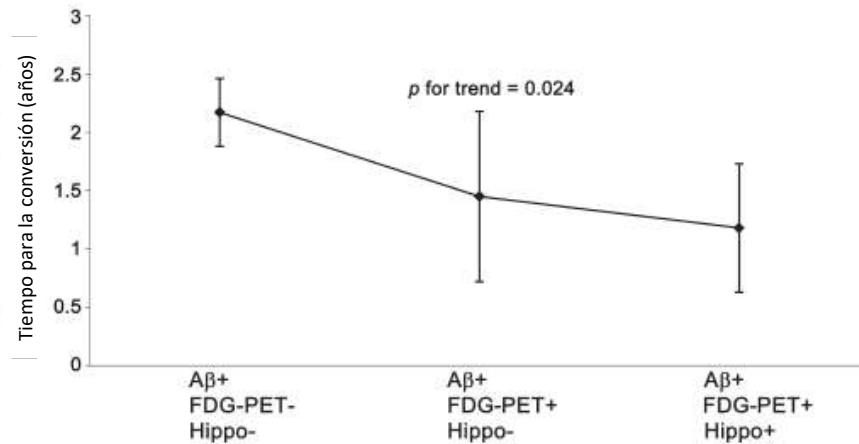
Por otra parte, como se refirió previamente, uno de los objetivos de la OMS es la identificación de biomarcadores que permitan un diagnóstico más temprano. En este sentido,

los más ampliamente descritos son: la concentración de proteína beta amiloide ($A\beta_{42}$), el hipometabolismo cortical y volumen hipocampal. Estudios como el de Prestia y colaboradores (2013), retoman el modelo planteado para Alzheimer, el cual tiene como eje los años respecto del diagnóstico. Según este modelo, en un inicio todos los biomarcadores son negativos, observándose como marcador inicial la amiloidosis ($A\beta$), seguida del hipometabolismo cortical (temporoparietal) (FDG-PET) y finalmente la atrofia cerebral (volumen hipocampal) (Hippo) (Ver Figura 3). Cabe mencionar que dichos marcadores no solo se relacionan con el diagnóstico, sino también con la progresión de la enfermedad, es decir la conversión de un DCL a EA. Los hallazgos señalan que, entre más marcadores positivos, más rápida es la progresión de la enfermedad (Ver Figura 4).



*Tomado de Prestia et al. 2013

Figura 3: Representación del Modelo de Biomarcadores para EA



*Tomado de Prestia et al. 2013

Figura 4: Conversión tipo Alzheimer en pacientes con MCI progresivo

Subtipos de Demencia

De manera general se proponen dos formas de clasificar a las demencias: una anatomoclínica y otra etiológica. La primera se hace en función de su patología basal y estructural, que puede ser inferida por su presentación clínica. En esta clasificación se consideran dos tipos de demencias las corticales y las subcorticales.

Las demencias corticales pueden presentarse como cualquiera de los síndromes lobulares corticales (frontal, parietal, temporal) o más frecuentemente como una combinación de éstos. Las alteraciones de la personalidad típicas del síndrome frontal incluyen: desinhibición verbal y del comportamiento, exceso de familiaridad, comportamiento pueril, apatía e indiferencia y falta de motivación. Las demencias subcorticales tienen como síntoma más característico la lentitud intelectual (bradifrenia) que abarca toda la actividad mental del paciente. Este grupo de demencias comparten frecuentemente síntomas de retraso psicomotor, además, se produce una disminución del lenguaje espontáneo y alteraciones en el paso fluido de una tarea a otra (Bulbena & Cervilla, 2002).

Por otro lado, el segundo tipo de clasificación (etiológica), se refiere a una clasificación según la causa o enfermedad que conduce a la aparición de la demencia. Dicha clasificación es la que emplea tanto el DSM-V como la CIE-10 (ver Tabla 3):

Tabla 3. Subtipos de Demencia

DSM-V	CIE-10
A. Enfermedad de Alzheimer	A. Demencia en la enfermedad de Alzheimer (de inicio precoz, de inicio tardío, mixta o atípica)
B. Degeneración del lóbulo fronto-temporal	B. Demencia vascular
C. Enfermedad de cuerpos de Lewy	C. Demencia en enfermedades clasificadas en otros capítulos (Pick, Creutzfeldt-Jakob, Huntington, Parkinson, VIH, etc.)
D. Enfermedad vascular	D. Demencia sin especificar.
E. Traumatismo cerebral	
F. Consumo de sustancia o medicamento	
G. Infección por VIH	
H. Enfermedad por priones	
I. Enfermedad de Parkinson	
J. Enfermedad de Huntington	
K. Otra afección médica	
L. Etiología múltiple	
M. No especificado	

En cuanto a la frecuencia de los distintos subtipos, cuatro demencias se reportan como las más prevalentes. En primer lugar, se encuentra la Enfermedad de Alzheimer, la cual se considera oscila entre el 50-75% de los casos de demencia. La Demencia Vascular ocupa el segundo lugar con una proporción que oscila del 20-30%; no obstante, cabe mencionar que dicha proporción es a nivel mundial, ya que localmente puede variar, de hecho, en nuestro país, existen reportes que sugieren es la más prevalente, en combinación con la Demencia Mixta, que típicamente conjunta la EA y la DVa. La Demencia Fronto-Temporal, ocuparía el tercer puesto con una proporción del 5-10% y finalmente la Demencia con Cuerpos de Lewy de la cual se estima una proporción menor al 5% (ADI, 2014).

La prevalencia guarda una estrecha relación con los factores de riesgo de demencia. La tabla 4 señala los factores de riesgo asociado a las demencias de mayor prevalencia, así como los principales hallazgos sobre la fisiopatología de la enfermedad (Burrell & Piguet, 2015, Ihl, et al. 2014; Sonnen, Montine, Quinn, Kaye, Breitner & Montine, 2008; Rodríguez, et al., 2015; Snowden, et al., 2011; Whitwell, et al., 2009; Wider & Wszolek, 2008).

Tabla 4. Fisiopatología de las Demencias más prevalentes

	Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular	Demencia Fronto-temporal	Demencia con cuerpos de Lewy
Factores genéticos	PSen1 y PSen2, PPA (EAITe) APOE e4 (EAITa)	APOE e4, Notch 3	MAPT, PGRN, VCP, TARDBP, FUS, CHMP2B, C9ORF72.	SNCA, PPA, PS1, PS2, GBA
Proteínas involucradas	-Beta amiloide -Proteína tau	Beta Amiloide	-Proteína tau -Proteína TDP-43 -Proteína FUS-ubiquitina	-Alfa sinucleína
Factores de riesgo	-Edad, escolaridad, -Factores vasculares (hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, etc.), -TCE -DCL	-Demográficos -Ateroscleróticos -Genéticos -Relacionados a la EVC.	Genéticos Esporádicos: trauma craneal, disfunción tiroidea.	Genéticos ¿Sexo masculino?
Fisiopatología	Hipótesis fisiopatológicas -Beta amiloide -Proteína tau	Isquemia, hipoxia edema, microhemorragias, disrupción de la BHE.	-Transporte axonal alterado	-Coexistencia de patología de EA -Beta amiloide -Proteína tau

Tabla 4. Fisiopatología de las Demencias más prevalentes

	Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular	Demencia Fronto-temporal	Demencia con cuerpos de Lewy
Neuropatología	Lesiones neuropatológicas: -Placas neuríticas -Marañas neurofibrilares	- Grandes vasos - Pequeños vasos - Angiopatía amiloide cerebral - Infarto arterial estratégico - Multifocales - Encefalopatía subcortical	Subtipos moleculares y patológicos: - DFT- tau - DFT- TDP43 - DFT- FUS Inclusiones: -intracitoplásmicas e intranucleares: tau, TDP-43, ubiquitina, FUS. - Cuerpos de Pick (tau)	Cuerpos de Lewy - Clásicos (subcorticales) - Difusos (corticales) Afectación; tallo cerebral, límbica y neocortical

Tomado de Rodríguez et al. 2015

Los criterios diagnósticos del DSM-V consideran un déficit cognitivo diferencial para los distintos subtipos de demencia, mientras que, en la EA, privilegia el déficit mnésico, en la demencia Vascular se hace referencia a fallas atencionales, ejecutivas y de velocidad de procesamiento; en la demencia Fronto-temporal, existen síntomas disejecutivos además de alteraciones del comportamiento y cognición social para la variante conductual, mientras que la variante de lenguaje se presentan alteraciones en el uso del lenguaje, además de alteraciones en la memoria. Finalmente, en la demencia por Cuerpos de Levy el déficit cognitivo es fluctuante, particularmente atencional y en el estado de alerta, siendo común la presencia de alucinaciones visuales y parkinsonismo (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios diagnósticos del DSM-V para las demencias de mayor prevalencia

Enfermedad de Alzheimer	Vascular
<p>A. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos</p> <p>B. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible.</p> <p><i>Para el trastorno neurocognitivo mayor</i></p> <p>Se diagnostica enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente, de lo contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.</p> <ol style="list-style-type: none"> Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas. Aparecen los tres siguientes: <ul style="list-style-type: none"> -Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo. -Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. -Sin evidencias de una etiología mixta <p><i>Para un trastorno neurocognitivo leve:</i></p> <p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares.</p>	<p>A. La sintomatología clínica es compatible con una etiología vascular como lo sugiere cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> El inicio de los déficits cognitivos presenta una relación temporal con uno o más episodios de tipo cerebrovascular. Las evidencias del declive son notables en la atención compleja, velocidad de procesamiento y en la función frontal ejecutiva. <p>B. Existen evidencias de la presencia de una enfermedad cerebrovascular en la anamnesis, en la exploración física o en el diagnóstico por la imagen neurológica, consideradas suficientes para explicar los déficits neurocognitivos.</p> <p>Se diagnostica un trastorno neurocognitivo vascular probable si aparece alguno de los siguientes criterios, en caso contrario se diagnosticará un trastorno neurocognitivo vascular posible:</p> <ol style="list-style-type: none"> Los criterios clínicos se respaldan con evidencias de diagnóstico por la imagen neurológica en que aparece una lesión parenquimatosa significativa atribuida a una enfermedad cerebrovascular. El síndrome neurocognitivo presenta una relación temporal con uno o más episodios cerebrovasculares documentados. Existen evidencias de enfermedad cerebrovascular, tanto clínicas como genéticas. <p>Se diagnostica un trastorno neurocognitivo vascular posible si se cumplen los criterios clínicos, pero no existe diagnóstico por la imagen neurológica y no se ha establecido una relación temporal entre el síndrome neurocognitivo y uno o más episodios cerebrovasculares.</p>
Con Cuerpos de Lewy	Fronto Temporal
<p>A. El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión gradual.</p> <p>B. El trastorno cumple una combinación de características diagnósticas esenciales y</p>	<p>A. El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión gradual.</p> <p>B. Aparece (1) o (2):</p>

Con Cuerpos de Lewy	Fronto Temporal
<p>características diagnósticas sugestivas de un trastorno neurocognitivo probable o posible con cuerpos de Lewy.</p> <p>Se diagnostica un trastorno neurocognitivo mayor o leve probable, con cuerpos de Lewy cuando el individuo presenta <u>dos</u> características esenciales o una característica sugestiva y una o más características esenciales.</p> <p>Se diagnostica un trastorno neurocognitivo mayor o leve posible, con cuerpos de Lewy cuando el individuo presenta <u>una</u> característica esencial o una o más características sugestivas.</p> <p>3. <u>Características diagnósticas esenciales:</u></p> <p>a) Cognición fluctuante con variaciones pronunciadas de la atención y el estado de alerta.</p> <p>b) Alucinaciones visuales recurrentes bien informadas y detalladas.</p> <p>c) Características espontáneas de parkinsonismo, con inicio posterior a la evolución del declive cognitivo.</p> <p>4. <u>Características diagnósticas sugestiva:</u></p> <p>a) Cumple el criterio de trastorno del comportamiento del sueño REM.</p> <p>b) Sensibilidad neuroléptica grave.</p>	<p>Variante de comportamiento:</p> <p>a. Tres o más de los siguientes síntomas comportamentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desinhibición del comportamiento. - Apatía o inercia. - Pérdida de simpatía o empatía. - Comportamiento conservador, estereotipado o compulsivo y ritualista. - Hiperoralidad y cambios dietéticos. <p>b. Declive destacado de la cognición social o de las capacidades ejecutivas.</p> <p>Variante de lenguaje:</p> <p>a. Declive destacado de la habilidad para usar el lenguaje, ya sea en forma de producción del habla, elección de las palabras, denominación de objetos, gramática o comprensión de las palabras.</p> <p>C. Ausencia relativa de las funciones perceptual-motora, de aprendizaje y memoria.</p> <p>Se diagnostica un trastorno neurocognitivo frontotemporal probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario se diagnosticará un trastorno neurocognitivo frontotemporal posible:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencias de una mutación genética causante de un trastorno neurocognitivo frontotemporal, ya sea en los antecedentes familiares o con una prueba genética. 2. Evidencias de una afección desproporcionada del lóbulo frontal o temporal en el diagnóstico por la imagen neurológica. <p>Se diagnostica un trastorno neurocognitivo frontotemporal posible si no hay evidencias de una mutación genética</p>

Además del subtipo de demencia, la valoración clínica de la enfermedad permite la clasificación de la severidad, la cual se divide en tres etapas: Leve, Moderada y Grave. Para ello se emplea una evaluación funcional, tal es el caso de ejemplo de ella es la FAST (Functional Assesment Standing) desarrollada por Reisberg en 1988, la cual clasifica entre Normalidad y

Demencia en fase inicial, leve, moderada y severa. Cabe mencionar, que la descripción en cuanto a severidad en las evaluaciones funcionales, los síntomas que emplean como referencia son los de la EA al ser la más ampliamente estudiada; no obstante, la presentación de los síntomas variará temporalmente dependiendo del subtipo de demencia. A continuación, se describen de manera general las fases de progresión:

- Deterioro Cognitivo Leve: Queja subjetiva de memoria, olvidos ligeros, tales como el de nombres aprendidos recientemente, o el lugar dónde deja objetos personales. No existe evidencia de déficit de memoria en la entrevista clínica, ni déficit del funcionamiento social u ocupacional. Existe preocupación por los síntomas.
- Etapa temprana/ Leve: típicamente se describía como una fase de síntomas leves, entre los síntomas comunes están los olvidos, pérdida de noción del tiempo y desorientación espacial, incluso en lugares conocidos, pérdida de objetos. Es común que el paciente emplee mecanismos compensatorios que buscan disminuir la repercusión en la vida diaria. Presenta una disminución en el desempeño laboral detectado por compañeros. Déficit de concentración y memoria durante la entrevista (dificultad para recordar eventos recientes, o incluso en la historia personal del paciente). Requiere de ayuda en actividades complejas como manejo del dinero y otras actividades instrumentales. Pueden existir síntomas de ansiedad leve a moderada conforme progresa la enfermedad se observa aplanamiento del afecto, así como evasión de situaciones que implica una demanda cognitiva elevada.
- Etapa intermedia/ Moderada: a medida que la demencia evoluciona hacia la etapa intermedia, los signos y síntomas se vuelven más evidentes y más limitantes. En esta etapa se les dificulta permanecer por largos periodos sin asistencia; presentan

desorientación en tiempo y lugar; olvidan acontecimientos recientes, así como los nombres de las personas, particularmente de familiares con los que convive esporádicamente; se encuentran desubicados en su propio hogar; tienen cada vez más dificultades para comunicarse; empiezan a necesitar ayuda con el aseo y cuidado personal; sufren cambios de comportamiento, tal como deambulación, síntomas obsesivos, conducta delusional, ansiedad y conducta violenta.

- **Etapa tardía/ Severa:** en la última etapa de la enfermedad, la dependencia es casi total. Las alteraciones de la memoria son graves y los síntomas y signos físicos se hacen más evidentes. Los síntomas incluyen: pérdida progresiva de habilidades psicomotoras básicas como son el deambular, mantenerse erguido, control de la cabeza. No es capaz de mantener una conversación. Requiere de asistencia para alimentarse e ir al baño, hay incontinencia urinaria. Alteraciones del comportamiento que pueden exacerbarse y desembocar en agresiones. Frecuentemente se observan signos y síntomas corticales.

1.2.5 Tratamiento

En las enfermedades degenerativas no existe un tratamiento específico eficaz para revertir los síntomas o su evolución; no obstante, existen medidas que buscan mejorar la calidad de vida del paciente ya sea reduciendo los síntomas o buscando retrasar su aparición.

De manera genérica se divide al tratamiento en dos grandes grupos: tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico. (Alberca, 2001; D'Onofrio, et al., 2016; Ihl, et al.

2014; IMSS, 2017; 2017_b; Rodríguez, et al., 2015; Massoud, et al., 2007; Méndez & Cummings, 2003; Sierpina, Sierpina, Loera & Grumbles, 2005; Tárraga, 2002; Teixeira, Bucken, Icassatti, Stella, Riani & Gobbi, 2012; Weiner & Lipton, 2005; Secretaria de Salud, 2012; 2011; 2010)

Tratamiento farmacológico:

El tratamiento farmacológico está orientado en dos sentidos: (a) tratamiento específico que intenta restituir las sustancias de neurotransmisión afectadas, además de paliar la velocidad de avance de la enfermedad y las posibles complicaciones (inhibidores de la colinesterasa [donepezilo, galantamina, rivastigmina], antagonista al receptor NMDA, memantina, estatinas, antiagregantes plaquetarios, terapia de reemplazo hormonal en mujeres, etc.); y (b) tratamiento que se dirige a buscar controlar los síntomas psiquiátricos tales como depresión, ansiedad, agitación, agresión y alteraciones en la actividad psicomotora (antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos y antidepresivos).

Tratamiento no farmacológico:

En el tratamiento no farmacológico, las estrategias terapéuticas se dirigen a la estimulación funcional y cognitiva cuyos objetivos son el retardar la dependencia, así como al tratamiento de las complicaciones médicas y psiquiátricas, para así darle la mejor situación funcional posible en cada estadio de la enfermedad (Francés, Barandiarán, Marcellán y Moreno, 2003). Dentro de estas estrategias de intervención no farmacológica se encuentran terapias de aproximación emocional, conductual, cognitiva y de estimulación (Tárraga, 2002). Entre los

abordajes que han recibido mayor atención se encuentran: la terapia de reminiscencia, terapia de orientación a la realidad, terapia de validación, intervenciones de estimulación multi-sensorial (arteterapia, musicoterapia, aromaterapia, terapia de luz-brillante), terapia asistida por animales y tecnologías de asistencia (D'Onofrio, et al., 2016; IMSS, 2017). A estas se suma la modificación del entorno domiciliario a fin de adaptarlo a la funcionalidad del paciente, actividad física, así como la educación y atención del cuidador, la cual suele mejorar los síntomas neuropsiquiátricos del paciente, además de prevenir el colapso del cuidador.

1.3 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL DCL Y DEMENCIA

Hoy día la evaluación neuropsicológica forma parte de los criterios diagnósticos para cuando existe sospecha de DCL y demencia, pues es junto con el perfil cognitivo que se realiza el diferencial. La investigación de los últimos diez años ha señalado la importancia de la evaluación neuropsicológica dentro de los algoritmos diagnósticos tanto del DCL, como de su progresión, aunado a que ayuda a reducir falsos positivos (Bondi & Smith, 2014; Brooks, Iverson, Holdnack & Feldman, 2008; Saxton et al., 2009).

La evaluación neuropsicológica abarca una serie de tareas diseñadas a explorar diferentes aspectos de la cognición. Los dominios cognitivos evaluados son: atención, memoria de trabajo, memoria (codificación, evocación y reconocimiento), funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, lenguaje (lenguaje espontáneo, fluidez, denominación, repetición, comprensión y lectoescritura) y razonamiento.

Existen múltiples pruebas y baterías orientadas a realizar un cribaje de las funciones, entre las más frecuentes se encuentran: Minimental State Examination (MMSE), siendo la versión de Folstein la más usada, el Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Addenbrooke's cognitive examination (ACE III), entre otros (Lonie, Tierney, & Ebmeier, 2009). La función de estas pruebas es identificar a aquellos pacientes que requieren de una evaluación más detallada, la cual comúnmente considera tareas para dominios específicos, particularmente memoria y funcionamiento ejecutivo.

En cuanto a la memoria, la memoria episódica se evalúa de manera rutinaria, entre las tareas empleadas con mayor frecuencia se encuentran: Escala de Memoria Wechsler Memoria lógica, Rey Auditory Verbal Learning Test. En la exploración de la memoria se considera el recuerdo inmediato y el diferido, éste último tanto espontáneo como por claves, así como el reconocimiento. La memoria visoespacial suele evaluarse mediante la reproducción diferida de figuras, tal es el caso de la evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. En relación al lenguaje se toma en consideración la integridad de las habilidades tanto verbales como escritas: prosodia, fluidez, problemas motores, denominación, repetición y comprensión, son comunes la tarea de denominación del Test de Boston, la Batería de Afasias de Western o la Batería de Lenguaje de Sydney. Las habilidades visoespaciales y constructivas suelen ser evaluadas mediante la copia de dibujos, tales como figuras sobrepuestas (pentágonos), cubo, el dibujo de un reloj o la Figura Compleja de Rey-Osterrieth. Para evaluar el funcionamiento ejecutivo se emplean tareas de semejanzas, Trail Making Test, fluidez verbal (semántica y fonológica), Test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST), Frontal Assessment Battery (FAB) y la

Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo (BADS) entre otras (Delgado & Salinas, 2009; Burrell & Piguet, 2015; Rascovsky, 2016; Rodríguez, et al., 2015).

Además del perfil cognitivo se explora la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, alteraciones en el estado de ánimo y funcionalidad tanto en actividades instrumentales como de la vida diaria.

1.3.1 Perfiles Cognitivos

Previamente se ha hecho referencia a perfiles cognitivos que favorecen la diferenciación del subtipo de DCL y demencia. La tabla 6 muestra perfiles cognitivos para el DCL (Hildebrandt, Haldenwanger & Eling, 2009; Montañés & Matallana, 2010; Rosselli & Ardila, 2010), mientras que la tabla 7 resume las diferencias encontradas en los patrones cognitivos de las demencias más prevalentes (Álvarez-Saúco, Moltó-Jordá, Morera-Guitart, Frutos-Alegría & Marías-Guío, 2005; Burrell & Piguet, 2015; Doubleday, Snowden, Varma & Neary, 2002; Hampstead, et al., 2010; Hildebrandt, Haldenwanger & Eling, 2009; Martínez-Lage, & Manubens, 2000, Petrova et al., 2015; Snowden, et al., 2011;; Sachdev, Andrews, Hobbs, Sunderland, & Anderson, 2009).

Tabla 6. Patrones de déficit cognitivo en el DCL

Dominio cognitivo	DCLa	DCLna	DCLe	DCLa+m
Atención y concentración	-	+	+ a ++	+
Memoria				
• Codificación	+ a ++	-	-	+
• Recuperación	+ a ++	-	+ a ++	+ a ++
• Reconocimiento	+	-	+	+ (falsos reconocimientos)

Tabla 6. Patrones de déficit cognitivo en el DCL

Dominio cognitivo	DCLa	DCLna	DCLe	DCLa+m
Lenguaje				
• Habla	Fluente	Fluente	Fluente	Fluente
• Errores en patrones motores del habla	-	-	-	-
• Denominación	- a +	-	-	-
• Conocimiento de la palabra	-	-	-	-
• Repetición	-	-	-	-
Visoespacial				
• Déficit visoconstruccionales	+	-	+	-
Ejecutivo				
	- a +	+	+ a ++	+
• Fluidez semántica	+	-	-	+
• Fluidez fonológica	-a +	+	+	+

Tabla 7. Patrones de déficit cognitivo en la demencia

Dominio cognitivo	Enfermedad de Alzheimer	Demencia Vascular	Demencia Fronto-temporal	Demencia por cuerpos de Lewy
Atención y concentración	++ a +++	+ a ++	- a +	+ a ++
Memoria				
• Codificación	+++	+	Variable	+ a ++
• Recuperación	+++	+++	Variable	+ a ++
• Reconocimiento	+++	+	Variable	+ a ++
Lenguaje				
• Habla	Fluente	Fluente	Fluente	Fluente
• Errores en patrones motores del habla	+	-	-	-
• Denominación	+	-	-	-
• Conocimiento de la palabra	+	-	-	-
• Repetición	-	-	-	-

Tabla 7. Patrones de déficit cognitivo en la demencia

Dominio cognitivo	Enfermedad de Alzheimer	Demencia Vascular	Demencia Fronto-temporal	Demencia por cuerpos de Lewy
Visoespacial				
• Déficit visoperceptuales	Variable	-	-	++ a +++
• Déficit visoconstruccionales	++	+	-	+ a ++
Ejecutivo	+ a ++	+ a +++	++ a +++	+
• Cognición social				
○ Desordenes de conducta	+ a ++	+ a ++	++ a +++	+ a ++
○ Emoción	+	-	++ a +++	-
• Síntomas/signos motores	-	+ a ++	Variable	++ a +++
• Rendimiento en el MMSE	Afectado	Afectado	Conservado	Severamente afectado

En la actualidad, la tendencia además de ampliar la caracterización de los subtipos de demencia se ha orientado a identificar el punto de inflexión; es decir, el “momento” del déficit que discrimina entre el futuro paciente con demencia de aquellos que se mantienen cognitivamente normales, ello mediante la búsqueda de biomarcadores, en el caso que nos ocupa marcadores cognitivos.

Se han realizados diversos estudios sobre posibles marcadores preclínicos, los cuales se han reportado pueden predecir la progresión a demencia y DCL incluso ocho años antes de su diagnóstico (Caselli et al., 2014, López & Calero, 2009; Schmid, Taylor, Foldi, Berres & Monsch, 2013). Las funciones que se han descrito como más sensibles para identificar la progresión son la memoria, además de las funciones ejecutivas y espaciales. En un estudio realizado en pacientes con EA, las mediciones relacionadas con el aprendizaje verbal,

recuperación a largo plazo y diseño con bloques resultaron las más significativas. Dicho déficit episódico verbal y visual se considera consistente con los sitios de inicio de la patología neurofibrilar en la EA (corteza perirhinal medial, la corteza entorhinal y el hipocampo) (Schmid et al. 2013).

La literatura ha descrito que los cambios fisiopatológicos propios de la EA, en muchas ocasiones se dan incluso 20 años antes del diagnóstico de la enfermedad (Caselli, et al. 2014). Lo anterior se ha asociado con los cambios plásticos y de compensación que realiza nuestro cerebro para mantener la funcionalidad del individuo. Ajustes que en la mayoría de los casos no son perceptibles al clínico, pues normalmente el paciente llega a consulta precisamente cuando todos los mecanismos implementados resultaron ineficientes y el síntoma ya resulta evidente.

1.3.2 Evaluación Neuropsicológica Cualitativa

Existe una corriente de evaluación neuropsicológica, ampliamente diseminada, que se rige por parámetros típicamente cuantitativos, dirigida predominantemente hacia los aciertos, minimizando los errores o mecanismos empleados para la realización de la tarea. Quizá es por ello, que el diagnóstico basado en estos modelos es tardío en sí mismo, pues está sujeto a “esperar” a una pérdida de los mecanismos de compensación para poder identificar el déficit, pero ¿qué pasaría si le damos un papel protagónico a la “cualidad de la ejecución”, existirían diferencias?

Este interés en la diferencia que pueda existir entre las alteraciones neuropsicológicas cuantitativas y cualitativas no es reciente, pues autores como el mismo Luria se dedicaron a describir cualitativamente distintas afecciones neurológicas. La observación y caracterización de los tipos de error son una forma de monitorear los procesos empleados por el paciente para la realización de distintas tareas y con ello tener un mejor entendimiento de la naturaleza de los déficits cognitivos (Walsh, 1987 en Possin, Filoteo, Roesch, Zizak, Rilling & Davis, 2005).

En el caso de las demencias, autores como Cahn y colaboradores (1997) planteaban que los cambios patológicos tempranos de la EA podían manifestarse como una sutil disfunción neuropsicológica cualitativa, antes de que la afectación cuantitativa emergiera. En esta misma línea, Schmidt y colaboradores (2013) señalaron que las mediciones cualitativas (intrusiones y errores en el reconocimiento) de la memoria episódica resultaron un mejor predictor preclínico en la EA respecto de las mediciones cuantitativas. Por su parte, Parikh y su equipo de trabajo identificaron, en la medición de línea base, un peor desempeño en cuanto a las intrusiones y errores de reconocimiento en el grupo de DCL de progresión rápida (Parikh, et al. 2014). El análisis cualitativo no solo es un marcador preclínico y de progresión, sino que las variables cualitativas también pueden orientar al diagnóstico diferencial, tal es el caso del estudio realizado por Traykov y colaboradores (2005) en pacientes con Alzheimer y Demencia Vascular, quienes reportan diferencias significativas en el número de perseveraciones en dependencia de la tarea, en el caso de pacientes con EA se observó un mayor número en la tarea de fluidez semántica, mientras que en la DVa fue en la tarea de clasificación de cartas.

Aunque el número de estudios aún es limitado, el interés en el tema es creciente al postularse como un posible marcador preclínico, así como un criterio pronóstico de la progresión de la enfermedad, siendo las intrusiones y perseveraciones las que han recibido particular atención.

A continuación, se realiza una revisión general de las clasificaciones más comunes de intrusiones y perseveraciones; cabe mencionar que a la fecha no existe consenso sobre la definición o clasificación de estas, pues se encuentra en dependencia del autor y tarea evaluada.

Perseveración

El término *perseveración* fue introducido por Neisser en 1895 para indicar una repetición inapropiada o continuación de una respuesta previa tras el cambio en los requerimientos de la tarea. Las perseveraciones han sido un fenómeno de gran interés, al asociarse con una variedad de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. La investigación ha dejado claro que las perseveraciones no son un fenómeno unitario, por lo que desde hace más de un siglo se han tratado de desarrollar clasificaciones y taxonomías que las distingan entre sí. A continuación, se describen algunas de las principales clasificaciones (Hotz & Helm-Estabrooks, 1995; Sandson & Albert, 1984):

- Leipman (1905) distinguió tres tipos de perseveración: tónica, clónica e intencional, definiendo la *perseveración tónica* como la incapacidad para relajarse motrizmente después de completada la acción, mientras que la *perseveración clónica* era la repetición

continua de una acción; finalmente, la *perseveración intencionada* consistía en la repetición inapropiada de la respuesta previa, cuando se intentaba una nueva respuesta al estímulo subsecuente.

- Luria en 1965 describió dos perseveraciones motrices: la *motora eferente*, la cual consistía en una inercia patológica en la periferia, en la que una vez iniciada la acción esta se repite de manera continua. Por otra parte, la *perseveración "cortical"* reflejaría la inercia patológica del programa de acción previo, que impedía cambiar de una tarea a otra.
- Freeman y Gathercole (1966) proponen tres tipos de perseveraciones a partir de sus estudios con pacientes con esquizofrenia y demencia. El primer tipo es la *repetición compulsiva*, la cual se refiere a una acción que se emite de manera repetitiva; la *perseveración por deterioro en el cambio*, implica que respuestas elicidadas por un estímulo se mantienen de manera inapropiada, cuando un segundo estímulo es presentado. El tercer tipo de perseveración es la *ideacional*, descrita como la recurrencia espontánea de una conducta después de uno o más estímulos intervinientes.
- Helmick y Berg (1976), tras sus estudios con pacientes afásicos señalaron dos tipos: la *repetitiva* y la continua. La primera hacía referencia a repetir el todo o parte de una respuesta previa, después de la demora, o de un estímulo interviniente. Por otra parte, la *perseveración continua*, indicaba el repetir de manera continua una respuesta sin que existiera interrupción ni estímulo interviniente.

- Fuld y colaboradores (1982), estudiaron las perseveraciones en pacientes con Alzheimer. Para estos autores la perseveración era la recurrencia inmediata de una respuesta, una y otra vez, mientras que emplearon el término intrusiones para hacer referencia a repeticiones con demora, es decir, tras un estímulo interviniente.
- Sandson y Albert (1984) describen tres tipos de perseveraciones. *Stuck in set* (perseveración de criterio), consiste en el mantenimiento inapropiado de la categoría, o marco de referencia, tras la presentación de una nueva tarea; por ejemplo, en tareas de fluidez verbal el continuar nombrando vegetales cuando se le solicita decir frutas. Perseveración *recurrente*, es la repetición no intencionada después del cese y tras un estímulo interviniente, de una respuesta emitida previamente ante un estímulo subsecuente; por ejemplo, en una tarea de denominación, el sujeto nombra “verde”, “rojo” correctamente y repite “verde” cuando se le muestra café. La perseveración *continua* es la repetición inapropiada e ininterrumpida de la respuesta o comportamiento actual, es la prolongación o continuación de la respuesta más allá del punto en que se completa la respuesta, sin interrumpirse por ningún evento interviniente; un ejemplo de ella sería añadir “ondas” al trazo de la “m”.

La clasificación hecha por Sandson y Albert (1984) es la mayormente reportada en la literatura, por lo que será la que se empleará como marco de referencia, además de que incluye a la mayoría de las taxonomías descritas con anterioridad. En lo que respecta a la perseveración stuck-in-set otros términos empleados incluyen la perseveración tónica

(Leipmann, 1905) perseveración cortical (Luria, 1965) y fallas en el switching (Freeman & Gathercole, 1966). La perseveración recurrente incluye la perseveración intencional de Leipmann (1905), repetitiva (Helmick & Berg, 1976), no-contigua (Buckingham, 1985) así como la ideacional (Bayles, et al, 1985). La perseveración continua corresponde a la clónica (Liepmann, 1905), motora eferente (Luria, 1965), contigua (Bickingham, 1985) y la repetición compulsiva de Freeman & Gathercole (1966).

Respecto de los mecanismos subyacentes a la perseveración, Shindler, Caplan y Hier (1984) señalaron la presencia de al menos dos componentes dentro de las perseveraciones: el sujeto falla en generar una nueva respuesta, o bien en el cambiar el set mental al presentársele un nuevo estímulo, y luego falla en inhibir la respuesta perseverativa incorrecta.

La dificultad para cambiar el set mental puede deberse a un déficit en el switching (Luria, 1965 en Shindler et al, 1984), por lo que el paciente no puede “desenganchar” su atención del estímulo actual (Sandson & Albert, 1987). En relación a la falla para generar una nueva respuesta, autores como Werner (1946, en Shindler et al, 1984) y Wepman (1972), afirman puede ser resultado de un error para discriminar el nuevo estímulo, asociado a alteraciones en la atención selectiva, describiéndolo como un retraso para percibir y procesar el nuevo estímulo, por lo que la persona responde con base en el previo. Por otra parte, en cuanto a la dificultad para inhibir la respuesta incorrecta, se postulan dos mecanismos, ya fuera un déficit mnésico o motriz. En el primer caso, algunos autores proponen una post-activación de huellas mnésicas (Buckingham, et al, 1979 en Sandson & Albert, 1984; McNamara & Albert, 2004; Sandson & Albert, 1987), mientras que otros lo atribuyen a un déficit en la memoria de trabajo, en lugar de

en términos de activación (Miozzo, Fischer-Baum & Caccappolo-van Vliet, 2013), al respecto, Hudson (1968, en Sandson & Albert, 1984) señala que una perseveración ocurre cuando el estímulo se mantiene activo en la memoria y hay una incapacidad para inhibir la respuesta. Finalmente, en relación al mecanismo motriz, Jackson (1958, en Shindler et al. 1984) veía las perseveraciones como una liberación de la influencia cortical inhibitoria que suprime las respuestas perseverativas incorrectas, se ha retomado también lo propuesto por Luria quien describe dos subtipos, el primero, una inercia patológica en el movimiento, en el cual el programa motor se encuentra intacto, pero la acción no puede discontinuarse, y el segundo en el que el programa motor se encuentra severamente alterado y es reemplazado entonces por una respuesta previa, en estos casos se plantea una dificultad para recuperar el programa motriz y el cambio de una tarea a otra.

Neuropatológicamente, las perseveraciones se habían asociado principalmente y casi de manera exclusiva con el daño frontal; no obstante, este enfoque se ha modificado al reportarse también afectación en lóbulos temporales y parietales, así como en los tractos que conectan al sistema límbico con la corteza frontal, además del tálamo ventro-lateral y la cabeza del caudado (Gil-Robles, et al. 2005; Hotz & Helm-Estabrooks, 1995; Khan, Herbet, Moritz-Gasser, & Duffau, 2013). Stuss y Benson (1983, en Hotz & Helm-Estabrooks, 1995) reportan que las lesiones orbito frontales o de materia blanca, afectan el mantenimiento de la respuesta correcta, mientras que una patología dorsolateral incrementa los errores perseverativos. Esta patología dorsolateral fue confirmada por estudios de fMRI con la prueba de WSCT, en los que se muestra una activación disociable en dos niveles: (1) en respuesta al cambio del set atencional con activación en zonas rostro-dorsolaterales de la CPF, y (2) respuestas por cambio inverso,

asociadas a zonas posteriores de la CPF. Adicionalmente, se ha descrito un incremento en la activación de zonas dorsolaterales-mediales cuando el sujeto recibe feedback, postulándose esta zona como un punto de monitoreo y actualización de la memoria de trabajo (Nagahama, Okina, Suzuki, Nabatame & Matsuda, 2005). Gil Robles y colaboradores (2005), demostraron la participación de la cabeza del caudado en la génesis de perseveraciones verbales, este hallazgo surgió en cirugías en pacientes despiertos, afirmando que la estimulación del caudado dominante podría inhibir el “rol inhibitorio” de la estructura, y por tanto reactivar el circuito neural que participa en el nombrar el ítem previo.

Entre los primeros autores en relacionar la conectividad en la génesis de las perseveraciones están Allison y Hurwitz (1967, en Khan, et al., 2013), quienes afirmaron que las perseveraciones son resultado de una interrupción en las conexiones. En este sentido, estudios de estimulación como el realizado por Khan y colaboradores (2013), reporta la participación del fascículo fronto-occipital en la generación de perseveraciones verbales y parafasias semánticas, señalando una predominancia izquierda, hallazgo concordante con reportes previos como el de Cohen y Dehaene en 1998 con pacientes con síndromes de desconexión.

La investigación respecto de la neurofarmacología implicada en las perseveraciones es escasa. Sandson y Albert (1984) fueron los primeros en vincular áreas específicas de daño junto con una disfunción neurofarmacológica, basados en sus estudios señalaron que la perseveración “stuck-in-set” se relacionaba con un daño meso límbico fronto-subcortical y del sistema dopaminérgico; la perseveración “recurrente” a un daño temporo-parietal izquierdo y de vías colinérgicas, mientras que las perseveraciones “continuas” se vinculaban con daños en el hemisferio derecho y de mecanismos noradrenérgicos. Más tarde McNamara y Albert (2004)

hacen una revisión que recopila los principales hallazgos realizados en investigación básica y ensayos clínicos. En dicho análisis reportan la implicación del sistema serotoninérgico, colinérgico y catecolaminérgico (dopamina y noradrenalina). En el primer caso, se describe que la serotonina afecta la conducta perseverativa en niños con trastornos del desarrollo (Aman, 1999 en McNamara & Albert, 2004) y que influencia también en las rumiaciones (perseveraciones verbales internas) en los trastornos depresivos (Davis & Nolen-Hoeksema, 2000 en McNamara & Albert, 2004). No obstante, son la acetilcolina y las catecolaminas las que han recibido un papel preponderante en el estudio de las perseveraciones. Al respecto, estudios con monos a los que se les midieron concentraciones de dopamina en la corteza prefrontal, para posteriormente inyectarles antagonistas al receptor D1, concluyeron que la dopamina regula directamente la “resistencia a la interferencia” de la memoria de trabajo (Watanabe, Kodama & Hikosaka, 1997, en McNamara & Albert, 2004), por lo que, en términos inhibitorios, sería uno de los mecanismos subyacentes a la aparición de perseveraciones. Adicionalmente, a partir de investigaciones con pacientes con Parkinson, se sabe que la dopamina, junto con la noradrenalina cortical, son cruciales en el switch atencional. Respecto de la noradrenalina, se postula que el control voluntario del switch atencional está mediado por las vías descendentes que van de la corteza prefrontal (CPF) al locus coeruleus (LC), mientras que las fibras ascendentes mediarían la tasa en la que la atención se “desengancha” de la tarea actual y se aplica a la siguiente. El LC se activa preferencialmente ante estímulos novedosos, por lo que la tasa de disparo ante estímulos no-novedosos se reduce, enfocándose así en conductas relevantes; sin embargo, una alteración en la CPF, desinhibe el disparo del LC (Arnsten, 1998, en McNamara & Albert, 2004) y esta falla en la regulación noradrenérgica influencia en la respuesta perseverativa. Por su parte, la acetilcolina y particularmente los

receptores muscarínicos han sido asociados con la modulación del switching atencional. Clínicamente, la administración de antagonistas colinérgicos ha reportado un incremento en las perseveraciones (Fuld, Katzman & Davies, 1982 en McNamara & Albert, 2004).

Derivado de lo anterior se postula que existe una amplia red que facilita la presencia de perseveraciones, observándose una correlación positiva con afecciones globales, más que de neuropatología localizada (Ruchinskas & Giuliano, 2003, en Van Patten, Kaufman, Mitchell Sachs & Loring, 2015)

Intrusión

La intrusión es definida como la producción de una respuesta que es inapropiada para la tarea presente. A diferencia de las perseveraciones, las intrusiones es un concepto definido de manera inconsistente en la literatura, que incluso en muchas ocasiones se sobrelapa con la definición de las perseveraciones. A continuación, se describen las principales clasificaciones:

- Loewenstein y colaboradores (1989, en Possin et al., 2005), describen cinco tipos de intrusiones: (a) *intrusiones de prueba*: respuestas relacionadas con la categoría o tarea aplicada previamente; (b) *intrusiones de shift*: involucran material de la tarea inmediata anterior; (c) *intrusiones conceptuales*: son semejantes conceptualmente a la tarea; (d) *intrusiones confabulatorias*: consisten en la combinación de dos respuestas apropiadas en un precepto único y las (e) *intrusiones no-relacionadas*: son respuestas que no guardan relación con ninguna tarea proporcionada.

- Doubleday y colaboradores (2002) describen tres tipos de intrusiones: (a) *relacionadas con material de prueba* presentado previamente (b) intrusiones *asociativas*, que guardan una relación semántica con el material de prueba y (c) *no relacionadas* con material de prueba, pero provocadas por un estímulo del contexto. En el caso de las intrusiones relacionadas con material de prueba presentado con anterioridad, hacen una subclasificación: (1) interferencia de memoria, por ejemplo, elementos de una historia introducidos en una segunda; (2) interferencia del lenguaje, en tareas verbales no-mnésicas, un ejemplo es cuando introduce elementos de una respuesta verbal previa; (3) interferencia motriz, acciones motoras previamente realizadas.
- Rouleau y colaboradores (2001), a partir de sus estudios en pacientes con Parkinson, EA y Demencia Frontal (DF), con la prueba de aprendizaje audio-verbal, el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) describe seis subtipos de intrusiones: (1) *misma categoría*: es la intrusión semánticamente relacionada, ya sea funcional o categorialmente (ej. “perro” en vez de “lobo”); (2) *fonémica*: intrusión de semejanza acústica con el estímulo (ej. “lodo” en vez de “lobo”). (3) *recurrente*: repetición de la intrusión en un ensayo posterior, es decir, aquella intrusión que se repite a través de los ensayos; (4) *no relacionada*: es la intrusión sin una relación obvia, fuera categorial, funcional o fonémica; (5) *asociación libre*: intrusiones relacionadas entre sí, pero sin una relación evidente con las palabras de la lista (6) *lista previa*: puesto que su clasificación surgió a partir de los trabajos con el RAVLT, estas intrusiones hacen referencia a palabras de la Lista A mientras se está recuperando la Lista B y viceversa (Rouleau, Imbault, Laframboise & Bédard, 2001).

La clasificación realizada por Rouleau y colaboradores será la que se emplee como marco de referencia, al considerar que es suficientemente amplia y se diferencia claramente de las perseveraciones.

Al igual que en el caso de las perseveraciones, se postula que el mecanismo subyacente a la intrusión se relaciona con el subtipo. En el caso de las *intrusiones semánticas*, Rouleau y colaboradores (2001) proponen que resultan de una codificación de las palabras a un nivel semántico más profundo, mientras que Moulin y su equipo de trabajo (2002) señalan que se relacionan más bien con dificultades en el proceso de inhibición ya sea debido a una falla en la memoria semántica, la cual impide la inhibición de las redes semánticas, o bien, derivado de una pobre monitorización en la salida de la información durante la evocación. Las *intrusiones no relacionadas* serían reflejo de un déficit en mecanismos de auto-regulación, es decir, en la capacidad para inhibir información irrelevante durante la recuperación (Rouleau, 2001). Dicho déficit fue también reportado por Loewenstein y colaboradores en 1991, así como por Helkala (et al., 1989, en Rouleau, 2001) y Neary y Snowden (1991, en Rouleau, 2001). En cuanto a las *intrusiones recurrentes*, reflejarían el hecho que las intrusiones autoproducidas están particularmente disponibles, probablemente apoyadas en los procesos de memoria implícita. En su estudio, Rouleau y colaboradores encontraron que las intrusiones de la lista previa junto con las de asociación libre fueron observadas con mayor frecuencia en los pacientes con DF, relacionado esto a la mayor sensibilidad de estos pacientes a la interferencia y la incapacidad para discriminar los ítems entre otros igualmente activos pero irrelevantes. En el caso específico de las *intrusiones de asociación libre*, señalaron que serían resultado de la

combinación entre la falta de discriminación relevante/irrelevante y el déficit en los mecanismos de auto-regulación, en la inhibición de información irrelevante.

Desgranges y colaboradores (2002), retoman la propuesta de las intrusiones como reflejo de una memoria defectuosa (“llenar huecos”) y/o una alteración disejecutiva. Dalla Barba (1993, en Desgranges, 2002) las considera una conducta tipo confabulatoria, postulando la falla en la recuperación, más que en la codificación, consolidación o almacenamiento.

Respecto del sustrato neurobiológico, se postulan niveles bajos de acetiltransferasa (Fuld, 1982) y alteraciones colinérgicas, ejemplo de ello son pacientes a quienes indujeron estados amnésicos mediante agentes anticolinérgicos observando la presencia de intrusiones, lo mismo que en sujetos con pérdida de memoria debido al Síndrome de Wernicke-Korsakoff (Drachman & Leavitt, 1974). El componente mnésico ha sido apoyado también por estudios volumétricos y funcionales. Un estudio de PET realizado por Desgranges y colaboradores (2002), en una tarea de recuperación libre y con clave, señala una relación entre la disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza prefrontal derecha, la formación hipocampal izquierda, además de la CPFDL derecha, concordante con el papel que juega esta área en la recuperación estratégica, adicionalmente se describió una correlación con el giro frontal medial superior, lo cual puede reflejar procesos de memoria de trabajo. En cuanto a la recuperación con clave, fue asociada con zonas entorhinales, encontrando una correlación positiva entre el metabolismo de esta zona y las respuestas correctas en el recuerdo libre, así como con la presencia de intrusiones en la recuperación con clave. Volumétricamente, se ha reportado una correlación inversa del volumen hipocampal con el porcentaje de intrusiones en la EA (Deweert et al., 1995).

Las intrusiones también se han asociado a la “desinhibición”, resultado de la degeneración frontal, esto último indica que la memoria no es el único componente, como lo demuestra el estudio de pacientes con Huntington quienes cometen pocas intrusiones a pesar de presentar alteraciones mnésicas severas, o pacientes con afasia, como es el caso de la afasia de Wernicke, en estos casos se propone como factor predisponente el déficit para suprimir respuestas que son evidentemente incorrectas, lo cual estaría relacionado con lo propuesto en 1977 por Luria, quien sugiere también que las alteraciones en la vigilancia (auto-monitoreo) pueden propiciar intrusiones. Es así que las intrusiones parecen resultar de un proceso de cuatro etapas: presumiblemente el sujeto inicia una búsqueda no exitosa en la memoria a largo plazo de la palabra o frase, posteriormente elige de la memoria a corto plazo una frase o palabra escuchada recientemente y después de fallar en inhibir la palabra incorrecta, ésta es emitida.

La investigación en las intrusiones y perseveraciones ha evolucionado de un papel meramente enunciativo, a considerarse como diferencial y herramienta pronóstica (Shindler, Caplan & Hier, 1984), sugiriéndose mecanismos diferenciales entre las intrusiones y perseveraciones; sin embargo, a la fecha, no existe consenso sobre cuáles serían estos mecanismos, ya que se sobrelapan. Autores como Shindler Caplan & Hier (1984), analizaron la frecuencia de las perseveraciones e intrusiones en pacientes con demencia, EA, afasia y sujetos control. Observaron que, entre el grupo de pacientes con demencia, aquellos que perseveraban presentaron también conductas asociadas con disfunción del lóbulo frontal (confabulación, poca tolerancia a la frustración, pobre higiene y hostilidad), las cuales se asocian a un peor pronóstico en la evolución de la enfermedad.

Un segundo nivel de análisis ha sido considerando los distintos subtipos de intrusiones y perseveraciones, al proponer que cada uno podría ser indicativo de una patología diferencial, al asociarse a un correlato neuroanatómico y cognitivo diferente. Estudios como el de Rouleau (et al., 2001) y Doubleday (et al., 2002) pretendieron su uso como herramienta para el diagnóstico diferencial. En el primer caso, Rouleau y colaboradores buscaban discriminar entre pacientes con Parkinson, EA y Demencia Frontal (DF), pese a no encontrar diferencias significativas a partir del número de intrusiones, en el análisis cualitativo identificaron diferencias entre los grupos: los pacientes con demencia (EA y DF) presentaban errores “no relacionados”, no así pacientes con Parkinson cuya frecuencia fue significativamente menor. Por su parte, el número de intrusiones semánticas y recurrentes fue semejante en los tres grupos, mientras que las intrusiones de la lista previa y de asociación libre fueron casi exclusivas de los pacientes con DF. En este mismo sentido, Doubleday y colaboradores (2002) buscaron atender la presentación diferencial de las intrusiones en pacientes con EA y Demencia de Cuerpos de Lewy (DBL), identificando diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de confabulaciones, perseveraciones e intrusiones totales entre el DBL y EA, siendo más frecuentes en el grupo con DBL. En el caso de las intrusiones, las de interferencia fueron observadas en ambos grupos, aunque el porcentaje fue mayor para los pacientes con DBL, indicando mayores dificultades en inhibir la interferencia. Otro hallazgo de interés fueron las intrusiones contextuales (intrusiones de asociación libre según la clasificación de Rouleau), las cuales únicamente se presentaron en el DBL.

CAPÍTULO 2

MÉTODO

2.1 JUSTIFICACIÓN

Existe una creciente investigación que enfatiza el valor pronóstico y diagnóstico de un análisis cualitativo de las evaluaciones. Desde hace ya varios años, las baterías neuropsicológicas incluyen el registro del tiempo, intrusiones y perseveraciones dentro de la ejecución del paciente, no obstante, es información que en la mayoría de los casos no es atendida, principalmente porque no existen parámetros de referencia. El presente trabajo surge de esta necesidad, siendo su propósito el presentar un análisis descriptivo de las variables cualitativas (intrusiones y perseveraciones) dentro de la evaluación neuropsicológica del adulto mayor. Lo anterior a fin de contribuir en la construcción de un marco de referencia que oriente a lograr una caracterización que favorezca al diagnóstico y pronóstico de los trastornos neurocognitivos.

Se ha reportado gran dificultad en el adecuado diagnóstico del DCL y de la demencia, se estima que cerca del 50% de los pacientes no son diagnosticados por los médicos de primer contacto, y, sin embargo, se ha destacado la importancia de un diagnóstico temprano para en la medida de lo posible iniciar una terapia preventiva (Secretaría de Salud, 2012; IMSS 2017). Estas dificultades diagnósticas y necesidad de intervención temprana hacen de vital importancia el contar con un adecuado tamizaje en el primer nivel de atención; actualmente muchos de las

pruebas de screening empelados, dada su limitada especificidad, suelen arrojar con frecuencia falsos positivos. De ahí la importancia de contar con herramientas adicionales que favorezcan la identificación temprana, con indicadores que permitan una mayor precisión diagnóstica.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general

Analizar la presencia de intrusiones y perseveraciones durante la evaluación neuropsicológica del adulto mayor a fin de identificar aquellos indicadores cualitativos (subtipo de intrusiones y perseveraciones) que permitan una mejor caracterización clínica.

2.2.2 Objetivos específicos

- Describir el rendimiento cognitivo de los adultos mayores que conforman la muestra.
- Describir el subtipo de intrusiones y perseveraciones observadas con mayor frecuencia en la población evaluada, así como las diferencias existentes entre los distintos grupos clínicos (Normal, DCL, Demencia).
- Identificar la relación existente entre las variables cualitativas mediante su agrupación, así como identificar su posible interacción con los distintos dominios evaluados mediante el Neuropsi-Breve

2.3 HIPÓTESIS

H0₁: No existe diferencia en el número de intrusiones y perseveraciones entre la muestra de adultos mayores evaluada, sin importar al grupo al que pertenezcan (Normal, DCL, Demencia).

H₁: Existe diferencia en el número de intrusiones y perseveraciones entre la muestra de adultos mayores evaluada, sin importar al grupo al que pertenezcan (Normal, DCL, Demencia).

H0₂: La frecuencia de los distintos subtipos de intrusiones y perseveraciones es la misma entre los grupos.

H₂: La frecuencia de los distintos subtipos de intrusiones y perseveraciones varía entre los grupos.

H0₃: El rendimiento en las variables cualitativas es independiente de las funciones cuantitativas evaluadas por el Neuropsi-Breve

H₃: El rendimiento en las variables cualitativas se relaciona con las funciones cuantitativas evaluadas por el Neuropsi-Breve

2.4 DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente es una investigación de tipo descriptivo y correlacional, en un diseño transversal de medición única.

2.5 MUESTRA

La selección de la muestra fue no probabilística intencional. La muestra se conformó por 66 sujetos de entre 57 y 91 años de edad, que asistieron al servicio de Geriatría del Hospital General de México. Dada las características de la población que asiste al servicio, la escolaridad no fue considerada criterio de inclusión o exclusión de la muestra, sin embargo, se registró como variable interviniente para el análisis.

2.5.1 Criterios de Inclusión a la Muestra

- Adultos mayores que asisten al servicio de Geriatría del Hospital General de México, cuyo tratante solicitó de evaluación neuropsicológica como parte de su ingreso a la Clínica de Día del Servicio.
- Asistir a las sesiones de evaluación.
- Hombres y mujeres mayores de 57 años.
- Escolaridad mínima: “Escolaridad Nula” con una adecuada comprensión y seguimiento de instrucciones.

2.5.2 Criterios de Exclusión a la Muestra

- Síndrome confusional
- Depresión o Ansiedad severa

- Presencia de limitaciones físicas que impidieran la ejecución de la prueba, ya fuera por problemas motores, o de agudeza auditiva y/o visual no corregida, trastornos del lenguaje que impidan responder a las tareas.
- Que cursen por un evento neurológico: TCE, EVC, hidrocefalia
- Diagnóstico neurológico comórbido: Epilepsia, Parkinson, Esclerosis Múltiple
- Historial de abuso de sustancias

2.6 INSTRUMENTOS

La evaluación de los participantes consistió en la aplicación de una batería neuropsicológica, la cual estuvo conformada por distintas subpruebas orientadas a la evaluación de la memoria, lenguaje, atención y funciones ejecutivas. Como prueba eje de dicha batería se encontraba el Neuropsi Breve (Ostrosky, Ardila, Rosselli, 1999). Para los fines de este trabajo se realizó el análisis cualitativo de las intrusiones y perseveraciones durante la aplicación del Neuropsi Breve. Adicionalmente, para la valoración del estado emocional se aplicó la Escala de Ansiedad de Beck, así como la Escala de Depresión de Yesavage.

El NEUROPSI Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (Ostrosky, Ardila y Rosselli, 1999) es una prueba de tamizaje normada y estandarizada en población hispanohablante. La edad de aplicación es de entre 16 y 85 años de edad, además de que se encuentra ajustada al nivel de escolaridad. Cabe mencionar, que actualmente el Neuropsi es

la prueba neuropsicológica sugerida en las Guías Clínicas en el primer nivel de atención del adulto mayor (Secretaría de Salud, 2012).

El Neuropsi Breve evalúa seis dominios cognitivos: Orientación (espacio, tiempo y persona), atención y concentración (dígitos en regresión, detección visual, resta) memoria (palabras, copia figura semicompleja, evocación espontánea, por categorías y reconocimiento, evocación figura semicompleja), lenguaje (denominación, repetición, comprensión, fluidez verbal semántica y fluidez fonológica), procesos visoconstructivos (copia figura semicompleja), funciones ejecutivas (semejanzas, cálculo, secuenciación y funciones motoras (mano derecha, mano izquierda, movimientos alternos y reacciones opuestas) y lecto-escritura (lectura, dictado y copia).

La prueba arroja un puntaje global mediante la sumatoria de los puntajes naturales de cada una de las subpruebas, excepto para las tareas de fluidez, en las que el puntaje natural es reclasificado a un valor codificado de 1 a 4 según corresponda. Posteriormente el puntaje global es ajustado por edad y escolaridad obteniendo una clasificación: Normal, Alteraciones Leves, Alteraciones Moderadas, Alteraciones Severas. El ajuste por escolaridad considera excluir de la aplicación las tareas de lecto-escritura, fluidez fonológica y secuenciación para escolaridad nula y baja (1 a 4 años).

La confiabilidad test-retest es de 0.87, y la interjueces es de 0.89 a 0.95. Se reporta una sensibilidad del 82% y especificidad del 86% en casos de demencia leve a moderada (Secretaría de Salud, 2012).

2.7 PROCEDIMIENTO

Una vez realizada la evaluación geriátrica el paciente fue referido a la Clínica de Trastornos del Sueño del Hospital en donde se realizó la valoración cognoscitiva.

La evaluación neuropsicológica se dividió en dos sesiones dando los descansos necesarios para evitar la fatiga del evaluado, así mismo, se programaron sesiones adicionales para aquellos participantes que así lo requirieron. En todos los casos se realizó una breve historia clínica tras la cual se aplicó la batería neuropsicológica, siendo el Neuropsi Breve, la primera prueba en administrarse a todos los sujetos. Durante la aplicación del Neuropsi se realizó el registro de las variables cualitativas de interés (intrusiones y perseveraciones), además de la calificación cuantitativa correspondiente.

Una vez concluida la evaluación neuropsicológica, el resultado se refirió al Servicio de Geriátrica quien fue el encargado de comunicarlo al paciente, salvo en los casos que por solicitud expresa del servicio fue proporcionado directamente al paciente.

2.8 VARIABLES

De acuerdo a los objetivos planteados se registraron tanto las variables cuantitativas, como las cualitativas de interés (intrusiones y perseveraciones) obtenidas a través del instrumento neuropsicológico Neuropsi Breve.

2.8.1 Cuantitativas

Se consideraron variables cuantitativas a los puntajes naturales obtenidos de la aplicación de las tareas del Neuropsi Breve. Dadas las características de la prueba, dichos puntajes corresponden a los aciertos en cada una de las tareas. Los subtest aplicados dentro del análisis cuantitativo fueron los siguientes:

- Orientación
- Dígitos en Regresión (DR)
- Detección Visual (DV)
- Resta (Resta)
- Memoria Verbal Codificación (MV)
- Copia Figura Semicompleja (Copiafig)
- Denominación (Denom)
- Repetición (Repet)
- Comprensión (Compren)
- Fluidez Verbal Semántica: Animales: (Anim)
- Fluidez Verbal Fonológica: F (Fluidez F)
- Escritura (Escr)
- Cálculo (Calc)
- Evocación de figura Semicompleja (Evocfig)
- Memoria Verbal Espontánea (MVespont)
- Memoria Verbal por claves (MVclav)
- Memoria Verbal por reconocimiento (MVrecon)
- Puntaje Total Neuropsi

2.8.2 Cualitativas

Las variables cualitativas fueron registradas a lo largo de los distintos subtest, registrándose el número de eventos por subtipo de intrusión y perseveración. A continuación, se describen los subtipos de intrusiones y perseveraciones, señalando los subtests en los que fueron evaluados.

Intrusión: producción de una respuesta que es inapropiada para la tarea presente. Se empleó la clasificación propuesta por Rouleau (2001).

- Conceptual (I_C): es la intrusión semánticamente relacionada, ya sea funcional o categorial:

DR_I_C	Repet_I_C	MVespont_I_C
DV_I_C	Anim_I_C	MVclav_I_C
MV_I_C	Fluidez_F_I_C	MVrecon_I_C
Copiafig_I_C	Escr_I_C	
Denom_I_C	Evocfig_I_C	

- Perceptual (I_P): intrusión de semejanza acústica o visual con el estímulo.

DV_I_P	Denom_I_P	MVclav_I_P
MV_I_P	Repet_I_P	MVrecon_I_P
Copiafig_I_P	MVespont_I_P	

- Recurrente: (I_R) repetición de la intrusión en un ensayo posterior.

MV_I_R
MVespont_I_R
NPSI_Mvclav_I_R

- No relacionada (I_NR): intrusión sin una relación obvia, fuera categorial, funcional o fonémica.

DV_I_NR	MVespont_I_NR	Anim_I_NR
MV_I_NR	Mvrecon_I_NR	Fluidez_F_I_NR
Evocfig_I_NR	Denom_I_NR	Escr_I_NR

- Asociación libre (I_AL): intrusiones relacionadas entre sí, pero sin una relación evidente con las palabras de la lista, o ítems de prueba.

MV_I_AL
MVespont_I_AL

Fluidez_F_I_AL
Denom_AL

MVclav_I_AL

Perseveración: repetición inapropiada o continuación de una respuesta previa tras el cambio en los requerimientos de la tarea. Se empleó la clasificación propuesta por Sandson y Albert (1984).

- Stuck in set (criterio): (P_SIS) es el mantenimiento inapropiado de la categoría o marco de referencia actual

Fluidez_F_P_SIS
MVclav_P_SIS

- Recurrente: (P_R) es la repetición no intencionada después del cese, es decir, ante un estímulo subsecuente, de una respuesta emitida previamente.

DR_P_R
MV_P_R
Denom_P_R

Repet_P_R
Anim_P_R
Fluidez_F_P_R

Evocfig_P_R
MVespont_P_R
MVclav_P_R

- Continua (P_C): es la repetición inapropiada, ininterrumpida de la respuesta o comportamiento actual.

DR_P_C
DV_P_C
MV_P_C
Copiafig_P_C

Denom_P_C
Repet_P_C
Anim_P_C
Fluidez_F_P_C

Escr_P_C
Evocfig_P_C
MVespont_P_C
MVclav_P_C

2.8.3 Variables Intervinientes

- Sexo
- Edad
- Escolaridad
- Subtipo y Severidad del Trastorno Cognitivo

2.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se utilizaron estadísticos de tendencia central para la descripción de datos sociodemográficos y de rendimiento cognitivo tanto cuantitativo como cualitativo. Se realizó una matriz de varianzas y covarianzas para identificar las variables que se mantuvieron constantes y no presentaron cambios para ninguno de los pacientes, las cuales fueron excluidas del análisis. A partir de las variables arrojadas por la matriz, se efectuó la prueba de normalidad correspondiente (Kolmogorov-Smirnov). Posteriormente, para el análisis de la relación entre las variables y el diagnóstico clínico se practicó ANOVA de un factor y la prueba de Kruskal Wallis para identificar la diferencia entre los grupos. Por otra parte, respecto del análisis de las variables cualitativas en sí mismas, se realizó un análisis factorial y de clúster jerárquico mediante el método vecino más lejano, a fin de identificar asociación entre las variables.

El análisis se llevó a cabo por medio del programa SPSS, versión 22 (SPSS Inc., Chicago).

CAPÍTULO III

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 66 adultos, en su mayoría mujeres (76%), con una media de edad de 75.5 años \pm 7.02 y una escolaridad promedio de 5.6 años \pm 4.38. En cuanto al nivel de escolaridad de la muestra, el 15% tenía escolaridad nula, un 30% escolaridad baja (1 a 4 años), 36% escolaridad media (5 a 9 años) y 18% alta (>10 años). Respecto de la aplicación del Neuropsi Breve, el 77.27% de la muestra fue clasificado como Normal, el 16.6% con Alteraciones Leves y el 6% con Alteraciones Moderadas (Tabla 8).

Para el análisis de los datos se conformaron tres grupos con base al diagnóstico clínico Normal (n=24), DCL (n=32) y Demencia (n=10). Dicho diagnóstico fue emitido por el geriatra tratante dentro del Servicio de Geriatria del Hospital General de México.

A continuación, se muestra las características demográficas de los grupos en cuanto a media de edad y escolaridad, así como la distribución por nivel de escolaridad (ver tabla 8).

Tabla 8: Características generales de los grupos

	Normal (N=24)	DCL (N=32)	Demencia (N=10)
Edad (Media)	73.92	76.16	77.60
Escolaridad (Media)	5.75	5.41	6.00
Nivel de Escolaridad			
Nula	8.3%	18.8%	20%
Baja	37.5%	28.1%	20%
Media	41.6%	31.3%	40%
Alta	12.5%	21.9%	20%

3.1 Variables Cuantitativas

A partir de la aplicación del Neuropsi Breve, se observa un rendimiento global promedio en el rango Normal, tanto para los sujetos del grupo Normal como aquellos con DCL, mientras que el grupo clasificado con Demencia se ubica predominantemente en el rango de Alteraciones Leves. El 95.8% de los sujetos Normales fueron clasificados con un rendimiento Normal, mientras que para los sujetos con DCL y Demencia fue del 78.1% y 30% respectivamente. En este último grupo, las Alteraciones Leves fueron las más prevalentes (40%).

Respecto de los dominios cognitivos evaluados, la mayoría se ubica en el rango Normal para todos los grupos, a excepción de los subtests de orientación temporal y evocación de la figura semicompleja en el grupo de Demencia. En el primer caso, el 50% de los participantes con Demencia rindió en el rango de Alteraciones Severas, mientras que, para la evocación de la figura, 40% se ubicó en el rango Normal y otro 40% presentó Alteraciones Moderadas. La distribución del rendimiento para los distintos dominios cognitivos evaluados se presenta en la tabla 9, se excluyeron del análisis las tareas de lecto-escritura y secuenciación, dado que por la escolaridad de los sujetos no fueron aplicadas en el 45% de los participantes.

Tabla 9. Distribución porcentual por dominio cognitivo

Dominio	Subtest	Rango	Normal	DCL	Demencia
			%	%	%
Orientación	Tiempo	Normal	100	93.8	40
		Alt. Moderadas	0	0	10
		Alt. Severas	0	6.3	50
	Espacio	Normal	100	96.9	60
		Alt. Severas	0	3.1	40
		Persona	Normal	100	96.9
		Alt. Severas	0	3.1	40

Tabla 9. Distribución porcentual por dominio cognitivo

Dominio	Subtest	Rango	Normal	DCL	Demencia	
			%	%	%	
Atención y Concentración	Dígitos regresión	Normal Alto	0	6.3	0	
		Normal	95.8	68.8	80	
		Alt. Moderadas	4.2	25	20	
	Detección visual	Normal	77.3	77.4	80	
		Alt. Moderadas	18.2	12.9	0	
		Alt. Severas	4.5	9.7	20	
	Resta	Normal	83.3	75	60	
		Alt. Moderadas	12.5	18.8	30	
		Alt. Severas	4.2	6.3	10	
Memoria Codificación	Memoria Verbal	Normal Alto	20.8	9.4	10	
		Normal	75	81.3	70	
		Alt. Moderadas	4.2	9.4	10	
		Alt. Severas	0	0	10	
	Copia Fig. Semicompleja	Normal Alto	4.2	0	0	
		Normal	95.8	96.9	80	
		Alt. Moderadas	0	3.1	20	
	Memoria Evocación	Evocación Fig. Semicompleja	Normal	100	84.4	40
			Alt. Moderadas	0	12.5	40
Alt. Severas			0	3.1	20	
Memoria Verbal Espontánea		Normal	87.5	71.9	50	
		Alt. Moderadas	8.3	18.8	30	
		Alt. Severas	4.2	9.4	20	
Memoria Verbal Claves		Normal Alto	4.2	0	0	
		Normal	87.5	65.6	70	
		Alt. Moderadas	8.3	25	30	
		Alt. Severas	0	9.4	0	
		Memoria Verbal Reconocimiento	Normal	95.8	78.1	60
			Alt. Moderadas	4.2	15.6	30
Alt. Severas	0		6.3	10		
Lenguaje	Denominación	Normal	100	100	90	
		Alt. Moderadas	0	0	10	
	Repetición	Normal	100	93.8	90	
		Alt. Severas	0	6.3	10	
	Comprensión	Normal Alto	4.2	3.2	0	
		Normal	87.5	74.2	70	
		Alt. Moderadas	4.2	3.2	0	
		Alt. Severas	4.2	19.4	30	
	Fluidez Semántica	Normal Alto	12.5	3.1	0	
		Normal	87.5	78.1	60	
		Alt. Moderadas	0	18.8	40	
		Fluidez Fonológica	Normal Alto	9.1	0	0
Normal	86.4		80.8	75		
	Alt. Moderadas	4.5	19.2	25		

Tabla 9. Distribución porcentual por dominio cognitivo

Dominio	Subtest	Rango	Normal	DCL	Demencia
			%	%	%
Funciones Ejecutivas, Conceptuales y Motoras	Semejanzas	Normal Alto	8.3	3.2	0
		Normal	87.5	87.1	90
		Alt. Moderadas	4.2	9.7	10
	Calculo	Normal	95.5	96.2	87.5
		Alt. Moderadas	4.5	0	12.5
		Alt. Severas	0	3.8	0
	Función Motora_der	Normal	79.2	75	100
		Alt. Moderadas	16.7	12.5	0
		Alt. Severas	4.2	12.5	0
	Función Motora_izq	Normal	79.2	87.5	80
		Alt. Moderadas	8.3	9.4	10
		Alt. Severas	12.5	3.1	10
	Mov. Alternos	Normal	91.7	96.9	90
		Alt. Moderadas	8.3	0	0
		Alt. Severas	0	3.1	10
Reacciones Opuestas	Normal	100	96.9	90	
	Alt. Moderadas	0	2.1	10	
Clasificación Rendimiento Cognitivo (Neuropsi Breve)		Normal	95.8%	78.1%	30%
		Alt. Leve	4.2%	18.7%	40%
		Alt. Moderadas	0%	3.1%	30%

Nota: Se señala en negritas el rango más prevalente para cada uno de los grupos diagnósticos.

La figura 5 muestra la media del perfil normalizado para los grupos, a partir de éste podemos observar que los sujetos dentro del grupo Normal presentan un rendimiento acorde a lo esperado para su grupo de edad, de ahí que sus funciones se encuentran conservadas. En el análisis intra-grupo, el componente semántico en la tarea de fluidez, así como en la codificación de palabras y copia de la figura semicompleja fueron las que presentaron mejor rendimiento lo cual sugiere que las funciones mnésicas y de acceso léxico se encuentran fortalecidas. En contra parte, las tareas de detección visual y resta son las que presentan un menor desempeño, indicando que la atención selectiva junto con la concentración serían áreas vulnerables dentro del grupo.

Respecto del grupo con DCL, se observa una ligera disminución en el rendimiento comparada con los sujetos Normales; no obstante, se mantiene dentro de los límites normales. En el análisis intra-grupo se identifican como fortalezas las tareas de codificación (memoria verbal y copia de figura semicompleja), así como los movimientos alternos. Por otra parte, se notan debilitadas las tareas de evocación espontánea de la memoria verbal, evocación por categorías, detección visual y resta, indicando un incremento en las dificultades en las habilidades mnésico-atencionales y de concentración. Es importante recordar el criterio de preservación de la funcionalidad en el DCL, de ahí que es común que el rendimiento cognitivo se mantenga dentro de los límites normales, aunque disminuido respecto de los sujetos Normales.

En cuanto los participantes con diagnóstico de Demencia, se observa la presencia de desorientación en tiempo y persona, así como fallas mnésicas en cuanto a la evocación espontánea, tanto de material verbal como visoespacial (figura semicompleja), con un rendimiento en el rango de alteraciones moderadas. Adicionalmente, las tareas de: detección visual, evocación por reconocimiento, comprensión y resta, aunque dentro de la norma se ubican en los límites inferiores. Lo anterior indica dificultades significativas para ubicarse en el tiempo, proporcionar información personal y recuperar la información que se le proporciona, lo cual limita su capacidad de aprendizaje, condición que es parte de los signos cardinales de la demencia. Así mismo, sus habilidades atencionales y de concentración se encuentran disminuidas, repercutiendo también en su comprensión y seguimiento de instrucciones.

El análisis inter-grupo indica un perfil cognitivo similar, aunque con una disminución progresiva entre los grupos. Las funciones mnésicas de evocación y de orientación (tiempo y persona) son las que marcan con mayor claridad el declive, seguidas de las tareas de atención y concentración (detección visual y resta), el resto de la ejecución se mantiene semejante entre los grupos, particularmente en los subtests de denominación, repetición, cálculo y funcionamiento motor. Por su parte, las tareas de dígitos en regresión, evocación por categorías, semejanzas y fluidez presenta mayor cercanía entre los grupos DCL y Demencia, mientras que la orientación en persona, codificación (palabras y figura semicompleja) y evocación por reconocimiento son similares entre los sujetos Normales y aquellos con DCL.

Las tareas que tras el análisis (ANOVA o Kruskal-Wallis, dependiendo del caso) presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, fueron: orientación (tiempo y persona), dígitos en regresión, codificación memoria verbal, tareas de evocación (figura semicompleja, memoria verbal espontánea, por claves y reconocimiento), fluidez semántica y fonológica, además del puntaje total del Neuropsi-Breve (ver tabla 10). Adicionalmente se realizó un análisis por escolaridad, puesto que la literatura ha reportado que existen tareas que son más susceptibles a un efecto de escolarización, en el caso de la muestra evaluada se encontraron que los subtest: dígitos en regresión, detección visual, resta, codificación (memoria verbal y figura semicompleja), evocación: memoria verbal espontánea, comprensión, fluidez verbal (semántica y fonológica), semejanzas, cálculo, así como el puntaje total, presentaron diferencias significativas, indicando que el rendimiento se ve afectado por el grado de escolaridad de los sujetos.

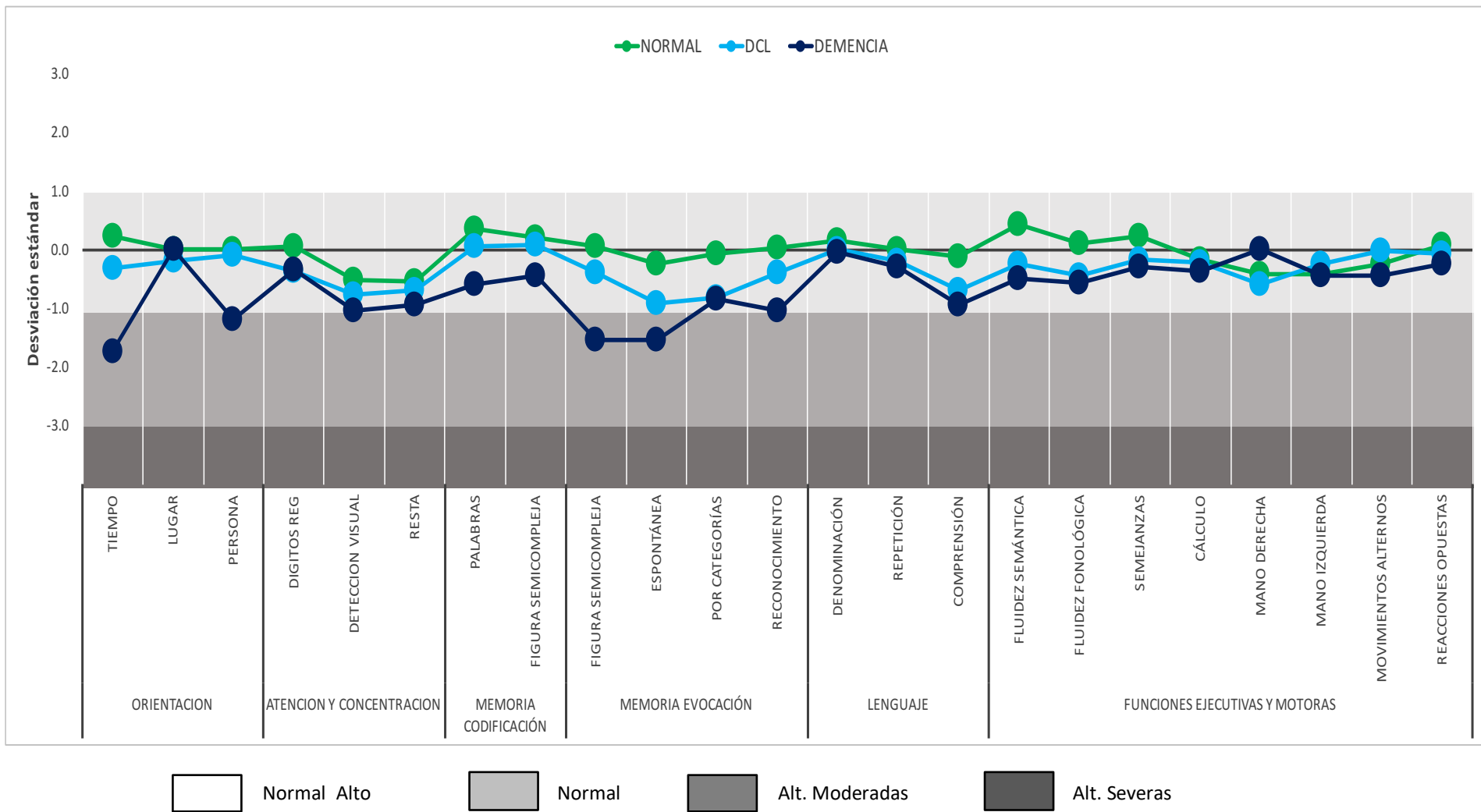


Figura 5. Perfil general de rendimiento cognitivo de los participantes

Tabla 10. Media de rendimiento cognitivo por grupo diagnóstico

Dominio	Subtest	Normal		DCL		Demencia	
		Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
Orientación	Orientación***	5.96 (.204)	5-6	5,38 (.793)	4-6	3.80 (1.687)	2-6
Atención y Concentración	Dígitos regresión**/ e***	3.33 (.637)	2-4	2.69 (.780)	2-5	2.70 (1.160)	0-4
	Detección visual e**	7.65 (3.433)	1-14	6.55 (3.161)	0-12	5.60 (3.239)	1-10
	Resta e***	4.25 (0.989)	1-5	3.75 (1.391)	0-5	3.60 (1.350)	1-5
Memoria Codificación	Memoria Verbal**/ e***	4.60 (0.735)	2.67-5.67	4.30 (0.758)	2.67-6	3.66 (0.702)	2.33-4.67
	Copia Fig. Semicompleja e***	10.19 (1.405)	7-12	9.66 (1.994)	4-12	8.60 (2.025)	6-12
Memoria Evocación	Evocación Fig. Semicompleja***	7.25 (2.294)	3-11	5.77 (2.777)	0-11	2.15 (2.604)	0-6
	Memoria Verbal Espontánea***/ e**	2.88 (1.825)	0-5	1.25 (1.626)	0-5	0.40 (0.516)	0-1
	Memoria Verbal Claves**	3.63 (1.527)	1-6	2.31 (1.401)	0-5	2.00 (1.155)	0-4
	Memoria Verbal Reconocimiento*	5.42 (0.717)	4-6	4.83 (1.194)	2-6	3.90 (1.853)	0-6
Lenguaje	Denominación	7,83 (0.381)	7-8	7,66 (0.483)	7-8	7,50 (0.707)	6-8
	Repetición	4.00 (0.000)	4-4	3.94 (0.246)	3-4	3.90 (0.316)	3-4
	Comprensión e**	4.83 (0.868)	3-6	4.58 (1.025)	2-6	4,30 (0.949)	2-5
	Fluidez Semántica**/ e*	18.33 (3.919)	11-27	14.59 (5.627)	6-27	12.50 (4.528)	8-19

Tabla 10. Media de rendimiento cognitivo por grupo diagnóstico

Dominio	Subtest	Normal		DCL		Demencia	
		Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
	Fluidez Fonológica**/ e**	10.08 (4.010)	4-22	7,06 (4.049)	0-16	6.10 (4.175)	0-12
Lecto-escritura	Lectura	1.83(1.067)	0-3	1.78 (0.976)	0-3	1.00 (1.15)	0-3
	Escritura	1.94 (0.235)	1-2	1.88 (0.323)	1-2	1.50 (0.925)	0-2
Funciones Ejecutivas, Conceptuales y Motoras	Semejanzas e*	4.46 (1.668)	0-6	3.56 (1.585)	1-6	3.20 (2.251)	0-6
	Calculo e**	1.92 (0.776)	1-3	1.66 (0.902)	0-3	1.60 (1.174)	0-3
	Secuencia	0.28 (0.447)	0-1	0.35 (0.492)	0-1	0.25 (0.462)	0-1
	Función Motora_der	1.17 (0.761)	0-2	1.09 (0.777)	0-2	1.50 (0.527)	1-2
	Función Motora_izq	1.13 (0.741)	0-2	1.06 (0.716)	0-2	1.10 (0.738)	0-2
	Mov. Alternos	1.17 (0.482)	1-2	1.31 (0.693)	0-2	1.00 (0.471)	0-2
	Reacciones_opuestas	1.70 (0.470)	1-2	1.56 (0.564)	0-2	1.40 (0.699)	1-2
Puntaje Total***/ e***		88.96 (12.963)	63-110	77.88 (14.690)	46.67- 101.17	66.51 (13.187)	43.83 – 87.17

Nota: Se señalan en negritas aquellas tareas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001. El superíndice “e”, indica las tareas que arrojaron diferencias considerando el nivel de escolaridad

Los subtest que resultaron estadísticamente significativos por grupo diagnóstico, muestran un patrón lineal descendente, a excepción de la tarea de dígitos en regresión, en donde la media de los sujetos con DCL fue incluso ligeramente menor respecto de aquellos con Demencia. Por otro lado, en cuanto al nivel de escolaridad se observa un efecto inverso, es decir un patrón lineal ascendente conforme se incrementa la escolaridad. Dicho patrón descendente por grupo diagnóstico (Normal-DCL-Demencia) y ascendente por escolaridad (Nula-Baja-Media-Alta) también es observado en el puntaje total del Neuropsi-Breve, como puede observarse en el siguiente diagrama de cajas (Figura 6).

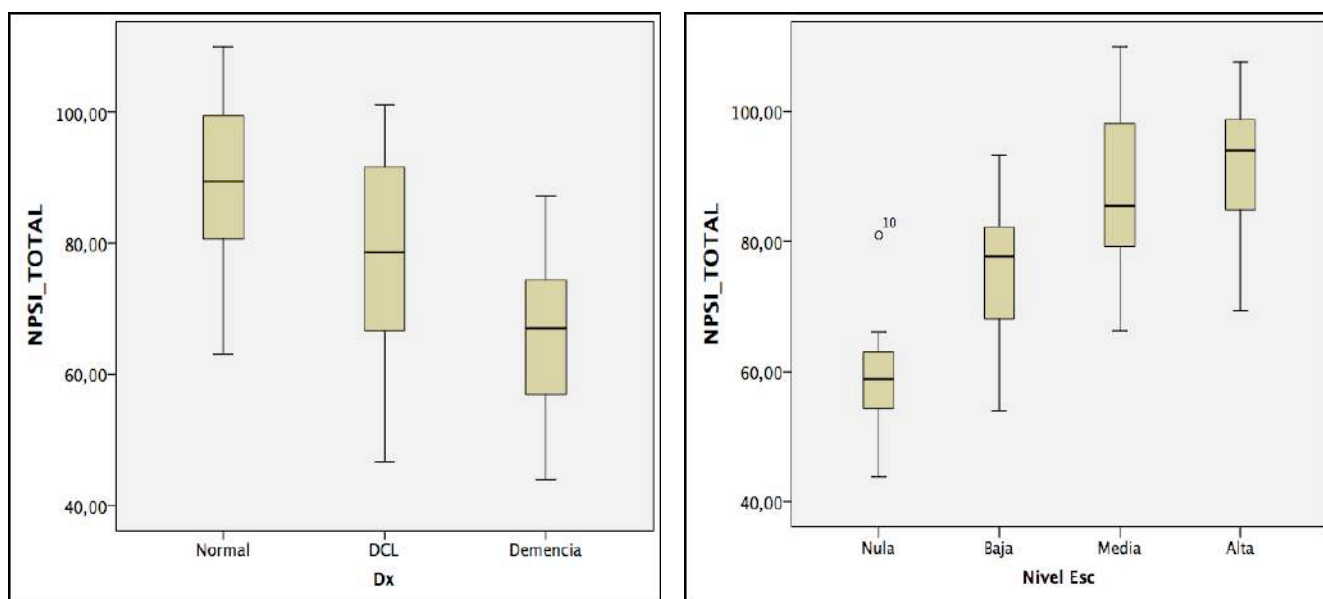


Figura 6: Media del puntaje total del Neuropsi-Breve según grupo diagnóstico y nivel de escolaridad

En cuanto a la distribución de los puntajes, la siguiente figura muestra los histogramas por grupo diagnóstico (Figura 7) y escolaridad (Figura 8) para aquellas variables que resultaron significativas.

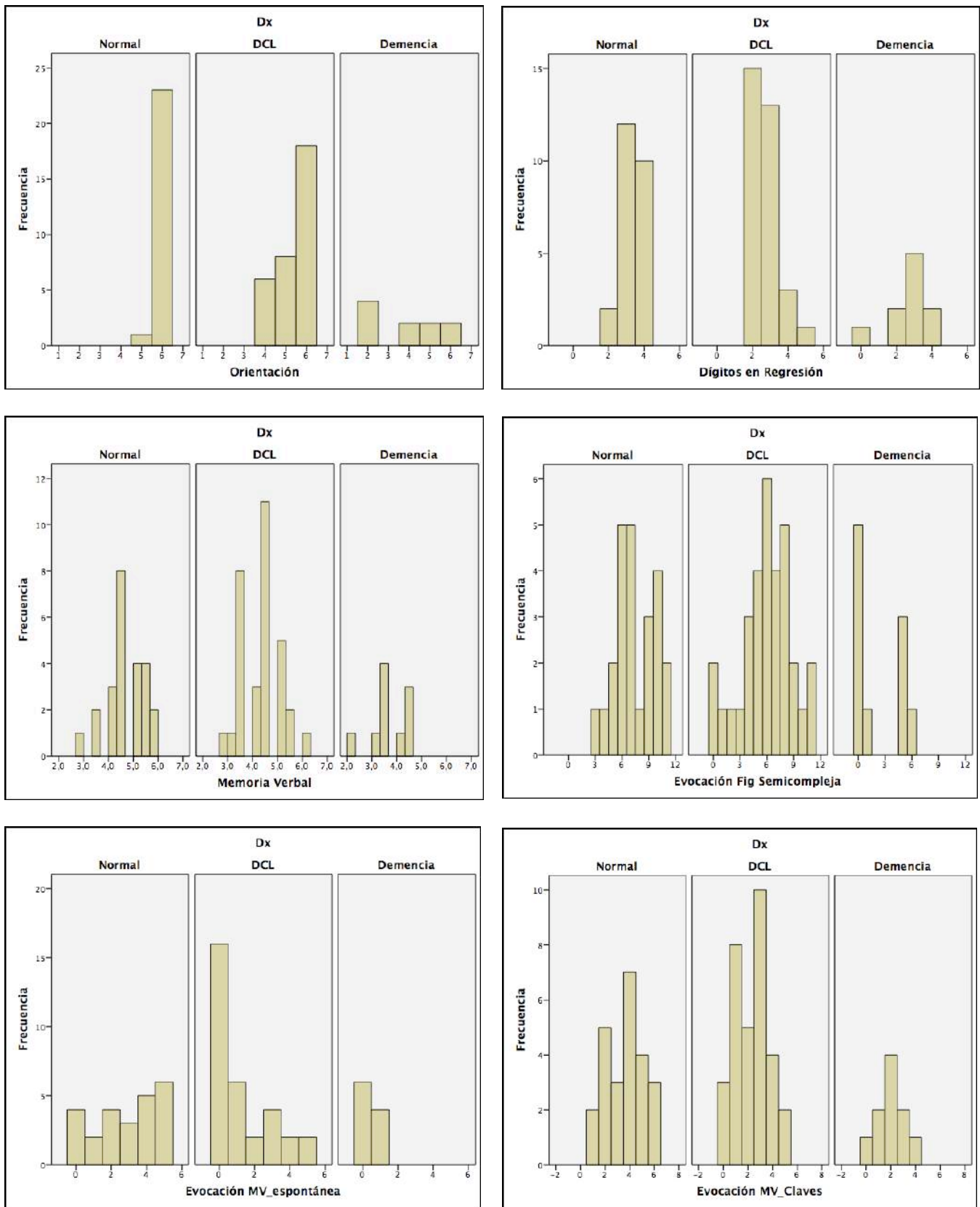


Figura 7: Histograma de los subtests estadísticamente significativos por grupo diagnóstico.

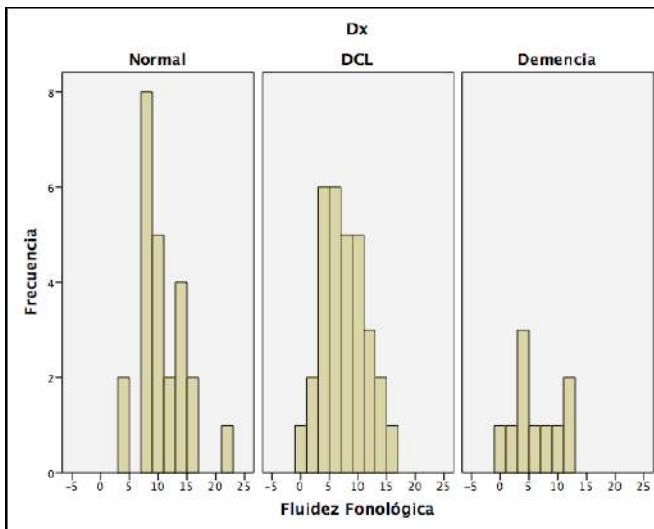
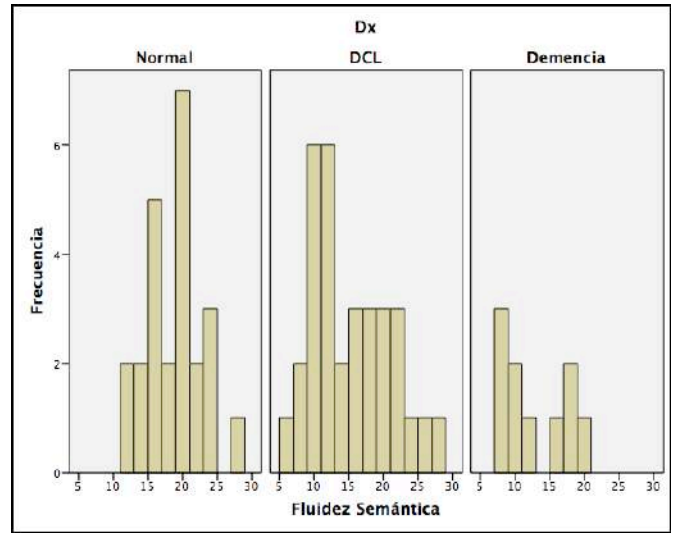
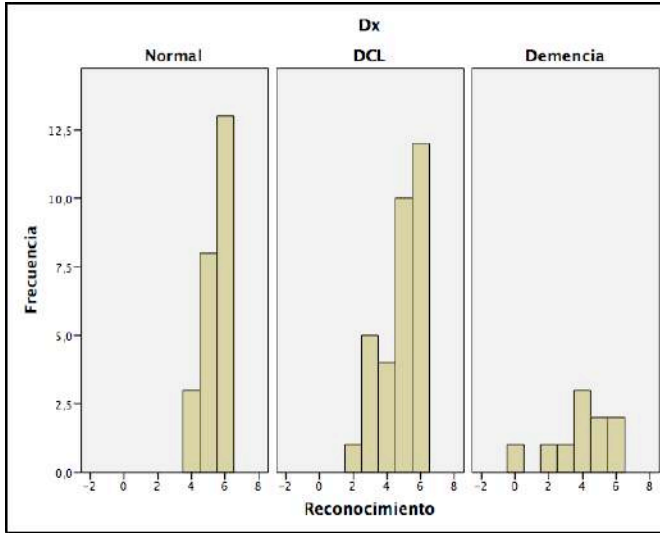


Figura 7: Histograma de los subtests estadísticamente significativos por grupo diagnóstico (continuación)

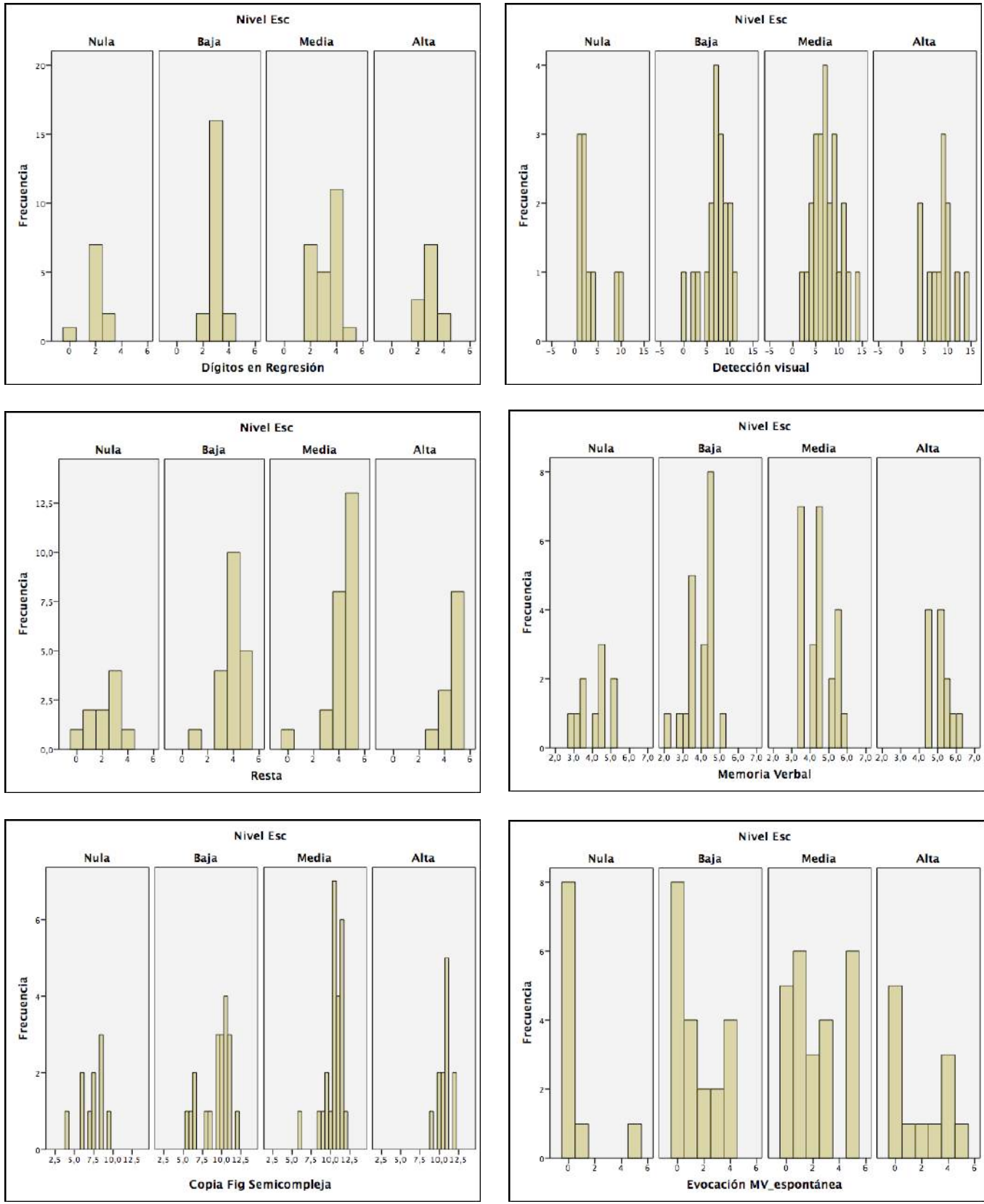


Figura 8: Histograma de los subtests estadísticamente significativos por escolaridad.

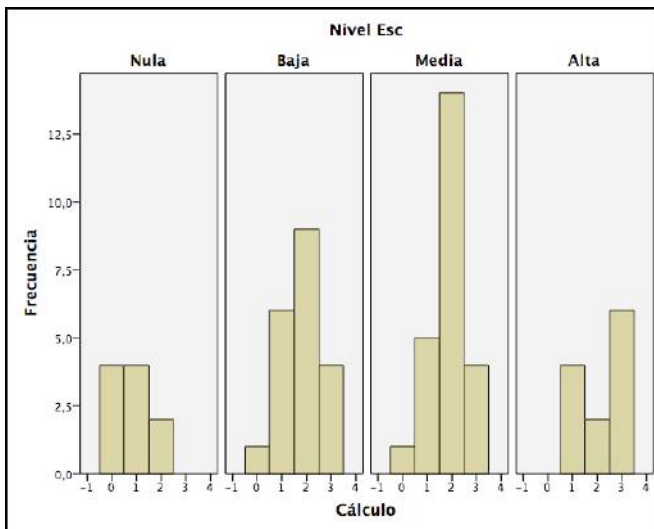
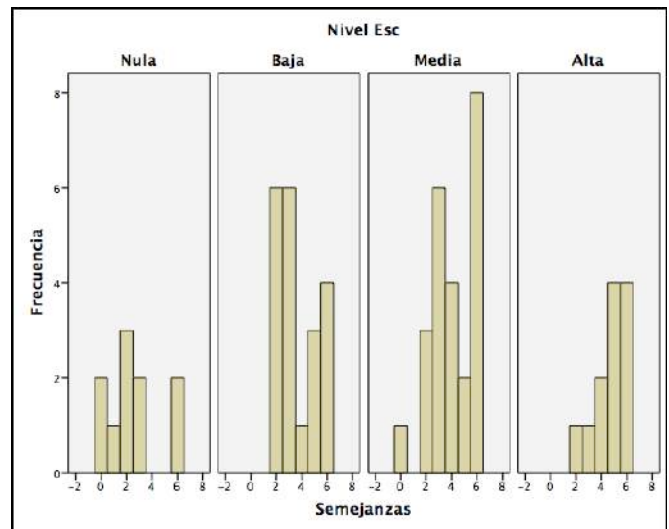
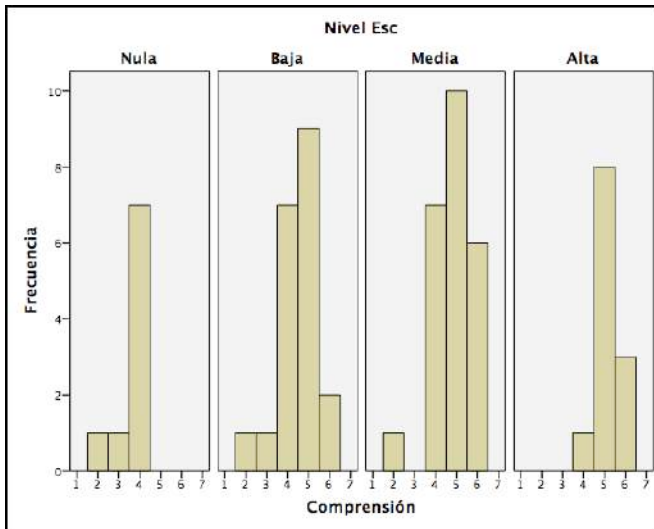
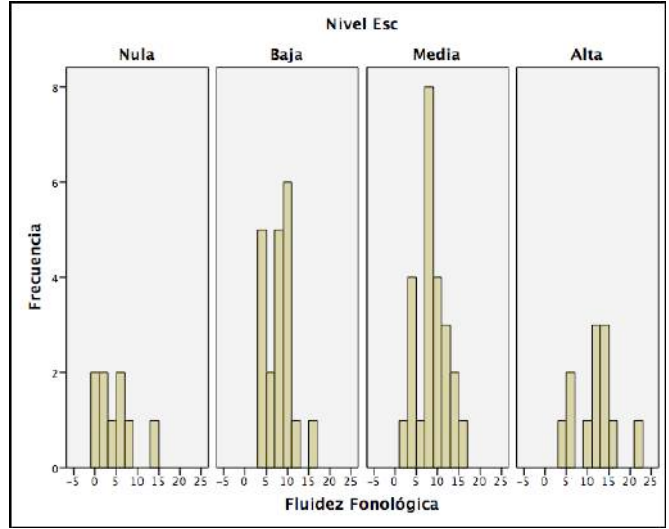
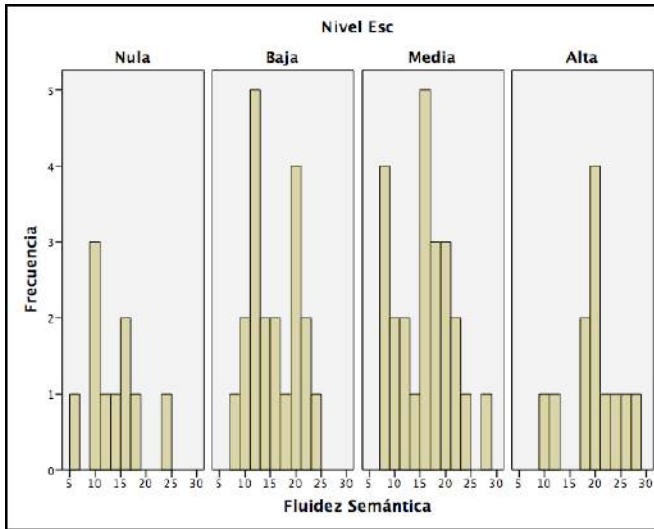


Figura 8: Histograma de los subtests estadísticamente significativos por escolaridad. (continuación)

3.2 Variables Cualitativas

El análisis de las intrusiones y perseveraciones del Neuropsi-Breve se realizó en tres niveles: (1) por subtest, el cual recoge los subtests en los que fue evaluado cada subtipo de intrusión y perseveración, (2) sumatoria por subtipo, i.e. Intrusiones Conceptuales Totales, la cual agrupa las intrusiones conceptuales de todos los subtests en los que se registró y (3) sumatoria total de intrusiones y perseveraciones (Intrusiones Totales/ Perseveraciones Totales) la cual considera todos los subtipos de intrusiones y perseveraciones.

En el primer nivel de análisis, como resultado de la matriz de varianza y covarianza, se descartaron 21 variables, las cuales se mostraron constantes entre los sujetos por lo que se excluyeron del análisis posterior. Dichas variables fueron: DR_P_C, Copiafig_I_P, Denom_I_P, Denom_I_AL, Denom_I_NR, Denom_P_R, Denom_P_C, Repet_I_NR, Repet_P_R, Repet_P_C, Anim_I_NR, Anim_P_C, MVespont_I_P, MVespont_I_R, MVclav_I_P, MVclav_I_R, MVclav_I_AL, MVclav_I_NR, MVclav_P_SIS, MVclav_P_C y MVrecon_I_P.

Considerando la muestra total, se tuvo un mayor número de intrusiones (72%) en comparación con las perseveraciones (28%). Dentro de las intrusiones, las intrusiones conceptuales (65%) fueron las más comunes, seguidas de las perceptuales (20%) y no relacionadas (12%), mientras que las intrusiones recurrentes (1%) y de asociación libre (2%) fueron las que se presentaron con menor frecuencia. Respecto de las perseveraciones el 87% fueron recurrentes, un 12% continuas y un 1% fueron de criterio (stuck-in-set).

Al tomar en cuenta el grupo diagnóstico, la proporción en la frecuencia de las distintas intrusiones se mantiene; sin embargo, se observan ligeras diferencias entre los grupos. Las intrusiones conceptuales presentan un patrón lineal ascendente, es así que, mientras que en el grupo Normal estas representan el 60% de las intrusiones, en el DCL y Demencia la frecuencia se incrementa al 64% y 71%, respectivamente. Un efecto contrario se observa en las intrusiones perceptuales, en donde son más frecuentes en el grupo Normal (29.8%), reduciendo su frecuencia en el DCL (19.2%) y la Demencia (14%). En cuanto a las intrusiones no relacionadas y de asociación libre, se observa que estas son más frecuentes en el grupo con DCL (13% y 3% respectivamente) en comparación con los sujetos Normales y con Demencia (Ver figura 9).

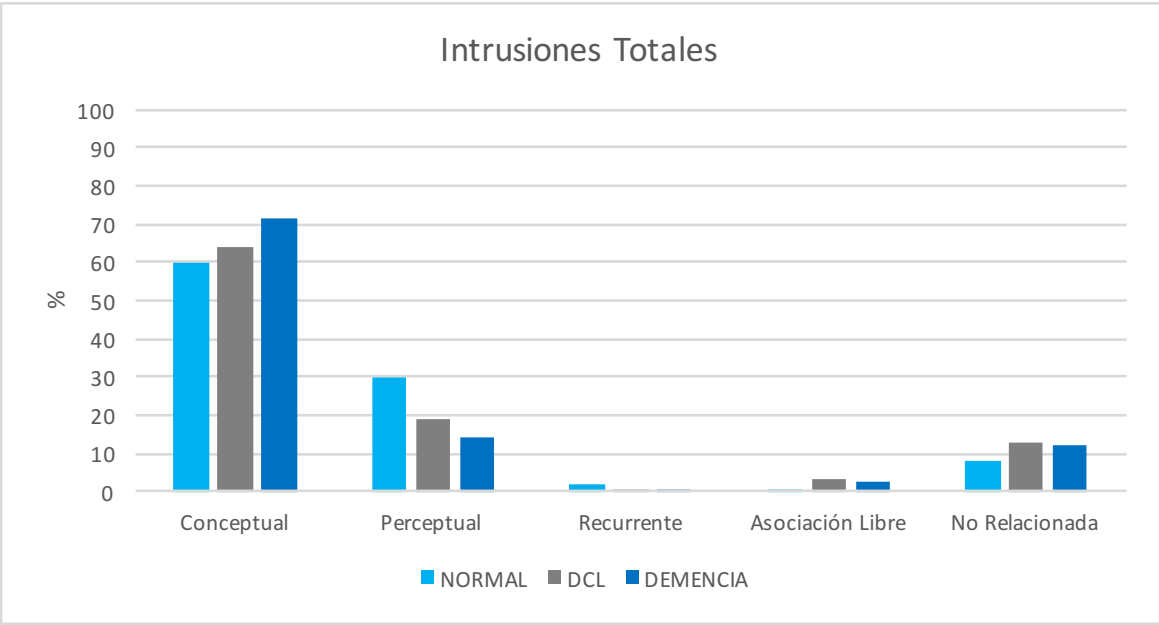


Figura 9. Porcentaje de intrusiones totales por grupo diagnóstico

Las perseveraciones mantuvieron también el patrón global en cuanto a frecuencia; no obstante, se observan variaciones entre los grupos. Las perseveraciones recurrentes fueron más frecuentes en el grupo con DCL (94%), seguido del grupo Normal (86%) y posteriormente los pacientes con Demencia (75%). Por otra parte, se identificó un mayor número de perseveraciones continuas en el grupo con Demencia (24.6%), seguido de los sujetos Normales (13.6%) y con DCL (5.8%). Las perseveraciones de criterio (stuck-in-set) fueron las menos prevalentes al observarse únicamente en el grupo DCL, en donde representaron el 1.3% de las perseveraciones totales de este grupo (Ver figura 10).

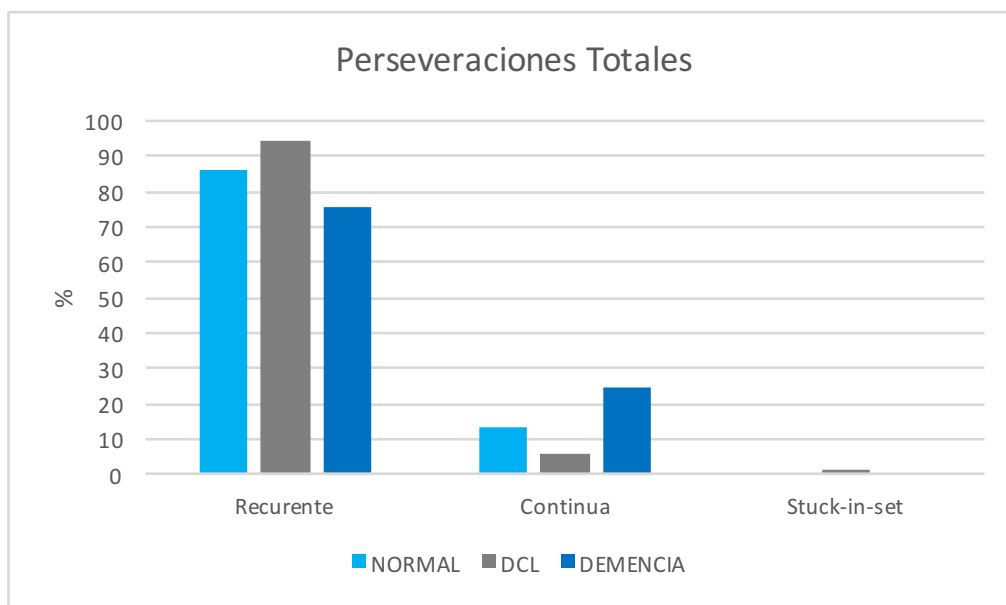


Figura 10. Porcentaje de perseveraciones totales por grupo diagnóstico

Las tablas 11 y 12 presentan los descriptivos de la ejecución cualitativa (intrusiones y perseveraciones) de la muestra, señalando el promedio por subtest, los máximos y mínimos obtenidos, así como aquellas variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 11. Intrusiones

Subtipo	Tarea	Sig. Dx	Normal		DCL		Demencia	
			Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
Conceptual (I_C)	Dígitos en Regresión	0.285	0.04 (0.2.04)	0-1	0.09 (0.296)	0-1	0.22 (0.441)	0-1
	Detección Visual*	0.024	0.09 (0.417)	0-2	0.55 (1.567)	0-7	5.80 (14.258)	0-46
	Memoria Verbal	0.346	0.38 (0.495)	0-1	0.28 (0.457)	0-1	0.60 (0.699)	0-2
	Copia Fig. Semicompleja	0.665	0.17 (0.381)	0-1	0.19 (0.397)	0-1	0.30 (0.483)	0-1
	Denominación	0.056	0.17 (0.381)	0-1	0.53 (0.671)	0-2	0.50 (0.527)	0-1
	Repetición	0.340	0.00 (0.000)	0-0	0.06 (0.246)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
	Fluidez Semántica	0.588	0.00 (0.000)	0-0	0.03 (0.177)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
	Fluidez Fonológica**	0.006	0.58 (0.974)	0-3	0.39 (0.761)	0-3	1.40 (0.966)	0-3
	Evocación Fig. Semicompleja	0.809	0.08 (0.408)	0-2	0.03 (0.177)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
	Evocación Espontánea	0.509	0.33 (0.565)	0-2	0.59 (0.837)	0-3	0.90 (1,595)	0-5
	Evocación Claves*	0.021	2.63 (2.337)	0-8	4.19 (2.934)	0-10	5.80 (3.293)	1-10
	Reconocimiento	0.404	0.25 (0.532)	0-2	0.28 (0.523)	0-2	0.60 (0.843)	0-2
Perceptual (I_P)	Detección Visual ^{e**}	0.850	2.43 (3.474)	0-11	2.19 (3.833)	0-13	3.10 (4.748)	0-12

Tabla 11. Intrusiones

Subtipo	Tarea	Sig. Dx	Normal		DCL		Demencia	
			Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
No Relacionadas (I_NR)	Memoria Verbal	0.588	0.00 (0.000)	0-0	0.03 (0.177)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
	Repetición	0.061	0.00 (0.000)	0-0	0.00 (0.000)	0-0	0.10 (0.316)	0-1
	Detección visual*	0.021	0.13 (0.458)	0-2	0.58 (2.884)	0-16	0.70 (1.049)	0-3
	Memoria Verbal	0.221	0.04 (0.204)	0-1	0.06 (0.246)	0-1	0.40 (0.843)	0-2
	Fluidez Fonológica	0.786	0.04 (0.204)	0-1	0.10 (0.396)	0-2	0.20 (0.632)	0-2
	Evocación Fig. Semicompleja	0.061	0.00 (0.000)	0-0	0.00 (0.000)	0-0	0.10 (0.316)	0-1
	Evocación Espontánea	0.523	0.13 (0.338)	0-1	0.31 (0.644)	0-2	0.20 (0.632)	0-2
Reconocimiento	0.170	0.29 (0.550)	0-2	0.41 (0.911)	0-4	1.10 (1.449)	0-4	
Recurrentes (I_R)	Memoria verbal	0.993	0.13 (0.448)	0-2	0.09 (0.296)	0-1	0.10 (0.316)	0-1
Asociación Libre	Memoria Verbal	0.306	0.00 (0.000)	0-0	0.6 (0.354)	0-2	0.20 (0.632)	0-2
	Fluidez Fonológica	0.688	0.04 (0.204)	0-1	0.19 (0.792)	0-4	0.00 (0.000)	0-0
	Evocación espontánea	0.356	0.00 (0.000)	0-0	0.09 (0.390)	0-2	0.30 (0.949)	0-3

Nota: Se señalan en negritas aquellas tareas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001. El superíndice "e", indica las tareas que arrojaron diferencias considerando el nivel de escolaridad

Tabla 12. Perseveraciones

Subtipo	Tarea	Sig. Dx	Normal		DCL		Demencia	
			Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
Recurrente (P_R)	Dígitos en Regresión	0.113	0.79 (0.884)	0-3	0.88 (0.907)	0-3	0.22 (0.441)	0-1
	Memoria Verbal	0.184	0.67 (0.816)	0-3	1.22 (1.184)	0-4	1.20 (1.229)	0-4
	Fluidez Semántica*/^e**	0.024	0.63 (0.770)	0-3	1.22 (1.699)	0-8	2.00 (1.563)	0-5
	Fluidez Fonológica	0.120	0.50 (0.659)	0-2	0.71 (1.616)	0-8	1.40 (1.838)	0-6
	Evocación Fig. Semicompleja	0.950	0.33 (0.637)	0-2	0.34 (0.827)	0-4	0.30 (0.675)	0-2
	Evocación Espontánea	0.366	0.00 (0.000)	0-0	0.06 (0.246)	0-1	0.10 (0.316)	0-1
	Evocación Claves	0.108	0.00 (0.000)	0-0	0.13 (0.336)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
Continua (P_C)	Detección Visual	0.260	0.43 (2.085)	0-10	0.00 (0.000)	0-0	1.60 (5.060)	0-16
	Memoria Verbal	0.340	0.00 (0.000)	0-0	0.19 (0.896)	0-5	0.00 (0.000)	0-0
	Copia Fig. Semicompleja	0.814	0.04 (0.204)	0-1	0.03 (0.177)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
	Fluidez Fonológica	0.064	0.00 (0.000)	0-0	0.00 (0.000)	0-0	0.10 (0.316)	0-1
	Evocación Fig. Semicompleja	0.588	0.00 (0.000)	0-0	0.03 (0.177)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
	Evocación Espontánea	0.588	0.00 (0.000)	0-0	0.03 (0.177)	0-1	0.00 (0.000)	0-0
Stuck-in-Set	Fluidez Fonológica	0.578	0.00 (0.000)	0-0	0.06 (0.359)	0-2	0.00 (0.000)	0-0

Nota: Se señalan en negritas aquellas tareas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001. El superíndice "e", indica las tareas que arrojaron diferencias considerando el nivel de escolaridad

En cuanto a las intrusiones, dentro del subtipo de intrusiones conceptuales, las observadas en la tarea de detección visual, fluidez fonológica y evocación con claves alcanzaron la significancia estadística, lo mismo que las intrusiones no relacionadas dentro de la tarea de detección visual, el resto de las intrusiones no resultaron estadísticamente significativas. Por su parte, fueron las perseveraciones recurrentes dentro de la tarea de fluidez semántica las que alcanzaron la significancia estadística entre los grupos diagnósticos. Al igual que para las variables cuantitativas, se llevó a cabo un análisis cuyo objetivo fue el identificar diferencias en los subtipos de intrusiones y perseveraciones con base en el nivel educativo, encontrándose que las intrusiones perceptuales dentro de la tarea de detección visual, junto con las perseveraciones recurrentes en la fluidez semántica fueron las únicas que presentaron significancia estadística.

Se identificó un patrón ascendente, para los grupos DCL y Demencia respecto de los Normales para las intrusiones conceptuales en la tarea de evocación por claves, así como para las perseveraciones recurrentes en la fluidez semántica (animales). Lo mismo que para las intrusiones conceptuales y no relacionadas en el subtest de detección visual; no obstante, en el primer caso, existe mayor cercanía entre el grupo Normal y DCL, mientras que en las no relacionadas los sujetos con DCL se acercan al rendimiento de los pacientes con Demencia, teniendo presente que la frecuencia es cercana al cero en todos los grupos, por lo que la presentación de estas intrusiones es muy esporádica. De manera similar, se observa una baja frecuencia para las intrusiones conceptuales en la tarea de fluidez semántica, siendo estas mayores en el grupo de Demencia, seguidas por los sujetos Normales y posteriormente el grupo con DCL quienes presentan el promedio más bajo.

La figura 11 y 12 recogen la distribución de los puntajes en la muestra, para aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas por grupo diagnóstico y escolaridad.

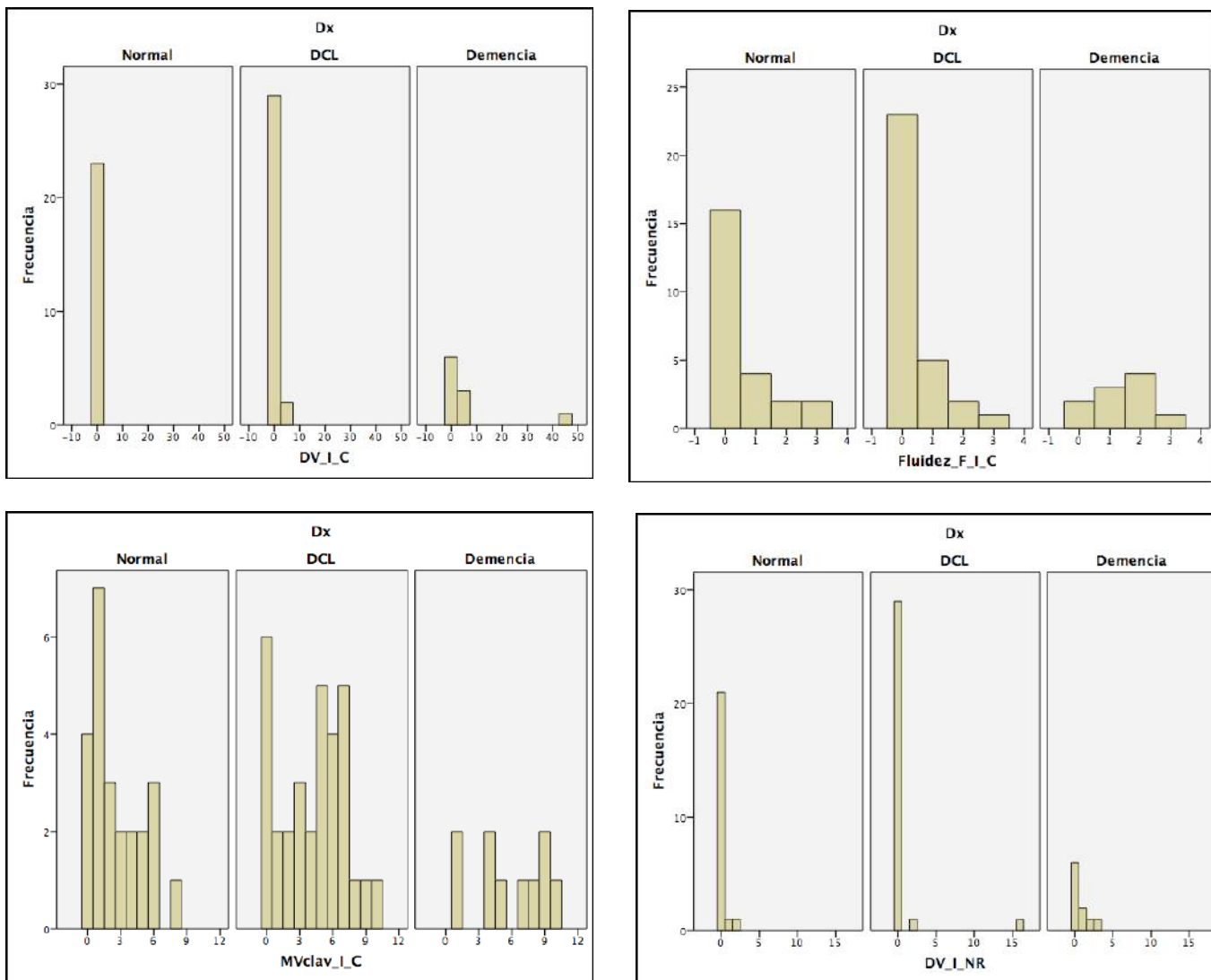


Figura 11: Histogramas por subtest de las variables cualitativas estadísticamente significativas.

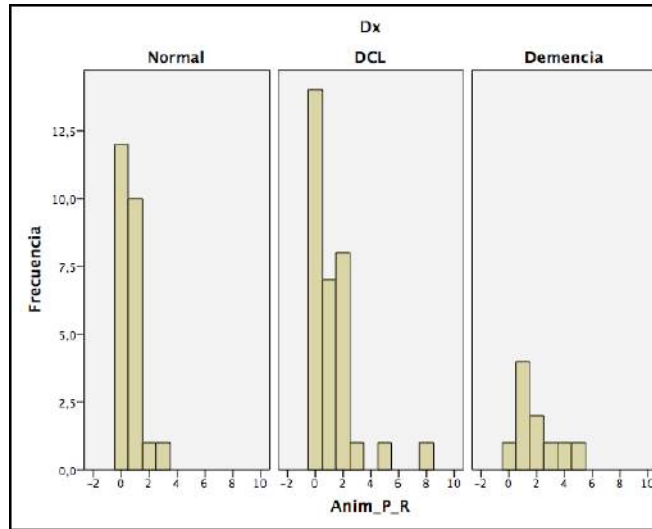


Figura 11: Histogramas por subtest de las variables cualitativas estadísticamente significativas (continuación)

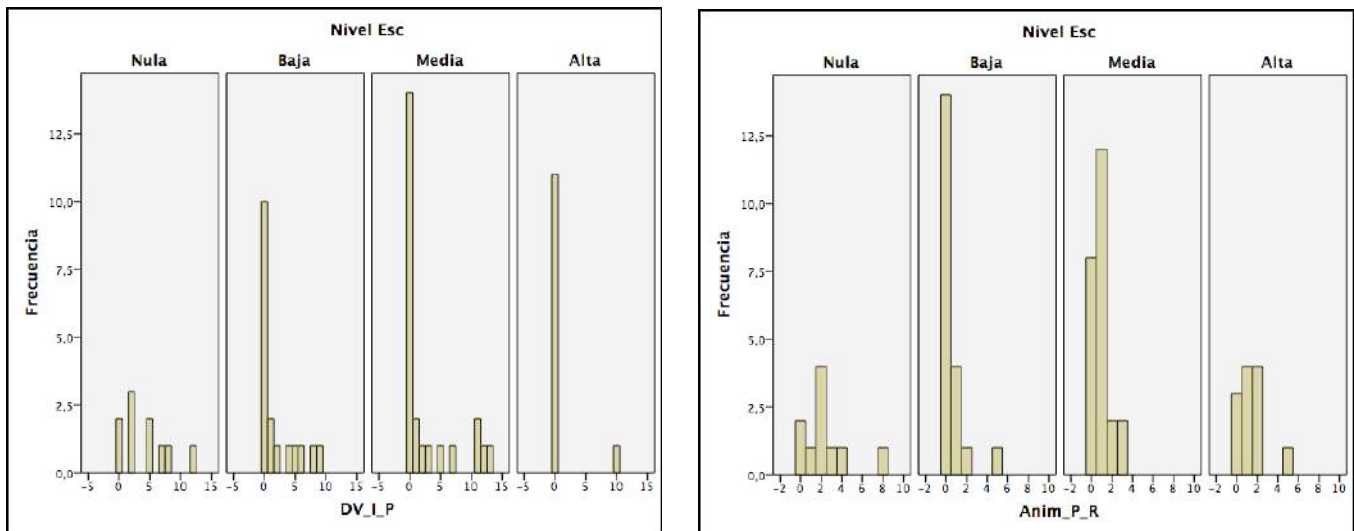


Figura 12: Histogramas por subtest de las variables cualitativas estadísticamente significativas por nivel de escolaridad

En cuanto al segundo y tercer nivel de análisis, la tabla 13 presenta los descriptivos de la sumatoria de los subtipos de intrusiones y perseveraciones, así como las intrusiones y perseveraciones totales. Únicamente se identificaron diferencias estadísticamente

significativas para las Intrusiones Conceptuales e Intrusiones Totales. En el análisis por nivel de escolaridad, ninguna de estas variables resultó significativa.

Las intrusiones conceptuales e intrusiones totales muestran una relación lineal ascendente, la cual como se refirió previamente resultó estadísticamente significativa. Respecto del resto de las intrusiones y perseveraciones, si bien no resultaron estadísticamente significativas, resalta el comportamiento de las intrusiones no relacionadas, intrusiones recurrentes, al igual que las perseveraciones totales, las cuales, conforme a lo esperado, muestran un patrón ascendente. Adicionalmente, fue de llamar la atención las intrusiones perceptuales y perseveraciones continuas, donde se identificó que el grupo DCL rindió incluso ligeramente mejor que el grupo Normal.

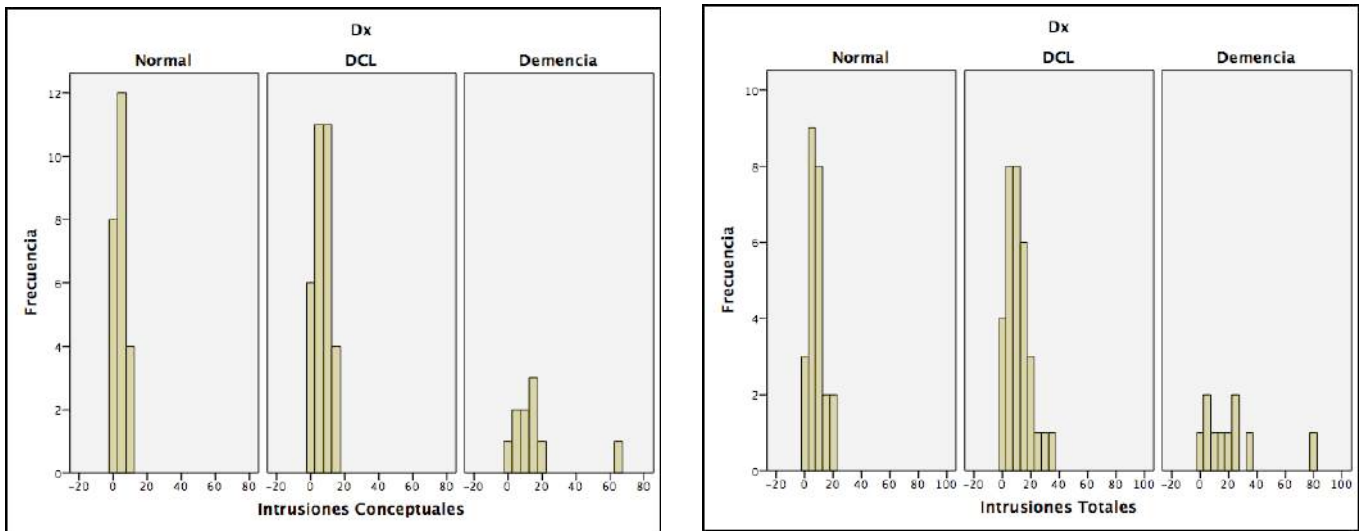


Figura 13: Histogramas por subtipo de intrusiones estadísticamente significativas.

Tabla 13. Intrusiones y Perseveraciones Totales

Subtipo	Sig. Dx	Normal		DCL		Demencia	
		Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
Intrusión Conceptual***	0.001	4.71 (2.805)	0-10	7.19 (4.344)	0-15	16.10 (17.368)	2-63
Intrusión Perceptual	0.731	2.33 (3.435)	0-11	2.16 (3.794)	0-13	3.20 (4.686)	0-12
Intrusión No Relacionadas	0.069	0.63 (0.924)	0-3	1.44 (3.564)	0-20	2.70 (2.751)	0-8
Intrusión Recurrentes	0.993	0.13 (0.448)	0-2	0.09 (0.296)	0-1	0.10 (0.316)	0-1
Intrusión Asociación Libre	0.318	0.04 (0.204)	0-1	0.34 (1.153)	0-6	0.50 (1.080)	0-3
INTRUSIONES TOTALES**	0.003	7.83 (5.088)	0-18	11.22 (8.568)	0-37	22.60 (22.756)	2-80
Perseveración Recurrente	0.099	2.92 (1.909)	0-7	4.53 (3.827)	0-19	5.20 (3.048)	1-9
Perseveración Continua	0.623	0.46 (2.043)	0-10	0.28 (0.958)	0-5	1.70 (5.034)	0-16
Perseveración Stuck in Set	0.588	0.00 (0.000)	0-0	0.06 (0.354)	0-2	0.00 (0.000)	0-0
PERSEVERACIONES TOTALES	0.185	3.38 (2.651)	0-12	4.81 (4.231)	0-20	6.90 (6.454)	1-23

Nota: Se señalan en negritas aquellas tareas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001.

3.3 Relación entre las variables

Un objetivo adicional dentro del presente trabajo fue el de identificar posibles relaciones de las variables cualitativas mediante la agrupación de estas. Para ello se realizó un análisis factorial, mediante componentes principales, se estableció como punto de corte para las variables una carga mayor al 0.4 (Manly, 1986). Los factores formados explicaron el 10.9%, 10.5%, 9.7% y 8.9 % de la varianza respectivamente (40% de la varianza total) (Tabla 15). En el primer factor se observa una carga semántica, agrupando predominantemente intrusiones conceptuales (I_C), así como el registro de tareas de memoria verbal. En el segundo factor, se identifica un menor peso semántico, se observa principalmente intrusiones de asociación libre (I_AL) y no relacionadas (I_NR), además de perseveraciones recurrentes (P_R), la tarea de registro que predomina es la de fluidez fonológica. El tercer factor, tiene una representación más heterogénea en cuanto a las tareas, observándose las intrusiones no relacionadas (I_NR) como aquellas de mayor frecuencia. Finalmente, el cuarto factor agrupa casi de manera exclusiva variables de contenido mnésico, similar al Factor I, aunque a diferencia de éste incorpora las intrusiones en el reconocimiento, siendo éstas las únicas variables de carga negativa dentro de los factores, indicando con ello una relación inversa con el resto de los elementos del grupo. Tras el factorial, se realizó un análisis de clúster para explorar la cercanía entre los factores, el cual arrojó tres clústeres. Los factores I y IV se mantuvieron independientes, mientras que el factor II y III se agrupó dentro del segundo clúster (Tabla 14).

Tabla 14. Análisis Factorial. Variables cualitativas y su carga dentro de los factores

Clúster 1		Clúster 2		Clúster 3			
Factor I		Factor II		Factor III		Factor IV	
MV_I_AL	,860	Fluidez_F_I_AL	,892	Repet_I_P	,935	MVclav_P_R	,755
Fluidez_F_P_C	,825	Copiafig_P_C	,864	Evocfig_I_NR	,935	Repet_I_C	,700
DV_I_C	,823	MVespont_I_AL	,680	DV_P_C	,858	MVespont_P_C	,612
MVespont_I_C	,759	Anim_P_R	,672	MV_I_NR	,712	MV_P_R	,417
MVespont_P_R	,674	Fluidez_F_P_R	,671	Fluidez_F_I_C	,455	<i>MVrecon_I_NR</i>	-,559
DV_I_P	,518	Fluidez_F_I_NR	,600	MVclav_I_C	,430	<i>MVrecon_I_C</i>	-,547
MVclav_I_C	,473	MVespont_I_NR	,517				

Se llevó a cabo un segundo análisis factorial, incluyéndose únicamente las variables cualitativas que resultaron estadísticamente significativas, el cual arrojó tres factores que en conjunto explican el 78% de la varianza (tabla 15). El primer factor agrupa intrusiones conceptuales (I_C), el segundo intrusiones conceptuales dentro de la tarea de fluidez fonológica y memoria por claves y el tercer factor contempla las perseveraciones recurrentes (P_R) e intrusiones no relacionadas (I_NR), estas últimas con una carga negativa.

Tabla 15. Análisis Factorial. Variables cualitativas significativas y su carga dentro de los factores

	Factor I	Factor II	Factor III
Intrusiones Totales	,951		
Intrusiones Conceptuales	,946		
DV_I_C	,898		
Fluidez_F_I_C		,867	
MVclav_I_C	,524	,637	
Anim_P_R			,800
DV_I_NR			-,603

Asimismo, a fin de identificar la relación entre las variables cualitativas y dominios cognitivos evaluados, se realizó un análisis correlacional que incluyó únicamente aquellas variables cualitativas que resultaron estadísticamente significativas. Se observaron correlaciones inversas para todos los casos, aunque de carácter débil <0.40, lo cual es sugerente de considerar a las variables cualitativas como dominios complementarios cuya representación es limitada dentro de la evaluación cuantitativa tradicional (Ver tabla 16).

Tabla 16. Correlaciones entre variables cualitativas y dominios cognitivos

	DV_ I_C	Fluidez_ F_I_C	MVclav_ I_C	DV_ I_NR	Int. Concep.	Int. Totales	Anim_ P_R
Orientación	-0.288*	-0.114	-0.297*	-0.359**	-0.271*	-0.312*	-0.251
Dígit. Regresión	-0.066	0.214	-0.195	-0.068	-0.187	-0.247*	-0.166
Resta	-0.237	0.002	-0.036	-0.250*	-0.176	-0.216	-0.132
Memoria Verbal	-0.335**	0.009	-0.382**	-0.383**	-0.378**	-0.373**	0.019
Fluidez Semántica	-0.234	0.071	-0.325**	-0.088	-0.167	-0.237	-0.103
Fluidez Fonológica	-0.248	0.062	-0.116	-0.216	-0.223	-0.287*	0.027
Cálculo	-0.213	-0.061	-0.123	-0.157	-0.264*	-0.292*	-0.043
Semejanzas	-0.292*	-0.097	-0.172	-0.230	-0.330**	-0.350**	-0.183
Evoc. Espontánea	-0.134	-0.040	-0.232	-0.202	-0.172	-0.190	-0.110
Evoc. Claves	-0.128	-0.110	-0.115	-0.089	-0.072	-0.085	0.050
Reconocimiento	-0.122	0.026	-0.030	-0.018	0.004	0.022	-0.119

Nota: Se señalan en negritas aquellas tareas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos *p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001

Se considera que las correlaciones están orientadas a identificar variables que tienen un comportamiento lineal, la ausencia de correlación o las relaciones débiles observadas en la muestra, pueden estar vinculadas a una relación no-lineal entre las variables, lo cual indicaría que no podemos establecer una relación directa entre un dominio cognitivo y las intrusiones y perseveraciones. Considerando esta ausencia de linealidad y como exploración inicial de esta

relación se aplicó un análisis de clúster (Ver tabla 17), un hallazgo de interés es la marcada separación que existe entre la fluidez semántica (Clúster 3) e intrusiones conceptuales y totales (Clúster 5) con el resto de las variables. Otro hallazgo se relaciona con la modalidad de la tarea, mientras el Clúster 1 agrupa tareas de contenido audio-verbal el Clúster 2 es de carácter predominantemente visual, lo cual indica el papel preponderante que tiene la modalidad de presentación en el procesamiento que se realiza de la tarea y los recursos que se reclutan para la realización de la misma.

Tabla 17. Análisis de Clúster entre Variables cuantitativas y cualitativas

Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3
Orientación	Detección visual	<i>Fluidez Semántica*</i>
Dígitos en Regresión	Copia Fig. Semicompleja	
Resta	Denominación	
Cálculo	Fluidez Fonológica	
Evoc. MV_Claves	Evoc. Fig Semicompleja	
Evoc. MV_espontánea		
Reconocimiento		
Fluidez_F_I_C		
MVclav_I_C		
DV_I_NR		
Anim_P_R		
Clúster 4	Clúster 5	
DV_I_C	<i>Intrusiones Conceptuales*</i>	
	<i>Intrusiones Totales*</i>	

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

4.1 Análisis Cuantitativo

El análisis entre los grupos arrojó un perfil cognitivo semejante, con una disminución progresiva en el rendimiento, siendo las funciones mnésicas de evocación y orientación (tiempo y persona) las que presentaron un claro declive entre los grupos, seguido de la atención selectiva y concentración. Dicha disminución progresiva es consistente con lo reportado por Bäckman, Jones, Berger, Laukka y Small (2005), quienes sugieren una continuidad en los patrones de deterioro cognitivo de estos dominios desde el envejecimiento normal hasta la EA preclínica.

Los subtest que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos fueron los de orientación (tiempo y persona), dígitos en regresión, codificación memoria verbal, evocación (figura semicompleja, memoria verbal espontánea, por claves y reconocimiento) y fluidez verbal (semántica y fonológica) (Backman et al, 2005; López, Calero, Navarro-González, 2013; Meléndez, Mayordomo, Sales, & Reyes, 2012; Montes-Rojas, Gutiérrez-Gutiérrez, Silva-Pereira, García-Ramos & Río-Portilla, 2012). Todos los grupos mantuvieron un rendimiento cognitivo concordante con los criterios diagnósticos empleados.

Dentro del grupo Normal se identificaron como vulnerables las habilidades de atención selectiva y concentración, condición que se reporta como parte del proceso de envejecimiento normal, al describirse una disminución en las habilidades atencionales aunado a una reducción en la velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo (Figueroa, Lagos & García, 2017; Lu, Fung, Chan & Lam, 2016; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Salthouse, 2000). En el DCL se identificó la presencia de ligeras dificultades en la evocación, tanto espontánea (Meléndez, et al., 2012; Montes-Rojas, et al., 2012), como por categorías. Esto último, es un hallazgo que difiere con lo reportado por Montes-Rojas y colaboradores, quienes señalan una conservación en la evocación por categorías en el DCL respecto al envejecimiento normal, mientras que, en la muestra del presente estudio, la ejecución en esta tarea por los sujetos con DCL es más bien comparable al grupo de demencia. En el subgrupo de Demencia se encontró desorientación y fallas mnésicas (evocación figura semicompleja, espontánea y por categorías), los cuales son hallazgos ampliamente reportados en la literatura no solo como síntoma cardinal, sino como diferencial e incluso prodrómico, tal es el caso del estudio de Bäckman y colaboradores (2005) quienes empleando el MMSE, señalan que las subescalas de orientación en tiempo y espacio, así como el recuerdo diferido, fueron las más efectivas para diferenciar casos de EA de sujetos control tres años previo al diagnóstico. Por otra parte, a diferencia de estudios como el de Meléndez y colaboradores (2012), quienes señalan un rendimiento diferencial entre sujetos con DCL y adultos mayores sanos en la copia de la figura de Rey, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas; no obstante, es importante mencionar que se empleó la figura semi-compleja, por lo que la demanda viso-construccional es menor en comparación a la figura de Rey, de ahí que pueda resultar una prueba poco sensible a los cambios sutiles y/o tempranos en esta habilidad.

Un hallazgo de interés fue el que los participantes con DCL presentaron un rendimiento ligeramente menor al de la demencia en la tarea de dígitos en regresión, sugiriendo una mayor vulnerabilidad en la memoria de trabajo. Un hallazgo similar fue reportado por Montes-Rojas (2012), aunque este se manifestó al compararlo con el subgrupo con demencia EA, en dicho estudio el menor rendimiento para esta tarea fue presentado por grupo con DV, relacionado con la mayor afectación ejecutiva en estos pacientes. Del mismo modo, se observó un mayor porcentaje de pacientes con DCL en el rango de alteraciones severas para la tarea de memoria verbal con claves comparado con el grupo con Demencia. Lo anterior resulta de interés debido a que en muchas ocasiones existe la creencia de que el DCL es la antesala a la demencia y, por tanto, se espera un decremento lineal en la ejecución de los pacientes, siendo éste siempre más severo en la demencia, por lo que bajo este enfoque nuestros hallazgos serían contradictorios. Sin embargo, desde un enfoque de plasticidad cerebral, se ha planteado la emergencia de un aumento en los mecanismos compensatorios en la población con DCL (Dixon & de Frias, 2007), lo cual es soportado por estudios de neuroimagen que reportan un incremento en la conectividad cerebral de diferentes redes (ej. red por defecto, saliencia y ventral de atención) (Jones, et al., 2011, Lau, Leung, Lee & Law, 2016; Qi Zhigang, 2010; Marrufo, et al. 2017). Se ha identificado que aquellas personas con patología, pero con mayor reserva cognitiva, al no poder activar exitosamente las áreas necesarias para llevar a cabo determinada tarea, compensan la función activando otra distinta. No obstante, dicha hiperconectividad o reclutamiento de redes alternas aumenta también la proporción de errores, ya que no todo el incremento en la conectividad es adaptativo (Hillary & Grafman, 2017; Schultz, et al., 2017), de ahí que la generación de intrusiones y perseveraciones puede ser también reflejo de una ineficiencia de los sustratos neurales empleados por los adultos mayores (Foldi et al., 2003).

Como se refirió en los antecedentes, a la fecha existe la necesidad de identificar marcadores pronósticos y de discriminación diagnóstica, ya que en el ámbito clínico los pacientes suelen llegar con un cuadro ya instaurado o bien pasan sin ser detectados, a este respecto, se ha referido que alrededor del 50% de los casos de demencia no son diagnosticados en etapas tempranas (Rosselli & Ardila, 2010). Dicha dificultad diagnóstica en parte se encuentra relacionada con los instrumentos empleados, los cuales presentan efectos de techo que arrojan clasificaciones de Normalidad; es por ello por lo que se ha propuesto el uso de criterios complementarios, particularmente el incorporar un análisis cualitativo de la ejecución, al considerarse que pueda develar la existencia de alteraciones, previo a que el rendimiento cuantitativo se vea afectado. En esta línea, autores como Lojo-Seoane y colaboradores, afirman que para la detección del deterioro cognitivo, se debería tener en cuenta el papel de la reserva cognitiva, controlando en la medida de lo posible el efecto de la actividad intelectual para que no enmascare los síntomas de una demencia (Lojo-Seoane, Facal, Juncos-Rabadán, 2012); a este respecto, si bien la escolaridad no es el único factor interviniente, se ha reportado que tiene un peso significativo, por lo que es necesario incorporar actividades idealmente libres de un efecto de escolarización.

En cuanto a tareas sensibles al nivel educativo, cerca de la mitad (48%) de los subtests del Neuropsi Breve presentaron diferencias significativas, dicha relación entre la eficiencia cognitiva y la escolaridad fue reportada también por Figueroa y colaboradores (Figueroa, Lagos, & García, 2017), quienes encontraron significancia en la copia de la figura, dígitos en regresión, fluidez (semántica y fonológica) y denominación. Este último fue un hallazgo contrario a lo

observado en nuestra muestra, en la que el nivel educativo no arrojó diferencias significativas, situación que puede estar vinculada a un efecto de techo, ya que el Neuropsi contempla seis láminas, mientras que el estudio de Figueroa considera el doble de estímulos. A partir de su investigación, estos autores concluyen que la memoria de trabajo y fluidez fonológica son las funciones más sensibles a la escolaridad, mientras que en el caso de esta investigación los subtests de dígitos en regresión (memoria de trabajo) y memoria verbal (codificación), fueron los más significativos. Cabe mencionar, que, aunque el Neuropsi al igual que otras pruebas, considera la escolaridad dentro de sus baremos, es común encontrar efectos de techo, por lo que el uso de las intrusiones y perseveraciones podría ser un primer acercamiento dentro de las pruebas de cribaje, ya que en su mayoría se encontraron libres del efecto de escolaridad.

4.2 Análisis Cualitativo

Las intrusiones y perseveraciones se encuentran presentes tanto en el envejecimiento normal, como en DCL y la demencia (Rosselli & Ardila, 2010; Foldi, Helm-Estabrooks, Redfield & Nickel, 2003; Kave & Heinik, 2017; Miozzo, et al.2013), a la fecha se sigue estudiando los subtipos y su frecuencia diferencial en la demencia. El enfoque del presente trabajo se encuentra en el análisis de variables cualitativas (intrusiones y perseveraciones) que pudieran considerarse como complementarias a la evaluación cuantitativa “tradicional” y que favorecieran la correcta clasificación de los individuos.

Al considerar la totalidad de la muestra, se observó un mayor número de intrusiones 78% (Normal: M=7.83, DCL: M=11.22, Demencia: M=22.60) respecto de las perseveraciones 28%

(Normal: M=3.38, DCL: M=4.81, Demencia: M=6.90). Al considerar los subtipos, fueron las intrusiones conceptuales (65%) (Normal: M=4.71, DCL: M=7.19, Demencia: M=16.10) y las perseveraciones recurrentes (87%) (Normal: M=2.92, DCL: M=4.53, Demencia: M=5.20) las más prevalentes dentro de la muestra.

Esta diferencia entre la frecuencia de las intrusiones y perseveraciones está en línea con lo planteado por Borgo y colaboradores (2003) quienes, reportan una mayor capacidad para mantener el estímulo relevante en lugar de inhibir los irrelevantes, lo cual daría lugar a un mayor número de intrusiones. Comúnmente se asume que en la demencia se sufre de manera particular de un déficit en la memoria de trabajo; sin embargo, existe un creciente cuerpo de evidencia sobre la presencia de fallas sutiles en el control inhibitorio, aunque comúnmente pasan sin ser detectadas dentro de la evaluación (Crawford & Higham 2016), las intrusiones y perseveraciones podrían fungir como indicador de este déficit inhibitorio.

En relación a las intrusiones, las intrusiones totales (sumatoria de todos los subtipos) resultaron significativas entre los grupos. Dicho hallazgo contrasta con lo reportado por Rouleau y colaboradores (2001), en donde las intrusiones totales no resultaron significativas para distinguir entre los grupos con demencia (EA, Parkinson, DF); sin embargo, los subtipos de intrusiones sí presentaron patrones diferenciales entre los grupos. Lo anterior sugiere que las intrusiones totales, nos aportan información sobre la severidad del déficit, y que se requiere del subtipo para tener mayor información sobre el patrón cognitivo y poder realizar el diferencial entre los subtipos de demencia y DCL.

Dentro de la muestra, los subtipos de intrusiones más prevalentes fueron las conceptuales, seguidas de las perceptuales y no relacionadas, mientras que las de asociación libre y recurrentes fueron las menos frecuentes. Como se esperaba, existió un comportamiento diferencial entre los grupos. Se observó un patrón ascendente entre los grupos Normal, DCL, y Demencia en cuanto a las intrusiones conceptuales (I_C) (tanto en prevalencia como en la media de las intrusiones) y uno descendente en las perceptuales (I_P). La reducción en la prevalencia de las intrusiones perceptuales del grupo DCL y Demencia en comparación con el Normal resulta de interés, puesto que podría sugerir la presencia de mecanismos compensatorios por parte de los pacientes con DCL y Demencia, quienes, al estar relativamente conscientes de su dificultad, incrementan sus recursos atencionales para la realización de la tarea, reduciendo así la frecuencia de estas intrusiones. Lo anterior está en línea con lo reportado por Dixon y de Frias (2007), cuando al comparar los mecanismos de compensación de sujetos sanos con aquellos con DCL, detectaron un mayor esfuerzo y concentración durante la ejecución de las tareas por parte de los sujetos con DCL. Es importante mencionar que, si bien la frecuencia es mayor para el grupo normal, la magnitud, entendida como el promedio de intrusiones, es semejante entre los grupos, siendo el grupo con DCL el que obtuvo la media más baja. Lo anterior puede estar vinculado con lo reportado por estudios de conectividad que arrojan una mayor activación en la red de saliencia en los pacientes con DCL y EA (Balthazar et al.2014), respecto de los sujetos control, condición que pudo fungir como mecanismo compensatorio dentro de la evaluación al incrementar los recursos atencionales, contrario a lo que sucede en el envejecimiento normal, donde se reporta una disminución en la actividad de esta red (Onoda, Ishihara & Yamaguchi, 2012).

Por otra parte, las intrusiones de asociación libre y no relacionadas fueron más prevalentes en el DCL en relación al grupo Normal y con Demencia; no obstante, el promedio de intrusiones mantiene un patrón lineal ascendente, condición que se considera puede ser un indicador del déficit ejecutivo. Estudios longitudinales, como el de Mistrids y colaboradores (2015) en el que realizaron un seguimiento de 12 años previo al diagnóstico de DCL, reportan un declive ejecutivo entre 2 y 4.5 años previos al diagnóstico de DCL y demencia respectivamente. En el caso de las intrusiones no relacionadas y de asociación libre, podrían reflejar la emergencia de una mayor dificultad para inhibir estímulos irrelevantes.

En cuanto a las perseveraciones, si bien su frecuencia fue notoriamente más baja, estuvo presente en todos los grupos, incluyendo el Normal (Ramage, et al., 1999). El subtipo recurrente fue el más prevalente, representando el 94% de las perseveraciones en los pacientes con DCL seguido del grupo Normal (85%). Al igual que sucedió con las intrusiones, la magnitud promedio de estas mantiene un patrón ascendente entre los grupos (Bayles, Tomoeda, McKnight, Helm-Estabrooks & Hawley, 2004; Kave & Heinik, 2017; Miozzo, et al., 2013; Pekkala, Albert, Spiro, & Erkinjuntti, 2008). En relación a las perseveraciones recurrentes, Ferreira y colaboradores (2008) encontraron un mayor número de perseveraciones en la tarea Auditivo Verbal de Rey (TAVR), en sujetos con DCL respecto de aquellos con demencia, quienes incluso tuvieron una distribución más homogénea, esto último es concordante con los resultados de las perseveraciones recurrentes totales, sin embargo, dicho efecto contrasta con lo observado en la tarea de Memoria Verbal del Neuropsi-Breve, en donde el promedio de perseveraciones recurrentes y su distribución es semejante entre los grupos con DCL y Demencia. Nuevamente es importante tener presente que se trata de tareas diferentes,

mientras que en el TAVR son quince ítems los que se deben recordar, en el Neuropsi son seis, por lo que la mayor demanda de la tarea puede detonar la emergencia de las perseveraciones, Bayles y colaboradores señalan también la influencia que juega la dificultad de la tarea en la tasa de perseveraciones (Bayles, et al., 2004) e intrusiones (De Beni & Palladino, 2004).

Un objetivo fundamental del trabajo fue el identificar si existían diferencias entre los distintos subtipos de intrusiones y perseveraciones y los grupos diagnósticos, encontrándose que las variables que alcanzaron la significancia estadística fueron las intrusiones conceptuales (I_C) en las tareas de detección visual (DV_I_C*), fluidez fonológica (Fluidez_F_I_C**) y evocación con claves (MVclav_I_C*), lo mismo que las intrusiones no relacionadas (I_NR) dentro de la tarea de detección visual (DV_I_NR*). Por su parte, las perseveraciones recurrentes (P_R) dentro de la tarea de fluidez semántica (Anim_P_R*) fueron las que resultaron estadísticamente significativas. Es de notar que las tres tareas: fluidez verbal, evocación con claves y detección visual, son tareas que han reportado sensibilidad a la progresión en diferentes estudios, lo cual resulta alentador en la posible utilidad de estas variables en la detección de deterioro y diferencial diagnóstico. En el caso de las tareas de fluidez verbal y semántica, se han descrito diferencias significativas entre grupos con DCL y sujetos sanos, pudiendo indicar su sensibilidad al deterioro, incluso cuatro años antes del diagnóstico (López, 2013; Meléndez, et al. 2012, Mistrids, et al., 2015). Así mismo una disminución en el acceso semántico en portadores de APOE e4 ha sido asociado a la predicción de EA (6 años después) (Rosen; Powel, en Chang et al., 2010). Respecto de la evocación por claves, se ha señalado su utilidad como indicador prodrómico de demencia, ya que sujetos en esta etapa comparado con sujetos sanos, recordaron un menor número de palabras; así mismo,

autores como Ivanoiu y colaboradores (2005), señalan que resulta de mayor especificidad respecto de la evocación libre en la detección temprana de la demencia tipo EA. En relación a la tarea de detección visual, estudios empleando regresión logística como el de Amieva y colaboradores (2004), identificaron que la prueba de cancelación de letras, resultó un buen predictor de la conversión a demencia en el corto plazo, además de que se ha descrito a la atención selectiva como sensible a la EA temprana (Perry et al, 2000, en de Jager, 2003), diferenciando también entre sujetos controles y aquellos con déficit cognitivo temprano (de Jager, 2003; Wu, de Rotrou, Sikkes, Rigaud & Plitchart, 2016).

Los últimos dos objetivos de la presente investigación fue el explorar la relación entre las variables cualitativas mediante la agrupación de estas, así como su vinculación con un dominio cognitivo en particular (memoria de trabajo, atención, inhibición-auto-regulación). Inicialmente se esperaba una correspondencia entre los distintos subtipos de intrusiones y perseveraciones en independencia de la tarea en la que fuera aplicado, ya que se consideraba que el subtipo representaba al componente, por ejemplo, que las perseveraciones recurrentes fueran resultado de fallas en la memoria de trabajo y por tanto presentarían una relación inversa con el rendimiento en la tarea de dígitos en regresión; sin embargo, los hallazgos no se correspondieron con éste postulado inicial. Tal y como lo muestra el análisis factorial y de clúster realizado, la tarea y modalidad de esta juega un papel predominante (Foldi et al., 2003), tal es el caso de los Factores I y IV que agrupan diferentes indicadores cualitativos dentro de la tarea de Memoria Verbal, siendo el Factor IV el único que incluye la tarea de reconocimiento, mientras que el Factor II agrupa principalmente las variables de Fluidez Verbal. Por su parte, al agrupar las variables cualitativas con las cuantitativas, se identificó una marcada división

entre tareas auditivo-verbales (Cluster 1) en comparación con aquellas visuales (Cluster 2), hallazgo que se encuentra en línea con lo reportado en estudios de conectividad funcional, en el los que se sugiere que la red de saliencia ubica los recursos corticales necesarios y redes especializadas en dependencia de la tarea (La Corte, et al., 2016), en el caso del envejecimiento se ha reportado una reducción en la interconectividad de las redes de saliencia, visuales y auditivas (Onoda, et al., 2012). La red de saliencia juega un rol crucial en el identificar los estímulos (internos y externos) cognitiva y biológicamente relevantes, a fin de guiar adaptativamente la conducta (Menon, 2015 en La Corte, et al., 2016); estudios recientes han mostrado que el rol de la red de saliencia cambia a lo largo de la vida, por lo que puede tener implicaciones en una detección temprana de la patofisiología en población adulta mayor (Archer, 2016, en La Corte, et al., 2016).

Se realizó un segundo análisis que incorporó aquellas variables cualitativas que arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, las cuales a su vez fueron correlacionadas con los distintos dominios del Neuropsi-Breve, encontrándose en la mayoría de los casos una ausencia de correlación y cuando ésta existía fue de carácter débil, hallazgo que se encuentra en línea con lo reportado por diversos autores (Foldi, et al., 2003; Fischer-Baum, Miozzo, Lacaicon & Capitani, 2016; Miozzo et al., 2013; Kave & Heinik, 2017; Sanborn, Putcha & Tremont, 2017). Varios autores han señalado ya esa dificultad para establecer una relación directa, puesto que la modalidad de la tarea y la dificultad de la misma, juega un papel fundamental, existiendo tareas que son más propensas a generar intrusiones y perseveraciones (Ramage, et al., 1999; Bayles, Tomoeda, McKnight, Helm-Estabrooks & Hawley, 2004), e incluso, los errores de una tarea no necesariamente se relacionan con los de otra, tal es el caso

de Johnson y colaboradores (1997 en Fischer-Baum et al., 2016), al señalar que las perseveraciones de la tarea de fluidez verbal no correlacionaron con las producidas en otras tareas (WCST, aprendizaje verbal, dígitos (span), conversación), lo cual se encuentra en línea con lo observado en la presente investigación.

Si bien, las correlaciones fueron bajas en todos los casos, se observa una mayor correlación de las variables cualitativas con los subtest de orientación y memoria verbal, los cuales son síntomas cardinales de la Demencia y DCL, pudiendo indicar una relación con la severidad del cuadro. Finalmente, a partir de los resultados pareciera que los mecanismos subyacentes a las variables cualitativas no se encuentran claramente representados dentro de la evaluación, por lo que no se puede establecer una relación directa entre un dominio cognitivo y las intrusiones y perseveraciones. Aunque esto aplica para todas las intrusiones y perseveraciones, existen subtipos que parecieran estar aún más alejados de tener una representación, es el caso por ejemplo de las perseveraciones recurrentes. Possin y colaboradores (2005), reportaron que este subtipo de perseveración no se asoció con ninguna de sus mediciones cognitivas, en comparación con las intrusiones, perseveraciones de criterio y continuas; hallazgo consistente con lo reportado en esta investigación, puesto que las perseveraciones recurrentes en la tarea de fluidez verbal, junto con las intrusiones conceptuales en la tarea de fluidez fonológica, fueron las únicas variables que no presentaron correlación alguna, pese a haber resultado con diferencias significativas entre los grupos.

A este respecto vale la pena retomar el postulado de Thompson y colaboradores (2005) quienes afirman que sin importar que tan bien estandarizado y validado pueda estar un instrumento neuropsicológico, no existe correspondencia uno a uno entre una prueba y una función

neuropsicológica en específico, si bien las tareas pueden ser sensibles a un aspecto de la cognición nunca son específicas a un dominio cognitivo. Adicionalmente, no todas las tareas tienen el mismo poder para predecir la progresión, por lo que es importante elegir condiciones de prueba que sean apropiadas (Villeneuve & Belleville, 2012). Existe evidencia que señala que la habilidad para detectar el riesgo de presentar una demencia incrementa sustancialmente al evaluar diferentes dominios cognitivos y combinarlos dentro del mismo modelo de predicción (Bäckman, et al., 2005) de hay la conveniencia de incorporar las intrusiones y perseveraciones como variables complementarias, a fin de generar un modelo más robusto.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIÓN

5.1 CONCLUSIONES

- Se identificó una mayor vulnerabilidad del grupo DCL en la tarea de dígitos en regresión y MV_Claves, lo cual se considera puede ser resultado de un déficit en la memoria de trabajo y acceso al almacén.
- Se observó un mayor número y prevalencia de intrusiones respecto de las perseveraciones en todos los grupos.
- Existe una mayor dispersión de errores en DCL en comparación con la demencia, (Ferreira, Campagna, Colmenares & Suárez, 2008) probablemente vinculado con los mecanismos de compensación (esfuerzo, reclutamiento de redes alternas, hiperconectividad) que tienen estos pacientes en respuesta al déficit.
- Contrario a lo esperado, la agrupación de las variables cualitativas se realizó predominantemente por la tarea y modalidad de esta, y no por el subtipo de intrusión o perseveración.
- Pese a que la literatura orienta, predominantemente a un origen inhibitorio y de memoria de trabajo, los hallazgos no son consistentes.

- No se puede establecer una relación directa entre un dominio cognitivo y las intrusiones y perseveraciones. Los mecanismos subyacentes a las variables cualitativas no se encuentran claramente representados dentro de la evaluación que “tradicionalmente” se emplea en la práctica clínica.
- Una potencial ventaja del uso de las intrusiones y perseveraciones dentro de la evaluación es que presentaron un menor efecto de escolaridad, condición que además de facilitar un uso más generalizado, pueden convertirse en una herramienta que reduzca los falsos negativos que se ven enmascarados por la escolaridad en evaluaciones de screening tradicionales.

5.2 LIMITACIONES Y SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS FUTUROS

Entre las principales limitaciones del presente estudio se encuentra la dificultad que se presentó para contar con la clasificación de la población en cuanto a subtipo de DCL y Demencia, por lo que es probable que existiera heterogeneidad intra-grupo en cuanto al dominio cognitivo afectado. Si bien los hallazgos, respecto de la ausencia de una correlación directa entre un dominio cognitivo y la presencia de intrusiones y perseveraciones son consistentes con lo reportado en la literatura, se considera que, al controlar el déficit primario para la conformación de los grupos, el modelo podría ser más robusto.

Una segunda limitante, fue lo pequeño de la muestra, particularmente para el grupo de demencia; condición que impacta en la magnitud de los hallazgos y la generalización de estos.

Finalmente, se identificó un efecto de piso en un gran número de variables, obteniéndose puntajes de cero para los distintos subtipos de intrusiones y perseveraciones, además de una representación heterogénea de las intrusiones y perseveraciones en las tareas. Se sugiere para trabajos futuros pilotear tareas “específicas” que resulten más propicias para detonar intrusiones y perseveraciones y por tanto puedan ser más sensibles, esto con el fin de identificar aquellas que discriminen con mayor precisión entre los grupos y puedan ser consideradas como tareas adicionales dentro del protocolo de screening, para así facilitar detecciones tempranas. Adicionalmente, es importante incrementar los estudios longitudinales que permitan evaluar el valor pronóstico que pudieran tener las variables cualitativas, ya fuera como marcadores preclínicos, de conversión y/o progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

- ADI (Alzheimer's Disease International) (2014). World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Disease International*
- ADI (Alzheimer's Disease International) (2015). World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*
- ADI (Alzheimer's Disease International) (2016). World Alzheimer report 2016. Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Disease International*
- ADI (Alzheimer's Disease International) & BUPA (2013). La demencia en América: El coste y prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia
- ADI (Alzheimer's Disease International) & Karolinska Institutet (2018). Global estimates of informal care. *Alzheimer's Disease International, Londres*
- Alberca, R. (2002). Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer. En R. Alberca, & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (309-325). España: Médica Panamericana
- Álvarez-Saúco, M., Moltó-Jordá, J., Morera-Guitart, J., Frutos-Alegría, M. & Matías-Guío, J. (2005). Actualización en el diagnóstico de la demencia vascular. *REVISTA DE NEUROLOGÍA*, 41(8): 484-492
- Alzheimer's Association (2017). Alzheimer's association report. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*.
- Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alché-Birée, F., Dib, M., Barberger-Gateau, P., Orgogozo, J. & Fabrigoule, C. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18:87–93

- ANMM (Academia Nacional de Medicina de México) (2017). La enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud. Editores: Gutiérrez, L., García, M., Roa, R., Martínez, A. *Intersistemas*, México
- APA (Asociación Americana de Psiquiatría) (2014) Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. American Psychiatric Publishing, USA
- Arango, J., Guinea, S., & Ardila, A. (2003). Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento. México: Manual Moderno
- Bäckman, L. Jones, S. Berger, A. Laukka, E & Small, B. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19 (4): 520-531. DOI: 10.1037/0894-4105.19.4.520
- Ballesteros, S., Mayas, J. & Reales, J. (2013). Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment. *Psicothema*, 25(1): 18-24. DOI: 10.7334/psicothema2012.181
- Balthazar, M., Pereira, F., Lopes, T., da Silva, E., Coan, A., Campos, B., Duncan, N., Stella, F., Northoff, G., Damasceno, B. & Cendes, F. (2014) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Human brain mapping*. Vol 35 (4): 1237-1246.
- Baskys, A. & Hou, Anthony (2007) Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, 2(3): 327–335
- Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., McKnight, P. E., Helm-Estabrooks, N., & Hawley, J. N. (2004). Verbal perseveration in individuals with Alzheimer's disease. *Seminars in Speech and Language*, 25, 335–347. DOI: 10.1055/s-2004-837246
- Bondi, M. & Smith, G. (2014). Mild Cognitive Impairment: A Concept and Diagnostic Entity in Need of Input from Neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20:129–134. DOI:10.1017/S1355617714000010
- Bondi, M., Edmonds, E., Jak, A., Clark, L., Delano-Wood, L., McDonald, C., Nation, D., Libon, D., Au, R., Galasko, D. & Salmon, D. (2014). Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42: 275–289. DOI:10.3233/JAD-140276

- Borgo, F., Giovannini, L., Moro, R., Semenza, C., Arcicasa, M. & Zaramella, M. (2003). Updating and Inhibition processes un working memory: A comparison between Alzheimer´s type dementia and frontal lobe focal damage. *Brain and Cognition*, 53:197-201
- Brooks, B.L., Iverson, G.L., Holdnack, J.A., & Feldman, H.H. (2008). Potential for misclassification of mild cognitive impairment: A study of memory scores on the Wechsler Memory Scale-III in healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14: 463–478.
- Bulbena, A. & Cervilla, J. (2002). Demencias. En R. Vallejo Ed. *Introducción a la psicopatología y psiquiatría*. pp. 577-604. Barcelona: Masson
- Burrell, J. & Piguet, O. (2015). Lifting the veil: how to use clinical neuropsychology to assess dementia. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 0:1-9
- Cahn, D., Salmon, D., Bondi, M., Butters, N., Johnson, S. Wiederholt, W. & Barret-Connor, E. (1997). A population-based analysis of qualitative features of the neuropsychological test performance of individuals with dementia of Alzheimer type: Implications for individuals with questionable dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3: 387-393
- Campbell, N. L., Unverzagt, F., LaMantia, M. A., Khan, B. A., & Boustani, M. A. (2013). Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 873-893. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.009
- Caselli, R. Locke, D., Dueck, A., Knopman, D., Woodruff, B., Hoffman-Snyder, C., Rademakers, R., Fleisher, A. & Reiman, E. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer´s disease. *Alzheimer´s & Dementia*, 10:84-92
- Chang, Y., Bondi, M., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L., Hagler, D., Jacobson, M., Dale, A. & the Alzheimer´s Disease Neuroimaging Initiative (2010). Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48: 1237-1247
- Clark, L. Delano-Wood, L., Libon, D., McDonald, C., Nation, D., Bangen, K., Jak, A., Au, R., Salmon, D. & Bondi, M. (2013) Are empirically-derived subtypes of Mild Cognitive Impairment consistent with conventional subtype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19, 635-645. DOI:10.1017/S1355617713000313

- Cohen L, Dehaene S (1998) Competition between past and present. Assessment and interpretation of verbal perseverations. *Brain*, 121:1641–1659
- Crawford, T. & Higham, S. (2016). Distinguishing between impairments of working memory and inhibitory control in cases of early dementia. *Neuropsychologia*, 81: 61-67. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.007
- D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Seripa, D., Ricciardi, F., Giuliani, F., Panza, F. & Greco, A. (2016). Chapter 18. Non-Pharmacological approaches in the treatment of dementia. Update on Dementia. Davide Moretti, IntechOpen DOI: 10.5772/64232. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/update-on-dementia/non-pharmacological-approaches-in-the-treatment-of-dementia>
- De Beni, R. & Palladino, P. (2004). Decline in working memory updating through ageing: intrusion error analyses. *Memory*, 12(1): 75-89. DOI: 10.1080/09658210244000568
- De Jager, C. Hogervorst, E., Combrinck, M. & Budgem M. (2003). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 33: 1039–1050.
- Delgado, C. & Salinas, P. (2009). Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev Hosp Clin Univ Chile*, 20, 244-251
- Desgranges, B., Baron, J., Giffard, B., Chételat, G., Lalevée, C., Viader, F., de la Sayette, V. & Eustache, F. (2002) The neural basis of intrusions in free recall and cued recall: A PET study in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 17: 1658-1664. doi:10.1006/nimg.2002.1289
- Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B. Boulac, M., Chiras, J., Marsault, C., Agid, Y & Dibois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 58:590-597
- Diaz-Orueta, U., Blanco.Campal A. & Burke, T. (2017). Rapid review of cognitive screening instruments in MCI: proposal for a process-based approach modification of overlapping tasks in select widely used instruments. *International Psychogeriatric*: 1-10. DOI:10.1017/S1041610217002253

- Dixon, R. & de Frias, C. (2007) Mild memory deficits differentially affect 6-year changes in compensatory strategy use. *Psychology and Aging*, 22(3): 632-638. DOI: 10.1037/0882-7974.22.3.632
- Doubleday, E., Snowden, J., Varma, A. & Neary, D. (2002). Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 602-607. DOI: 10.1136/jnnp.72.5.602
- Drachman, D. & Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch. Neurol*, 30(2): 113-121
- Drag, L. & Bieliauskas, L. (2010). Contemporary review 2009: Cognitive aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(2): 75-93. DOI: 10.1177/0891988709358590
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo J., Blennow, K., ... Cummings, J. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG criteria. *Lancet Neurology*, 13:614-629 DOI: 10.1016/S1474-422(14)70090-0
- Ferreira, A., Campagna, I., Colmenares, M. & Suárez, J. (2008). Indicadores neuropsicológicos de evolución a demencia tipo Alzheimer en pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve. *Psicología-Segunda Época*, XXVII (2): 7-31
- Figueroa, C., Lagos R., & García M. (2017). Nivel educativo, edad y funcionamiento ejecutivo: Relación en la vejez. *Areté*, 17 (1), 1-8.
- Fischer-Baum, S., Miozzo, M., Lacaicon, M. & Capitani, E. (2016). Perseveration During Verbal Fluency in Traumatic Brain Injury Reflects Impairments in Working Memory. *Neuropsychology*, 30(7): 791-799 2016, DOI: 10.1037/neu0000286
- Foldi, N. S., Helm-Estabrooks, N., Redfield, J., & Nickel, D. G. (2003). Perseveration in normal aging: A comparison of perseveration rates on design fluency and verbal generative tasks. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 10:268-280. DOI:10.1076/anec.10.4.268.28970
- Francés, I., Barandiarán, M., Marcellán, T. & Moreno, L. (2003). Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. *An. Sist. Sanit. Navar*, 26(3): 405-422
- Fuld, P., Katzman, R., Davies, P. & Terry (1982). Intrusions as a sign of Alzheimer dementia: Chemical and pathological verification. *Annals of Neurology*, 11(2): 155-159
- GDB 2016 Dementia Collaborators (2019). Global, regional and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of

- disease study 2016. *The Lancet Neurology*, 18:88-106 DOI:10.1016/S1474-4422(18)30403-4
- Gil Robles S, Gatignol P, Capelle L, Michell MC, Duffau H (2005). The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:940–946
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX)
- Gutiérrez-Robledo, L. & Arrieta-Cruz-I. (2015) Demencias en México: la necesidad de un plan de acción. *Gaceta Médica de México*. 151:667-673
- Hampstead, B., Libon, D., Moelter, S., Swirsky-Sacchetti, R., Scheffer, L., Platek, S. & Chute, D. (2010) Temporal order memory differences in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32(6): 645-654
- Han, J., Kim, T., Lee, S., Park, J., Lee, J., Huh, Y., Park, J., Jhoo, J., Lee, D. & Kim, K. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. Alzheimer's and Dementia. *The Journal of the Alzheimer's Association*, 8: 553–559. DOI:10.1016/j.jalz.2011.08.007
- Hildebrandt, H., Haldenwanger, A. & Eling, P. (2009). False recognition helps to distinguish patients with Alzheimer's disease and amnesic MCI from patients with other kinds of dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28: 159-167
- Hillary, F. & Grafman, J. (2017). Injured brains and adaptive networks: The benefits and costs of hyperconnectivity. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(5): 385:401 DOI:10.1016/j.tics.2017.03.003
- Hotz. G. & Helm-Estabrooks (1995). Perseveration. Part I: a review. *Brain Injury*, 9(2): 151-159
- Ihl, R., Bunevicius, R., Frolich, L., Winbland, B., Schneider, L., Dubois, B., Burns, A., Thibaut, F., Kasper, S. & Möller, H. (2014). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Dementias in Primary Care. *Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. DOI: 10.3109/13651501.2014.961931

- IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) (2017) Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la demencia vascular en el adulto en los tres niveles de atención. Ciudad de México, México.
- IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) (2017_b) Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México.
- Inmujeres (2015). Situación de las personas adultas mayores en México. Instituto Nacional de las Mujeres, obtenido de http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101243_1.pdf
- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E. Juillerat, A. Mulligan, R. & Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol.* 252: 47–55. DOI 10.1007/s00415-005-0597-2
- Jones, D., Machulda, M., Vemuri, P., McDade, E., Zeng, G., Senjem, M., Gunter, J., Przybelski, S., Avula, R., Knopman, D., Boeve, B., Petersen, R. & Jack, C. (2011). Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*, 77(16): 1524-1531.
- Kave, G. & Heinik, J. (2017). Cognitive correlates of perseverations in individuals with memory impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32: 63-70. DOI:10.1093/arclin/acw085
- Kavirajan, H. & Schneider, L. (2007). Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Lancet Neurology*, 6:782-792
- Khan, O., Herbert, G., Moritz-Gasser, S. & Duffau, H. (2013). The role of left inferior fronto-occipital fascicle in verbal perseveration: A brain electrostimulation mapping study. *Brain Topogr*, Dec, 2013. DOI: 10.1007/s10548-013-0343-5
- La Corte, V., Sperduti, M., Malherbe, C., Vialatte, F., Lion, s., Gallarda, T., Oppenheim, C. & Piolino, P. (2016). Cognitive decline and reorganization of functional connectivity in healthy aging: The pivotal role of the salience network in the prediction of age and cognitive performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 8:204. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00204

- Lau, W., Leung, M., Lee, T. & Law, A. (2016). Resting-state abnormalities in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Translational psychiatry* 6(4): e790.
- Li, X., & Zhang, Z.-J. (2015). Neuropsychological and neuroimaging characteristics of amnesic mild cognitive impairment subtypes: A selective overview. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21: 776–783. DOI:10.1111/cns.12391
- Libon, D., Xie, S., Eppig, J., Wicas, G., Lamar, M., Lippa, C., Bettcher, B., Price, C., Giovannetti, T., Swenson, R. & Wambach, D. (2010) The heterogeneity of mild cognitive impairment: A neuropsychological analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16:84–93. DOI:10.1017/S1355617709990993
- Lojo-Seoane, C., Facal, D. & Juncos-Rabadán, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 47(6): 270-278. DOI: 10.1016/j.regg.2012.02.006
- Lonie, J., Tierney, K. & Ebmeier, K. (2009). Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*, 24: 902–915. DOI:10.1002/gps.2208
- Lopez-Anton, R., Santabábara, J., De-la-Cámara, C., Gracia-García, P., Lobo, E., Marcos, G., Pirez, G., Saz, P., Haro, J., Rodríguez-Mañas, L., Modrego, P., Dewey, M. & Lobo, A. (2015). Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-V criteria: prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131: 15-17
- López, A. & Calero, M. (2009). Predictores del deterioro cognitivo en ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 44(4): 220-224 DOI:10.1016/j.regg.2009.03.006
- López, A., Calero, M & Navarro-González, E. (2013). Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Revista de Neurología*, 56 (1): 1-7
- Lu, H., Fung, A., Chan, S & Lam, L. (2016). Disturbance of attention network functions in Chinese healthy older adults: an intra-individual perspective. *Int Psychogeriatr*. 28(2): 291-301 DOI: 10.1017/S1041610215001556
- Manly, B. (1986). *Multivariate Statistical Methods: A Primer*, third ed., Chapman and Hall, London.

- Marrufo, O., et al. (2017) Conectividad cerebral en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo Leve y sujetos controles: Un estudio de Resting State. XX Reunión anual de actividades médico-quirúrgicas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Martínez-Lage, P. & Manubens, J. (2000). Deterioro cognitivo y demencia de origen vascular. *ANALES Sis San Navarra*, 23 (3): 149-171
- Massoud, F., Belleville, S., Bergman, H., Kirk, J., Chertkow, H., Nasreddine, Z., Joanette, Y. & Freedman, M. (2007). Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimer's & Dementia*, 3: 283-291
- McNamara P. & Albert M. (2004). Neuropharmacology of Verbal Perseveration. *Seminars in Speech and Language*, 25(4): 309-321
- Meléndez, J., Mayordomo, T., Sales, A. & Reyes, M. (2012). Diferencias en estrategias de compensación entre adultos mayores sanos y con deterioro cognitivo leve. *Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología*, 12(6): 55-63
- Mendez, M., & Cummings, J. (2003). *Dementia. A clinical approach* (pp. 559-603). USA: Butterworth Heinemann.
- Miozzo, M., Fischer-Baum, S., & Caccappolo-van Vliet, E. (2013). Perseverations in Alzheimer's disease: Memory slips? *Cortex*, 49:2028–2039. DOI:10.1016/j.cortex.2012.10.016
- Mistridis, P., Krumm, S., Monsch, A. Berres, M. & Taylor, K. (2015). The 12 years preceding mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: The temporal emergence of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*. 48: 1095-1107. DOI: 10.3233/JAD-150137
- Montes-Rojas, J., Gutiérrez-Gutiérrez, L., Silva-Pereira, J., García-Ramos, G. & Río-Portilla, Y. (2012). Perfil cognoscitivo de adultos mayores de 60 años con y sin deterioro cognoscitivo. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 7(3): 121-126
- Mulet, B., Sánchez-Casas, R., Arrufat, M., Figueroa, L., Labad, A. & Rosich, M. (2005). Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*, 17(2): 250-256
- Nagahama, Y. Okina, T., Suzuki, N., Nabatame, H. & Matsuda, M. (2005). The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 169-175

- Newman, D., Cummings, B., Chertkow, H. Fraser, S & Bergman, S. (2014). High incidence of preoperative mild cognitive impairment in elderly surgical patients. *Canadian Journal of General Internal Medicine*, 9 (1): 21-25
- Onoda, K., Ishihara, M., Yamaguchi, s. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience* 24(11):2186–2198
- Organización Mundial de la Salud (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ediciones de la OMS, Estados Unidos de América
- Parikh, M., Hynan, L., Weiner, M., Lacritz, L., Ringe, W. & Cullum, M. (2014). Single neuropsychological test scores associated with rate of cognitive decline in early Alzheimer disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(6):926-940, DOI:10.1080/13854046.2014.944937
- Park, D. & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60: 173-196. DOI:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656
- Pekkala, S., Albert, M. L., Spiro, A., III, & Erkinjuntti, T. (2008). Perseveration in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25, 109–114. DOI:10.1159/000112476
- Petersen R. & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment an overview. *CNS Spectr*, 13(1): 45-53
- Petrova, M., Pavlova, R., Zhelev, Y., Mehrabian, S., Raycheva, M. & Traykov, L. (2015). Investigation of neuropsychological characteristics of very mild and mild dementia with Lewy bodies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(3): 354-360 DOI: 10.1080/13803395.2015.1117058
- Possin, K., Filoteo, V., Roesch, S., Zizak, V., Rilling, L. & Davis, J. (2005). Is a perseveration a perseveration? An evaluation of cognitive error types in patients with subcortical pathology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27:953–966. DOI:10.1080/13803390490919092
- Prestia A., Caroli, A. van der Flier, W., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B., Barkhof, F., Teunissen, C., Wall, A. Carter, S. Schöll, M. Choo, I. Nordberg, A., Scheltens, P. & Frisoni, G. (2013). Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic

- markers for Alzheimer disease. *Neurology*, 80:1048–1056.
DOI:10.1212/WNL.0b013e3182872830
- Qi, Z., Wu, X., Wang, Z., Zhang, N., Dong, H., Yao, L. & Li, K. (2010). Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage* 50.1: 48-55.
- Ramage, A., Bayles, K., Helm-Estabrooks, N. & Cruz, R. (1999). Frequency of Perseveration in Normal Subjects. *Brain and Language* 66, 329–340
- Rascovsky, K. (2016). A primer in neuropsychological assessment for dementia. *Practical Neurology*, July/August: 20-25
- Rasquin, S., Lodder, J. Visser, P., Lousberg, R. & Verhey, F. (2005). Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: A 2-year follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19:113-119. DOI: 10.1159/000082662
- Reuter-Lorenz, P. & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15: 245-251
- Reuter-Lorenz, P., Festini, S. & Jantz, T. (2016) Chapter 13. Executive Functions and Neurocognitive Aging. Handbook of the Psychology of Aging, Eighth edition. K.W. Schaie & S.L. Willis (Eds). DOI: 10.1016/B978-0-12-411469-2.00013-3
- Rodríguez, I., et al. (2015). Guías prácticas del manejo de las demencias. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 16(1): S1-S129. ISSN 1665-5044
- Rodríguez, M. & Sánchez, J. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*, 20(2):175-186
- Rosselli, M. & Ardila, A. (2010). La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurol Colomb.*, 26(3:1): 59-68
- Rouleau, I., Imbault, H., Laframboise, M. & Bédard, M. (2001) Pattern of intrusions in verbal recall: comparison of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontal lobe dementia. *Brain Cogn*, 46(1-2): 244-9.
- Sachdev, P., Andrews, G., Hobbs, M.; Sunderland, M. & Anderson, T. (2009). Neurocognitive disorders: Cluster 1 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychological Medicine*, 39:2001-2012 DOI:10.1017/S0033291709990262
- Salthouse, T. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, 54: 35-54

- Sanborn, V. Putcha, D. & Tremont, G. (2017). Correlates of recognition memory performance in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*. DOI: /10.1080/13803395.2017.1334043
- Sandson, J. & Albert, M. L (1984). Varieties of perseveration. *Neuropsychologia*, 22(6): 715-732
- Sandson, J. & Albert, M. L (1987). Perseveration in behavioral neurology. *Neurology*, 37: 1736-1741
- Saxton, J., Snitz, B., Lopez, o., Ives, D., Dunn, L., Fitzpatrick, A., Carlson, M., Dekosky, S & GEM Study Investigators. (2009). Functional and cognitive criteria produce different rates of mild cognitive impairment and conversion to dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 80: 737–743.
- Schmid, N. Taylor, K., Foldi, N., Berres, M & Monsch, A. (2013) Neuropsychological Signs of Alzheimer's Disease 8 Years Prior to Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34: 537–546. DOI: 10.3233/JAD-121234rusio
- Schultz, A., Chhatwal, J., Hedden, T., Mormino, E., Hanseeuw, B., Sepulcre, J., Huijbers, W., LaPoint, M., Buckley, R., Johnson, K. & Sperling, R. (2017). Phases of hiperconnectivity and hypoconnectivity in the default mode and salience networks tracks with amyloid and tau in clinically normal individuals. *The Journal of Neuroscience*, 37(16):4323-4331. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017
- Secretaría de Desarrollo Social, Secretaría de Gobernación & Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores. Programa Nacional Gerontológico, 2016-2018. México
- Secretaria de Salud (2010). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia Tipo Alzheimer
- Secretaria de Salud (2011). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia Vascular México
- Secretaria de Salud (2012). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor en el primer nivel de atención.
- Shindler, A., Caplan, L. & Hier D. (1984). Intrusions and Perseverations. *Brain and language* 23:148-158
- Sierpina, V., Sierpina, M., Loera, J. & Grumbles, L. (2005). Complementary and integrative approaches to dementia. *Southern Medical Journal*, 98(6), 636-645.

- Snowden, J. Thompson, J., Stopford, C. Richardson, A. Gerhard, A. Neary, D. & Mann, D. (2011), The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*, 134: 2478-2492. DOI: 10.1093/brain/awr189
- Sonnen, J., Montine, K., Quinn, J., Kaye, J., Breitner, J. & Montine, T. (2008). Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. *Lancet Neurol*, 7: 704-714. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70162-5
- Sosa-Ortiz, A.L., Acosta-Castillo, I., & Prince, M.J. (2012) Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, 43, 600-608
- Tárraga, L. (2002). Tratamiento no farmacológico de las demencias. En R. Alberca, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (121-133). España: Médica Panamericana
- Teixeira, C., Bucken, L., Icassatti, D., Stella F., Riani, J. & Gobbi, S. (2012). Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 54: 175–180
- Thompson, J., Stopford, C., Snowden, J., & Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Vol. 76:920–927. doi: 10.1136/jnnp.2003.033779
- Traykov, L., Baudie, S., Raoux, N., Latou, F., Rieu, D., Smaghe, A & Rigaud, A. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer disease from subcortical vascular dementia. *Journal of Neurological Sciences*, 229-230: 75-79 doi:10.1016/j.jns.2004.11.006
- Van Patten. R., Kaufman, DAS., Mitchell, S., Sachs, B., & Loring, DW. (2015) Perseverative Error Subtypes in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Neurol Psychol*. S(2):9.
- Villa, M. (2011). Mecanismos del envejecimiento. *REV MEX NEU PSI*; 6(1): 15-21
- Villeneuve, S. & Belleville, S. (2012). The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression. *Neurobiology of Aging*, 33: 1967-1978
- Weiner, M. & Lipton, A. (2005). *Demencias. Investigación, diagnóstico y tratamiento*. España: Masson.

- Whitwell, J., Przybelski, S., Weigand, S., Ivnik, R., Vemuri, P., Gunter, J., Senjem, M., Shiung, M., Boeve, B., Knopman, D., Parisi, J., Dickson, D., Petersen, R., Jack, C. & Josephs, K. (2009). Distinct anatomical subtypes of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*, 132: 2932-2946. DOI:10.1093/brain/awp232
- Wider, C. & Wszolek, Z. (2008). Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: Lessons from genetic studies. *Neurodegenerative Diseases*, 5: 122-125 DOI: 10.1159/000113680
- World Health Organization (2012). Chapter 2. Epidemiology of dementia. En: Dementia, a public health priority. WHO Press
- World Health Organization (2018). Towards a dementia plan: a WHO guide. WHO Press, France.
- Wu, Y., de Rotrou, J., Sikkes, S., Rigaud, A., Plitchart, M. (2016). Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38 (10): 1094–1102 DOI:10.1080/13803395.2016.1196164