



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN PACIENTES CON
DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, Y SUS CORRELATOS EN
RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. EN C. JUAN FRANCISCO FLORES VÁZQUEZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ANA LUISA SOSA ORTIZ

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

COMITÉ TUTOR:

DR. JORGE JULIO GONZÁLEZ OLVERA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

Ciudad de México, mayo de 2022



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.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
1. ANTECEDENTES	6
1.1 Envejecimiento poblacional.....	6
1.2 Demencia y deterioro cognitivo leve	6
1.2.1 Demencia: concepto, frecuencia e impacto	6
1.2.2 Deterioro cognitivo leve: concepto e implicaciones clínicas	7
1.2.3 Enfermedad de Alzheimer: concepto y evolución clínica.....	8
1.2.4 La necesidad de pruebas adecuadas para el diagnóstico temprano	Error! Bookmark not defined.
1.3 Funciones ejecutivas.....	9
1.3.1 Funciones ejecutivas: conceptos y marcos de estudio.....	9
1.3.2 Las alteraciones de las funciones ejecutivas como síntomas del Alzheimer	11
1.4 Resonancia magnética estructural en el estudio de los síndromes disejecutivos en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.....	12
1.4.1 Técnicas volumétricas.....	13
1.4.2 Técnicas de difusión	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	17
3. OBJETIVO GENERAL	17
3.1 Objetivos específicos	18
4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
5.1 Tipo de estudio.....	19
5.2 Población objetivo	19
5.3 Lugar	19
5.4 Periodo de estudio	19
5.5 Muestra	19
5.6 Criterios de selección	20
5.7 Definición y operacionalización de las variables.....	20
5.8 Descripción de las evaluaciones clínicas y mediciones de neuroimagen	22
5.8.1 Evaluaciones clínicas.....	22
5.8.2 Mediciones de neuroimagen	23
5.9 Análisis estadístico.....	25
6. ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIEROS.....	26
6.1 Riesgo de la investigación	26
6.2 Confidencialidad.....	26
6.3 Condiciones en las que se solicita el consentimiento.....	26

6.4	Aprobación de comités.....	26
6.5	Financiamiento del estudio	27
7.	RESULTADOS.....	28
7.1	Descripción de la muestra estudiada	28
7.2	Desempeño en pruebas de función ejecutiva y comparación entre grupos	28
7.3	Alteraciones conductuales disejecutivas y comparación entre grupos.....	30
7.4	Análisis volumétrico entre grupos	31
7.5	Análisis de difusividad entre grupos	33
7.6	Asociaciones entre pruebas de funciones ejecutivas y mediciones de resonancia magnética .	35
7.7	Asociaciones entre alteraciones conductuales disejecutivas y mediciones de resonancia magnética	38
8.	DISCUSIÓN	43
9.	CONCLUSIONES	47
10.	REFERENCIAS.....	48
11.	ANEXOS	57
11.1	Criterios diagnósticos clínicos.....	57
11.2	Consentimiento informado	59
11.3	Aprobación de los Comités de Investigación y Ética	61
11.4	Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual (adaptación transcultural mexicana).....	63
11.5	Artículos derivados de la investigación	71
11.6	Asesoría y dirección de tesis de posgrado	71
11.7	Presentaciones en congresos.....	72

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ana Luisa Sosa, por su confianza (sin la cual este trabajo no hubiera salido del tintero) y su inspiración (sin la cual ni siquiera hubiera habido tintero).

A los doctores Jorge Julio y Jesús de mi comité tutor por sus valiosos consejos que nunca se limitaron al presente trabajo. A mis tutores de la Universidad de Groningen, Stefanie y André por su apoyo y guía invaluable. A Isaac, Mariana, Rosita, Gaby y todos mis queridos amigos del Laboratorio de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. A Olivier Godefroy y Martine Roussel de Amiens por su generosidad en lo académico y en lo personal. Al departamento de neuroimagen por las facilidades otorgadas y en particular, al Dr. Oscar Marrufo Meléndez por su disposición y la calidad de su trabajo.

A los participantes del estudio y los pacientes que me han formado como psiquiatra y como investigador.

Al CONACyT y la Universidad de Groningen por el apoyo financiero que permitió llevar a cabo este trabajo.

A mi familia de origen y a mi familia elegida por tenerme paciencia cuando a mí se me acababa, y por ser los motivos de mis alegrías.

RESUMEN

A pesar de que las alteraciones de las funciones ejecutivas (FEs) son frecuentes en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer (EA), se asocian a un peor cuadro clínico, y predicen la conversión de deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa) a demencia, se desconocen a detalle sus correlatos neuroanatómicos en estos grupos clínicos. Adicionalmente, algunas alteraciones conductuales asociadas a las funciones ejecutivas (p.ej., anosognosia, confabulaciones espontáneas, dependencia ambiental) han sido particularmente poco estudiadas por medio de estudios de neuroimagen en DCLa y EA. En el presente estudio nos propusimos identificar las asociaciones entre el desempeño en pruebas de FEs y la severidad de alteraciones conductuales disejecutivas, y los cambios neurales estructurales en imágenes de resonancia magnética volumétrica y de difusión en sujetos con DCLa y EA.

Se evaluó a un total de 66 sujetos en tres grupos: control (n = 32), DCLa (n = 18), y EA leve (n = 16), sin diferencias estadísticas entre los grupos por edad, escolaridad y composición por sexo. Para la evaluación cognitiva se analizaron los datos de las pruebas Trail-making test (parte B), Stroop (paradigma de interferencia), fluencia verbal semántica y fonética. Para la evaluación conductual se utilizó una versión transculturalmente adaptada del Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual (ISDC). Se analizaron las diferencias entre los grupos en el desempeño de las pruebas utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, y Chi cuadrada para identificar diferencias en la frecuencia de alteraciones conductuales disejecutivas. Posteriormente, en modelos de regresión lineal independientes, se evaluó la asociación de la densidad de materia gris o la fracción de anisotropía fraccional en regiones de interés (cíngulo e hipocampo) como variables dependientes, y el desempeño en las pruebas o la severidad en las alteraciones conductuales como variables independientes, utilizando adicionalmente la pertenencia a grupo como factor independiente. Se utilizó una corrección de valores p por múltiples comparaciones utilizando el método de Bonferroni.

El desempeño en las cuatro pruebas cognitivas resultó significativamente diferente entre los grupos, con un peor desempeño en el grupo EA, un desempeño intermedio en el grupo DCLa y mejor desempeño en los controles. Siete de los 12 dominios conductuales del ISDC resultaron diferentes entre los grupos (con un gradiente de mayores alteraciones conductuales en DCLa y aún mayores en EA): hipoactividad, dificultades para la planeación, desinterés, irritabilidad, impulsividad, anosognosia, y confabulaciones. La fluencia verbal semántica predijo una menor integridad de sustancia blanca en el cíngulo (medida por la anisotropía fraccional de dicha área de interés), mientras la anosognosia predijo un menor volumen hipocampal (medido por la densidad de sustancia gris en dicha área de interés).

El presente estudio brinda evidencia que soporta la importancia de la evaluación de las funciones ejecutivas y síntomas conductuales asociados a las mismas en pacientes con DCLa y EA en etapa leve. De replicarse estos hallazgos, la anosognosia y la fluencia verbal semántica podrían considerarse marcadores clínicos que orientan hacia el diagnóstico de padecimientos en el espectro clínico de la EA aun en sujetos con DCLa.

1. ANTECEDENTES

1.1 Envejecimiento poblacional

En la actualidad, el envejecimiento es uno de los temas más relevantes en el estudio de la salud poblacional. Según el Reporte Basal para la Década del Envejecimiento Saludable 2021-2030 de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2020), en 2020 existían más de mil millones de personas de 60 años o más, lo que representaba el 13.5% de la población total. Este número es 2.5 veces mayor al número de personas adultas mayores en 1980, y se proyecta que se duplicará para 2050. De manera alarmante, dicho reporte recalca que al menos 142 millones de personas adultas mayores en el mundo no tienen los medios para satisfacer sus necesidades básicas. Así mismo, concluye que los sistemas de salud a nivel mundial deberán enfocarse en la promoción y el monitoreo del envejecimiento saludable, y que la optimización de las habilidades funcionales es clave para envejecer de una manera sana.

Estos datos mundiales son consistentes a lo reportado en México, donde se calcula que en 2020 vivían 15.1 millones de personas adultas mayores, representando el 12% de la población total, y que 20% de estas personas no cuentan con una afiliación a un servicio de salud institucional (Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), 2021). Esta información hace manifiesta la necesidad imperativa de mejorar la identificación temprana y el tratamiento oportuno de síndromes de aparición frecuente en la vejez, como la demencia.

1.2 Demencia y deterioro cognitivo leve

1.2.1 Demencia: concepto, frecuencia e impacto

La demencia se define como un síndrome adquirido que afecta las funciones mentales y se traduce en la pérdida de la autonomía para realizar actividades de la vida diaria de manera independiente (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013; McKhann et al., 2011). La demencia puede ser causada por distintas afecciones cerebrales, las cuales pueden ser de naturaleza primaria (es decir, patologías cerebrales neurodegenerativas) o secundaria (p.ej., debido a infecciones cerebrales, al consumo prolongado de sustancias que alteran la función cerebral, o a traumatismos craneoencefálicos) (Wicklund, 2021).

Actualmente se calcula que alrededor de 60 millones de personas en el mundo viven con demencia (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022), y al menos un millón en México (Acosta-Castillo & Sosa-Ortiz, 2016). En su reporte mundial de 2015 (Prince et al., 2015), la federación *Alzheimer's Disease International* estimó que el número de personas viviendo con demencia se triplicará para el año 2050, sobre todo en países de ingreso medio y bajo, y que para 2018 el costo de los cuidados de las demencias sería de un billón de dólares a nivel mundial, cifra comparable al producto interno bruto de México (World Bank, 2022).

La demencia afecta desproporcionadamente a las personas adultas mayores, con una tasa de incidencia anual de 4 por 1,000 años-persona en individuos de 65 a 69 años y de 65 por 1,000 años-persona en individuos de 85 a 89 años (Wolters et al., 2020). Sin embargo, esto no significa que la demencia sea una consecuencia normal o inevitable de la edad. Un amplio cuerpo de evidencia ha demostrado que la aparición de la demencia puede ser retrasada, e incluso prevenida, con cambios de estilo de vida, como dejar de fumar, llevar un control adecuado de enfermedades crónico-degenerativas, y realizar actividad física y social de manera regular (Kivipelto et al., 2020; Livingston et al., 2020). Por otro lado, la identificación de intervenciones que modifiquen el curso de la enfermedad en personas en riesgo de presentar demencia es un esfuerzo actual de la investigación médica a nivel mundial (Cummings et al., 2019).

1.2.2 Deterioro cognitivo leve: concepto e implicaciones clínicas

El concepto deterioro cognitivo leve (DCL) se refiere a un grupo clínico de personas cuyas funciones mentales han disminuido de una manera desproporcionada en comparación a otras personas de su edad, cultura y grado educativo, pero que, a diferencia de las personas que viven con demencia, conservan la funcionalidad en actividades de la vida diaria (Albert et al., 2013; Ronald C. Petersen, 2016). El DCL se puede clasificar como amnésico (DCLa) o no amnésico, según la afectación de la memoria; y como dominio único o multidominio, según el número de funciones mentales afectadas (R. C. Petersen, 2004).

Desde hace varias décadas se ha entendido al DCL como un pródromo o un estado de riesgo para desarrollar demencia (Flicker et al., 1991), con un riesgo de 3 a 5 veces mayor que el de sujetos con cognición normal, y una tasa de progresión anual de 12 a 20% (Campbell et al., 2013). Este riesgo se incrementa según el subtipo de DCL (Glynn et al., 2021) y la coexistencia de factores adicionales, como la diabetes y otros factores de riesgo vasculares (Pal et al., 2018; Romero-Sevilla et al., 2018), el bajo nivel educativo (Ates & Can, 2020), y la afección de funciones mentales específicas, como las funciones ejecutivas y el control conductual, que se abordarán a detalle más adelante.

La relevancia del estudio del DCL estriba en la oportunidad de identificar casos con mayor riesgo de progresar a demencia e implementar medidas que disminuyan este riesgo o modifiquen el curso de la enfermedad, además de ser un modelo clínico útil para investigar las alteraciones tempranas de la demencia (*figura 1*) (Aisen et al., 2017). Los criterios más recientes para diagnosticar el DCL, del *National Institute of Aging / Alzheimer's Association* (NIA/AA) se presentan en el **anexo 1** e incluyen consideraciones para establecer que un paciente con DCL tiene mayor probabilidad de presentar cambios cerebrales propios de la enfermedad de Alzheimer (EA), los cuales tienen una naturaleza progresiva e irreversible (Albert et al., 2011).

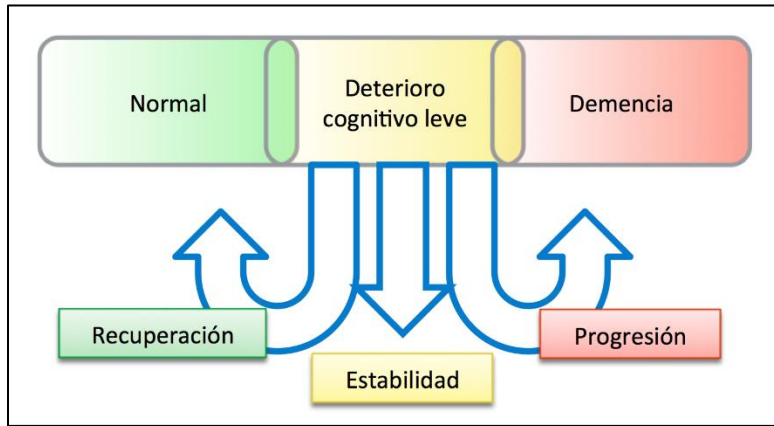


Figura 1: Relación del deterioro cognitivo leve con el envejecimiento normal y la demencia

1.2.3 Enfermedad de Alzheimer: concepto y evolución clínica

La EA es la causa más común de demencia (figura 2), y ocurre predominantemente en personas mayores a 65 años de edad.

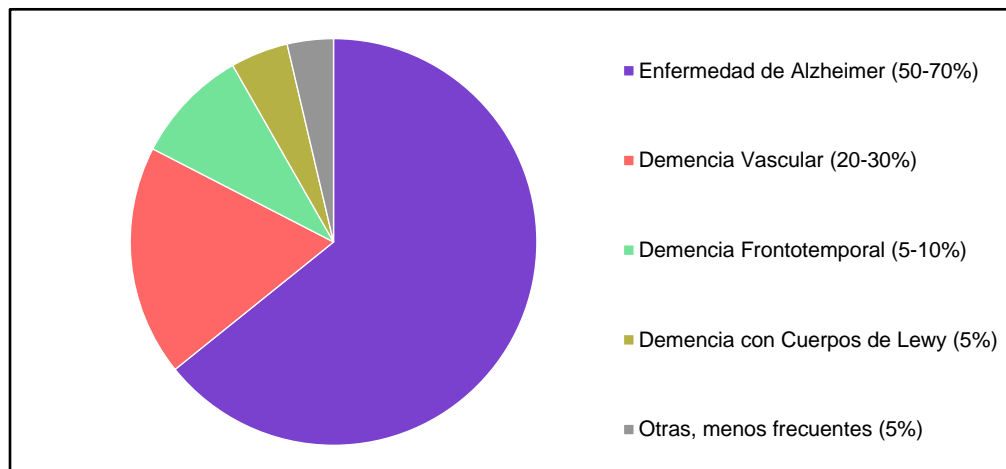


Figura 2: Tipos de demencia y su frecuencia (Alzheimers Disease International, 2014)

Las teorías fisiopatológicas más aceptadas postulan que esta enfermedad es provocada por una acumulación extracelular de placas de beta-amiloide (un péptido que en su forma insoluble provoca cambios estructurales en el cerebro), y por la presencia de ovillos neurofibrilares (depósitos neuronales intracelulares que se forman por la hiperfosforilación de la proteína asociada microtúbulos, llamada proteína tau) (**figura 3**). Estos cambios histológicos y moleculares provocan una muerte neuronal con predominio en la corteza tédporomedial (especialmente en el hipocampo) y parietal de manera inicial, pero que se extienden a distintas áreas cerebrales con el avance de la enfermedad (**figura 4**) (Dubois et al., 2010; McKhann et al., 2011). Los criterios revisados para establecer el diagnóstico de demencia y el diagnóstico de EA de la NIA/AA se presentan también en el **anexo 1** (McKhann et al., 2011).

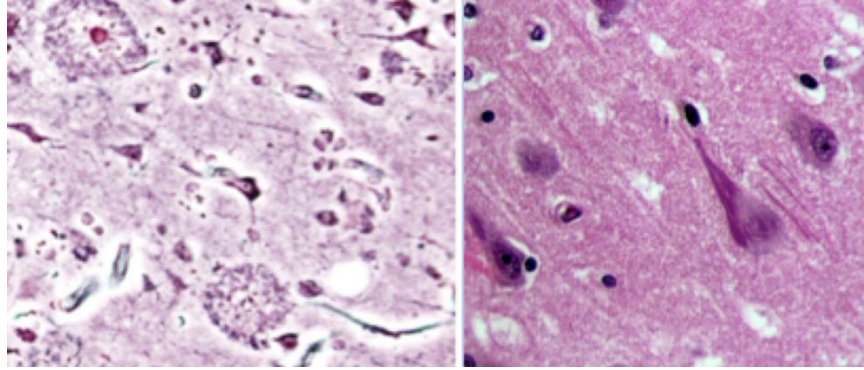


Figura 3: Imágenes histológicas del cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer, a la izquierda se observan placas seniles (depósitos de beta-amiloide) y a la derecha se observan ovillos neurofibrilares.

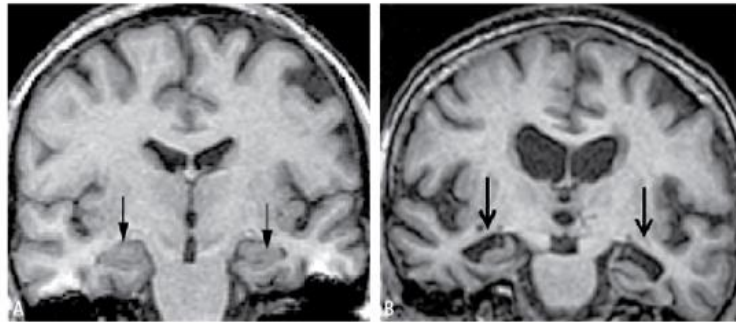


Figura 4: Atrofia de hipocampo vista en estudios de neuroimagen por resonancia magnética. A la izquierda se observa un sujeto sano, a la derecha (B) un paciente con EA y atrofia hipocampal y bitemporal característica.

Desde un punto de vista clínico, se ha postulado que la EA típicamente inicia con una alteración de la información aprendida recientemente, especialmente de la memoria episódica a corto plazo, definida como la colección de eventos autobiográficos ricos en contexto, cuyo registro depende de la integridad de circuitos hipocampales (Andrés et al., 2019; Kumar et al., 2021). En la última década, se ha investigado también la alteración de dominios cognitivos y conductuales adicionales a la memoria episódica en las formas más tempranas de la EA, ya que la identificación de estos, y la comprensión de sus bases neurales, podría asistir en un diagnóstico más temprano, por ejemplo, permitiendo estimar con mayor certeza a los sujetos con DCLa que progresarán a demencia en la EA (Creese et al., 2019; Rasmussen & Langerman, 2019).

1.3 Funciones ejecutivas

1.3.1 Funciones ejecutivas: conceptos y marcos de estudio

El término funciones ejecutivas (FEs) se refiere a las funciones mentales de alto nivel, involucradas en el control y regulación de funciones más básicas, que guían acciones dirigidas a metas, y de manera

clásica se definen como las capacidades necesarias para formular objetivos, planificar, y llevar a cabo planes de manera efectiva (Arciniegas, 2013; Lezak, 1982). Estas funciones son esenciales para el comportamiento independiente, creativo y socialmente constructivo. Siguiendo el abordaje de Luria (Luria, 1966), se suele comprender que estas "funciones de control" intervienen cuando un sujeto se enfrenta a situaciones nuevas, conflictivas o complejas (Godefroy, 2004), y el uso de las FEs implica un esfuerzo mayor al que se requeriría para llevar a cabo acciones bien aprendidas, que se pueden hacer de manera "automática" (Diamond, 2014).

Para el estudio de los síndromes de deterioro de las FEs, o síndromes disejecutivos (SDEs), se ha propuesto la separación de los componentes cognitivos (o fríos) y conductuales (o cálidos) de las FEs (Ardila, 2013; Salehinejad et al., 2021). Las FEs cognitivas incluyen el razonamiento verbal, la resolución de problemas, la resistencia a la interferencia, la realización de tareas simultáneas y la flexibilidad cognitiva. Por otro lado, aquellas FEs que involucran más emociones, creencias o deseos y que son observables en el comportamiento del individuo, tales como la regulación del comportamiento social, la iniciación de actividades y el interés en los demás o en uno mismo, son vistos como componentes de las FEs conductuales.

A pesar de la amplia literatura que aborda las alteraciones de las FEs, existen algunas dificultades para estudiar los SDEs. Primero, el dominio de las FEs no ha sido claramente delimitado (en contraste con otros síndromes cognitivos como la afasia, la agnosia o la apraxia). Segundo, la evaluación de los desórdenes ejecutivos es sumamente variable y un pobre desempeño en pruebas psicométricas de FEs tiene una relevancia poco clara en la vida diaria del sujeto y en las clasificaciones clínicas. Por último, el SDE conductual no suele ser incluido en las evaluaciones de FEs, a pesar de que los trastornos conductuales suelen ser prominentes y pueden ocurrir de manera independiente a las alteraciones cognitivas. (Ardila, 2013; Azouvi et al., 2001; Godefroy et al., 2010; Lezak, 1982)

Godefroy y colaboradores (Godefroy et al., 2010) han propuesto y validado criterios para los SDEs cognitivo y conductual (**tabla 1**), los cuales pueden ocurrir de manera conjunta o separada.

Tabla 1: Criterios de los síndromes disejecutivos cognitivo y conductual (Godefroy et al., 2010)

Trastornos conductuales	Trastornos cognitivos
Hipoactividad global con apatía y/o abulia	Alteraciones de la inhibición de respuestas
Hiperactividad global con distractibilidad y/o inestabilidad psicomotriz	Dificultades para la deducción y generación de reglas
Comportamiento estereotipado o perseverante	Alteración en el mantenimiento y alternancia de tareas
Dependencia ambiental (conductas de imitación y utilización)	Disminución de la generación de información (tareas de fluencia)
Trastornos del control emocional (apatía, euforia, moria, labilidad emocional)	Pobre planeación
Trastornos del comportamiento social	Disminución en la iniciación de respuestas

Trastornos del comportamiento sexual, alimentario y urinario	Dificultad para la coordinación de tareas duales
Confabulación espontánea y paramnesia reduplicativa	Pobres procesos mnésicos estratégicos (selección y recuperación de información)
Anosognosia, anosodiaforia	Teoría de la mente y procesos metacognitivos
Se considera un síndrome disejecutivo cuando se alteran 3 o más dominios de manera clínicamente significativa (provocando disfunción en el sujeto). Para ser considerado como disejecutivo, el trastorno no puede explicarse mejor por trastornos perceptuales, motores, psiquiátricos (depresión, manía o trastorno obsesivo-compulsivo) u otras alteraciones cognitivas (lenguaje, memoria, función visuo-espacial).	

Las FEs se han relacionado topográficamente a la corteza prefrontal y a los circuitos frontales-subcorticales (Friedman & Robbins, 2022; Jones & Graff-Radford, 2021), particularmente al circuito dorsolateral; sin embargo los circuitos orbitofrontal y frontomedial son también relevantes a los aspectos conductuales de la FEs (Ardila, 2013). Más allá de la corteza prefrontal, la evidencia actual apunta a que las bases neurales de las FEs no pueden ser estudiadas de una manera localizacionista inflexible, y se ha postulado que su integridad depende de la comunicación entre grandes sistemas cerebrales (Menon & D'Esposito, 2022; Yeo et al., 2011), principalmente de la red frontoparietal y su interacción con las redes atencionales ventral y dorsal, visual, sensorial-motora, límbica y la red por defecto (Koziol, 2014).

1.3.2 Las alteraciones de las funciones ejecutivas como síntomas del Alzheimer

La corteza prefrontal es una de las primeras en sufrir alteraciones bajo condiciones de estrés, depresión o enfermedad, lo que se ha documentado tanto en estudios de neuroimagen como en pruebas neuropsicológicas y evaluaciones conductuales (Diamond, 2014). En este sentido, el deterioro en las FEs puede ser también un dato temprano de la demencia en la EA, y según algunos autores, es el primero en ocurrir después de la alteración de la memoria a corto plazo (Godefroy, Martinaud, et al., 2014; Townley et al., 2020). Adicionalmente, se ha encontrado que la alteración en las FEs en pacientes con DCL aumenta el riesgo de progresión a demencia (Jung et al., 2020; Townley et al., 2020), empeora la carga de los cuidadores de los pacientes y predice mayor deterioro funcional (Godefroy et al., 2016).

Se estima que un 87.5% de pacientes con EA leve presentan algún SDE, con un perfil predominante de alteraciones en la planeación, inhibición, flexibilidad y generación con respecto al síndrome cognitivo; y un predominio de hipoactividad en el síndrome conductual. De manera interesante, 40% de estos SDEs se presentan de manera disociada, es decir únicamente el síndrome cognitivo o únicamente el síndrome conductual (Godefroy, Martinaud, et al., 2014)

Si bien las alteraciones de las funciones ejecutivas son síntomas tempranos de la EA y podrían fungir como marcadores clínicos para la detección de sujetos con DCL que progresarán a demencia, aún no se conocen a profundidad y de manera consistente los cambios neurales asociados a los SDEs en estos grupos clínicos.

1.4 Resonancia magnética estructural en el estudio de los síndromes disejecutivos en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer

La imagenología por resonancia magnética (IRM) es una técnica que se ha desarrollado rápidamente desde su introducción como herramienta paraclínica en 1980 (Hawkes et al., 1980). A grandes rasgos, la IRM permite la visualización in vivo del tejido orgánico de manera no invasiva al exponerlo a un campo magnético dipolar local de gran intensidad. La aplicación intermitente y repetida de este campo magnético produce una alineación, y posterior relajación, de los átomos del tejido. Dado que los tiempos de relajación varían según la densidad del tejido, las señales que se obtienen pueden interpretarse en función de esta densidad, y de esta manera se puede visualizar su composición. Existen distintas técnicas y ponderaciones de IRM que son capaces de identificar diferentes aspectos del tejido según el comportamiento de los átomos ante estímulos magnéticos de longitud y periodicidad específicas (Grover et al., 2015). Por ejemplo, en estudios ponderados en T1, el tejido es más intenso entre más denso es (es decir, se observa más claro), mientras que en la ponderación T2 el líquido es más intenso, y en la secuencia de atenuación de fluido T2-FLAIR pueden observarse hiperintensidades de sustancia blanca que se “refuerzan”, y pueden interpretarse como áreas de gliosis cortical o subcortical, posiblemente debidas a alteraciones vasculares. Estas secuencias están ejemplificadas en la **figura 5**.

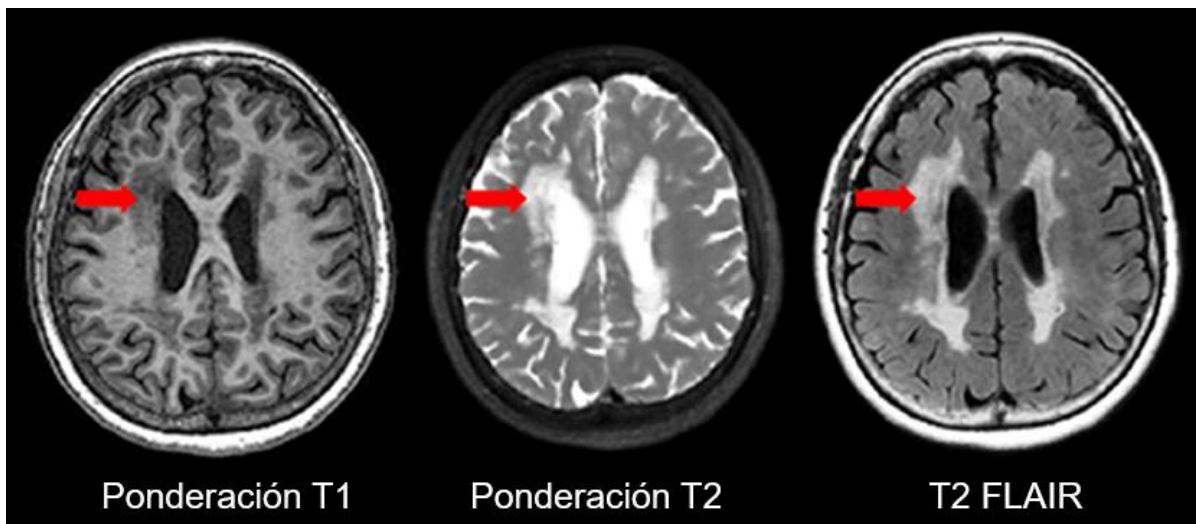


Figura 5: Ejemplos de secuencias de imágenes por resonancia magnética (Modificada de Ramirez et al., 2020).

Para el estudio detallado de los sustratos neurales de los SDEs en DCL y EA, se requieren técnicas avanzadas de neuroimagen, más allá de la IRM convencional y su evaluación visual. Algunas de las técnicas de resonancia magnética que han sido aplicadas con mejores resultados al estudio de la relación de los cambios del sustrato neural y la cognición y comportamiento en estas poblaciones incluyen las mediciones volumétricas y de difusión (Sintini & Whitwell, 2021). Estas técnicas se describen brevemente a continuación, incluyendo evidencias de su utilidad en el estudio de las FEs en DCL y EA.

1.4.1 Técnicas volumétricas

Las secuencias T1 de resonancia magnética permiten visualizar de manera segmentada las estructuras de la sustancia gris, sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. Una vez que se lleva a cabo esta segmentación a través de miles de vóxeles (del inglés volumetric pixel - se definen como unidades cúbicas en un espacio tridimensional), es posible medir el volumen de estructuras específicas por medio de algoritmos computacionales específicos. De esta manera, las técnicas volumétricas brindan una evaluación cuantitativa de las diferencias anatómicas en el cerebro que no depende del juicio del observador, permitiendo identificar cambios más sutiles y tempranos en padecimientos neurodegenerativos, y sus asociaciones con cambios cognitivos y conductuales. (Barkhof et al., 2011; Kennedy et al., 2002; Matsuda, 2013)

Por medio de estudios volumétricos, se ha encontrado una asociación entre la atrofia de la sustancia gris y la progresión de la EA. Se ha demostrado una atrofia significativa inicialmente en estructuras tédporomediales en el estadio de DCL, específicamente en el hipocampo (la volumetría hipocampal se ilustra en la **figura 6**). Con la progresión de la EA, la atrofia de estas estructuras se hace más prominente, extendiéndose a la corteza tédporolateral, parietal y frontal, así como al giro cingulado posterior y la precuña (Matsuda, 2016).

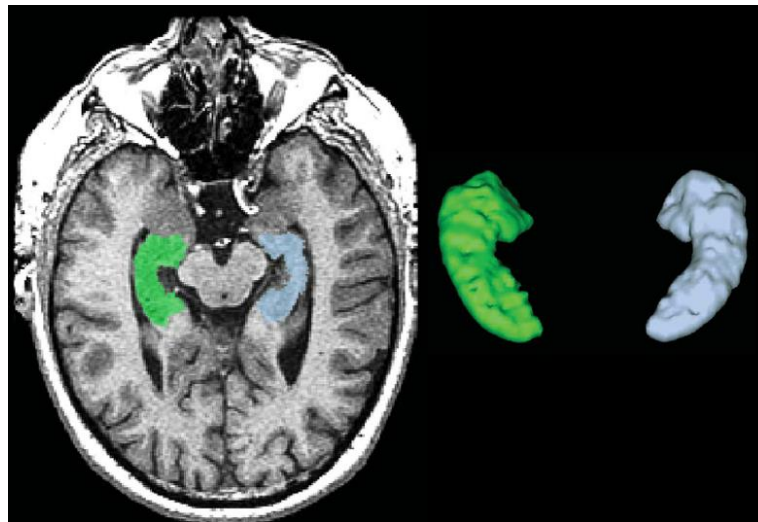


Figura 6: Volumetría hipocampal (McNeely et al., 2015)

En una revisión sistemática reciente de la colaboración Cochrane (Lombardi et al., 2020) que incluyó datos de 33 estudios con un total de 3935 participantes, se encontró que los estudios volumétricos permiten aumentar la certeza para predecir una progresión a demencia en la EA en sujetos con DCL, lo que es congruente con guías internacionales. En particular, se encontró que la volumetría del hipocampo tiene una sensibilidad agrupada de 0.73 (intervalo de confianza (IC) de 95%: 0.64 a 0.80) y una especificidad agrupada de 0.71 (IC 95%: 0.65 a 0.77), mientras que la volumetría del lóbulo temporal tiene una sensibilidad agrupada de 0.64 (IC 95%: 0.53 a 0.73) y una especificidad agrupada de 0.65 (IC 95%: 0.51 a 0.76), y la volumetría de los ventrículos laterales una sensibilidad de 0.57 (IC 95%: 0.49 a 0.65) y una especificidad de 0.64 (IC 95% 0.59 a 0.70).

Con respecto a las asociaciones entre las mediciones volumétricas de la corteza cerebral y cambios cognitivos disejecutivos, en un meta-análisis de estudios estructurales (Yuan & Raz, 2014) que recolectó información de 33 estudios con un total de 3272 participantes, se encontró que un mayor volumen y grosor de la corteza prefrontal lateral y medial se asocia con un mejor desempeño en pruebas de FEs. Por otro lado, se ha identificado que una mayor atrofia témporomedial en sujetos con DCLa y EA leve se asocia a un peor desempeño en pruebas de flexibilidad y fluencia verbal (Yamanaka et al., 2019).

Con respecto a las asociaciones volumétricas con alteraciones conductuales relacionadas al síndrome disejecutivo, en un estudio reciente (Boublay et al., 2020) con una muestra amplia de pacientes con EA ($n = 252$), se identificó una asociación entre un menor volumen de la corteza frontal y apatía, agitación e irritabilidad, con asociaciones específicas entre la apatía y disminución volumétrica del giro frontal medio; agitación y disminución en el volumen de la corteza del cíngulo, la corteza frontomedial posterior, y el giro frontal medio; e irritabilidad y menor volumen del giro frontal superior. En el mismo estudio, se identificó una asociación de la agitación con atrofia en la corteza parietal, específicamente en la precuña.

1.4.2 Técnicas de difusión

La DTI (imagen por tensor de difusión) es una técnica radiológica no invasiva de resonancia magnética (Basser et al., 1994), que mide el desplazamiento longitudinal de moléculas de agua a través de las fibras de sustancia blanca cerebral. En la sustancia blanca, estas moléculas se mueven de una manera anisotrópica, es decir que se mueven en una dirección específica (dispuesta por la conformación geométrica establecida de las fibras axonales), en contraste al movimiento isotrópico, en el que las moléculas se desplazarían de manera aleatoria en cualquier dirección. Por medio de la medición de la anisotropía fraccional (FA) de regiones específicas se puede evaluar la integridad de las fibras de sustancia blanca, y la disminución de la FA implica la pérdida de dicha integridad (Assaf & Pasternak, 2008).

Los estudios de DTI son capaces de identificar cambios microestructurales en el tejido cerebral, y, dado que la degeneración de las vías de sustancia blanca precede a los cambios volumétricos en la EA, la medición de la FA en regiones de interés podría tener mayor sensibilidad que las mediciones volumétricas (Hořínek et al., 2016; Lancaster et al., 2016; Mahoney et al., 2015), permitiendo además predecir con mayor precisión el riesgo de progresión a demencia en sujetos con DCL (Barkhof et al., 2011; Filippi et al., 2016; Oishi et al., 2011). En una revisión sistemática reciente (Talwar et al., 2021), que agrupó hallazgos de 4 meta-análisis, se documentó una reducción de la FA en el fórnix, fascículo uncinado y corona radiata en sujetos con DCL, y una disminución de FA en la cápsula interna anterior izquierda, tálamo izquierdo, núcleo caudado izquierdo y giro temporal inferior izquierdo. En la **figura 7** se ilustran cambios de DTI en el cíngulo hipocampal en la EA.

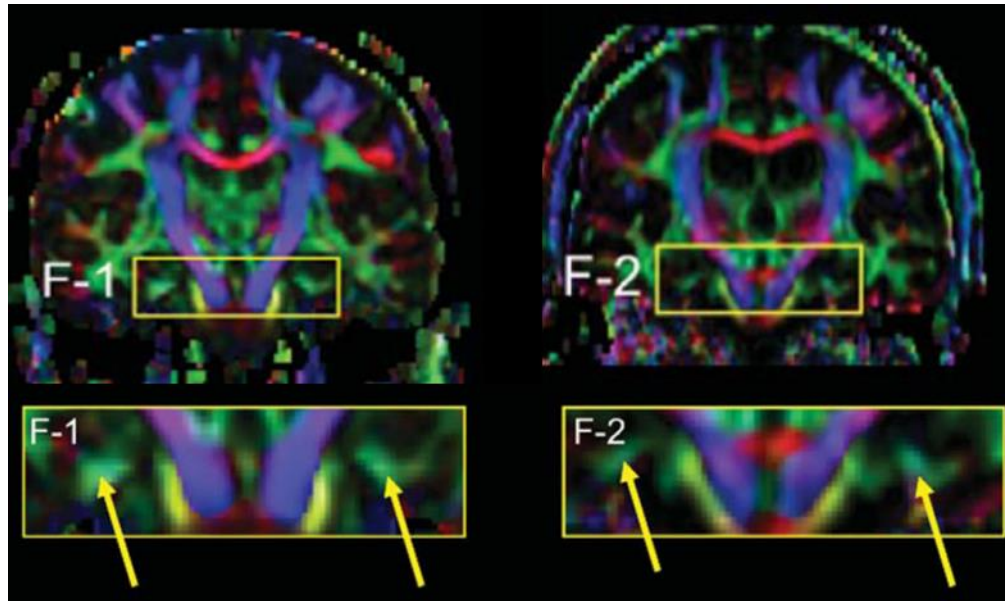


Figura 7: Tractografía cerebral comparativa. Se señalan los cíngulos hipocampales (F), los cuales distinguen visualmente a una paciente femenina cognitivamente normal de 72 años (1) y una paciente femenina de 70 años con enfermedad de Alzheimer (2).

En estudios de DTI, se ha encontrado que el deterioro de las funciones ejecutivas encontrado en el envejecimiento está asociado a una pérdida de conectividad de la sustancia blanca cerebral a lo largo del tiempo (Fjell et al., 2016; Moonen et al., 2016), y específicamente con una disminución de la FA del cíngulo anterior y de tractos que conectan la corteza prefrontal ventromedial y la corteza prefrontal ventrolateral con regiones posteriores del cerebro (Kantarci et al., 2011; Smolker et al., 2014).

Esta técnica de neuroimagen también se ha utilizado para documentar alteraciones microestructurales asociadas a alteraciones de las funciones ejecutivas (tanto de sus dominios cognitivo como conductual) en personas con EA y DCLa (**tabla 2**).

Tabla 2: Síntesis de estudios en los que se han encontrado asociaciones entre estudios de difusividad cerebral y alteraciones de las funciones ejecutivas (dominios cognitivo y conductual) en sujetos con DCLa y EA

Autor, año	Participantes	Hallazgos
Dominio cognitivo de las funciones ejecutivas		
Sjöbeck et al., 2009	15 controles, 15 EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en la sustancia blanca frontal , en asociación con una afectación de las funciones ejecutivas ; la evaluación semicuantitativa convencional de IRM no se correlacionó con las pruebas de funciones ejecutivas
Bosch et al., 2012	15 controles, 16 DCLa, 15 EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad de los fascículos fronto-occipital inferior y longitudinal , en asociación con una afectación de la memoria de trabajo independiente de la atrofia de sustancia gris

Nowrangi et al., 2015	25 controles, 22 DCLa, 19 EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad de la sustancia blanca del lóbulo frontal y parietal en sujetos con DCLa y del lóbulo frontal en sujetos con EA, en asociación con una afectación de las funciones ejecutivas
Rodríguez-Aranda et al., 2016	24 controles, 24 EA leve	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en la sustancia blanca del fascículo uncinado , el fascículo fronto-occipital inferior y el cuerpo caloso, en asociación con una afectación de las tareas de fluencia verbal fonética y semántica
Mayo et al., 2019	48 controles, 49 EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en regiones amplias, incluyendo las áreas frontales en asociación a las funciones ejecutivas ; esta asociación se observó particularmente en el grupo control
Motovylyak et al., 2022	318 personas adultas mayores en riesgo aumentado de EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en la región del cíngulo adyacente a la corteza del cíngulo , en asociación con una medida compuesta de funciones ejecutivas
Dominio conductual de las funciones ejecutivas		
Naik et al., 2010	10 controles, 10 EA sin síntomas "frontales", 23 EA con síntomas "frontales"	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad del lóbulo frontal de manera bilateral , en asociación al puntaje del Inventario Conductual Frontal , que evalúa dominios disejecutivos conductuales, entre ellos: apatía, falta de espontaneidad, inflexibilidad, desorganización, inatención, pérdida de introspección
Kim et al., 2011	51 EA leve	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad del cíngulo anterior izquierdo , en asociación a la presencia de apatía
Ota et al., 2012	21 EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad del cíngulo anterior derecho, el tálamo y regiones bilaterales del lóbulo parietal , en asociación con la severidad de la apatía
Tighe et al., 2012	22 DCLa, 23 EA leve	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad del cíngulo anterior , en asociación con la presencia de irritabilidad, agitación y apatía
Hahn et al., 2013	30 EA sin apatía, 20 EA con apatía	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en el cíngulo izquierdo anterior y posterior, el fascículo longitudinal derecho superior, esplenio, cuerpo caloso y fascículo uncinado , en asociación con la severidad de la apatía
Agüera-Ortiz et al., 2016	37 EA de leve a severa	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en el cuerpo caloso y la cápsula interna de forma bilateral en asociación con la severidad de la apatía
Makovac et al., 2016	58 EA	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en el cuerpo caloso medio en asociación con la severidad de la desinhibición conductual
Setiadi et al., 2021	20 controles, 29 DCLa	Se encontró una alteración de las métricas de difusividad en el fascículo uncinado, fascículo fronto-occipital, cuerpo caloso, corona radiata superior y anterior, radiación talámica de ambos hemisferios y el segmento anterior del fascículo arqueado en asociación con la severidad de la apatía

EA: Enfermedad de Alzheimer, DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que las alteraciones de las FEs son frecuentes en etapas tempranas de la EA, se asocian a un peor cuadro clínico, y predicen la conversión de DCLa a demencia, se desconocen a detalle sus correlatos neuroanatómicos en estos grupos clínicos. Adicionalmente, algunas alteraciones conductuales asociadas a las FEs (p.ej., anosognosia, confabulaciones espontáneas, dependencia ambiental) han sido particularmente poco estudiadas por medio de estudios de neuroimagen en DCL y EA.

3. JUSTIFICACIÓN

Identificar los cambios cerebrales estructurales involucrados en las alteraciones de las FEs en sujetos con DCLa y EA permitirá ahondar en el rol de la disfunción ejecutiva en el continuum de la EA desde etapas previas a la demencia. Dado que la disfunción ejecutiva está asociada con la funcionalidad diaria, comprender su rol en estas patologías es un primer paso para proponer abordajes específicos que mejoren la independencia de los sujetos afectados. Adicionalmente, la identificación de cambios conductuales tempranos (no considerados actualmente en los criterios clínicos) asociados a alteraciones cerebrales estructurales sugerentes de EA, permitirá mejorar el desempeño de los criterios clínicos, favoreciendo así un diagnóstico más temprano (**figura 8**).

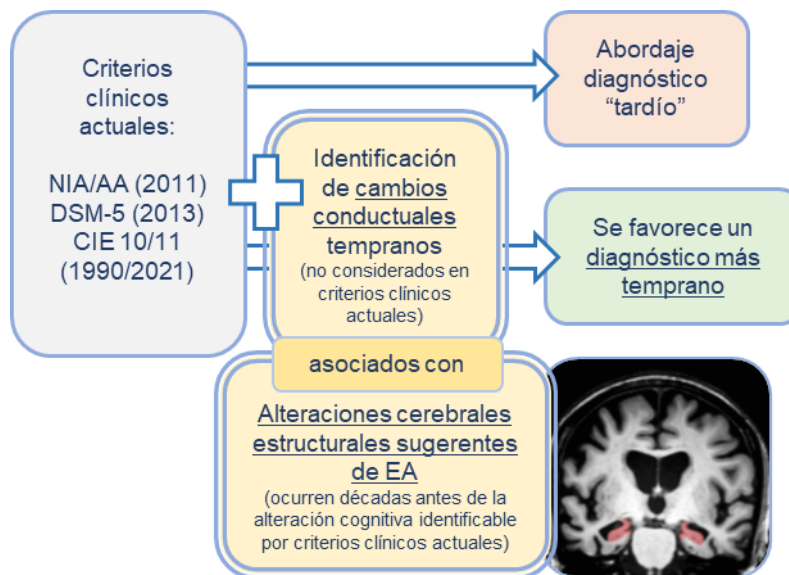


Figura 8: Esquema que aborda la utilidad de la identificación de cambios conductuales tempranos en asociación a alteraciones cerebrales sugerentes de EA para mejorar el desempeño de los criterios clínicos actuales

4. OBJETIVO GENERAL

Identificar las asociaciones entre el desempeño en pruebas de FEs y la severidad de alteraciones conductuales disejecutivas en sujetos con DCL y EA y los cambios neurales estructurales en imágenes de resonancia magnética volumétrica y de difusión; y comparar estos grupos entre sí y con un grupo de adultos mayores sanos.

4.1 Objetivos específicos

- Comprobar que los grupos de estudio (control, DCL y EA) son comparables, es decir, que no presentan diferencias estadísticamente significativas en su composición por edad, escolaridad y sexo.
- Medir el desempeño de la FE en los grupos de estudio, por medio de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, y las alteraciones conductuales asociadas a las FEs por medio de cuestionarios conductuales.
- Identificar cambios neurales estructurales, en los grupos de estudio, utilizando técnicas volumétricas y de difusión de resonancia magnética.
- Analizar las asociaciones entre el desempeño de las FEs y las alteraciones conductuales y los cambios neurales estructurales en los grupos de estudio

5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existe una asociación entre las alteraciones de las FEs (identificadas y medidas en pruebas neuropsicológicas estandarizadas y cuestionarios conductuales) y cambios neurales en regiones de interés medidos en técnicas volumétricas y de difusión en resonancias magnéticas, en sujetos con DCLa y EA.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio

El presente es un estudio clínico analítico (Stangor, 2014), no experimental (no se realizó ninguna intervención que modificara las variables independientes) y transversal (cada variable fue medida en una sola ocasión).

6.2 Población objetivo

Sujetos con DCLa y EA en estadio leve

6.3 Lugar

Las mediciones (clínicas y de neuroimagen) se realizaron en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". El reclutamiento de participantes para el estudio se realizó en la clínica del Laboratorio de Demencias del mismo instituto, así como en inmediaciones de clubs de la tercera edad en coordinación y colaboración con el Instituto Nacional para las Personas Adultas Mayores (INAPAM).

6.4 Periodo de estudio

Las mediciones se realizaron en el periodo entre el mes de julio de 2018 y el mes de febrero de 2020.

6.5 Muestra

No probabilística, por conveniencia. Los participantes con DCLa o EA fueron seleccionados en las consultas de seguimiento del Laboratorio de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que acudieron a la consulta durante el tiempo del estudio, posterior a recibir un diagnóstico especializado. Los participantes del grupo control fueron invitados de clubs de la tercera edad de INAPAM, invitando a la totalidad del club a participar y posteriormente revisando que cumplieran con los criterios de selección. Tamaño de muestra determinando considerando un tamaño de efecto de 0.71 con una probabilidad de error alfa de 0.05 y un poder de 0.95, a partir de un estudio piloto en el que se evaluó la asociación entre la presencia de apatía y la integridad de sustancia blanca en una población de 30

participantes (10 controles, 10 DCLa y 10 EA) y una revisión de la literatura, utilizando el software G*Power 3.1 (Faul et al., 2007), el cual resultó en un tamaño mínimo de 16 participantes por grupo de estudio.

6.6 Criterios de selección

Criterios diagnósticos (por grupo): Se utilizaron los criterios de la *National Institute on Aging - Alzheimer's Association* del 2011 para el diagnóstico de los pacientes con EA (McKhann et al., 2011) y para el DCLa (Albert et al., 2011). Todos los participantes con DCLa o EA recibieron previamente un diagnóstico especializado y contaban con expediente en la consulta externa del Laboratorio de Demencias en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Criterios de inclusión (todos los grupos, incluyendo controles):

- Edad entre 60 y 75 años
- Ambos sexos
- Escolaridad mínima de primaria (6 años completos)
- Resultado en test Mini mental de Folstein (MMSE) > 16/30 en participantes con EA, > 25 en participantes con DCLa, > 27 en participantes controles ¹
- Escala de depresión geriátrica de 30 puntos < 11 puntos
- Acompañante capaz de responder cuestionarios clinimétricos
- Que acepte participar en el estudio y firme un formato de consentimiento informado

Criterios de exclusión (todos los grupos, incluyendo controles):

- Comorbilidad médica, neurológica o psiquiátrica descontrolada
- Consumo activo de sustancias psicoactivas excepto tabaco
- Que no logren o presenten una contraindicación para completar el protocolo, incluyendo contraindicaciones propias de la resonancia magnética (claustrofobia, implantes metálicos en el cuerpo)

6.7 Definición y operacionalización de las variables

En la **tabla 3** se presentan las variables del estudio.

Tabla 3: Cuadro de variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Instrumento	Categoría de la variable
Edad	Dimensional, discreta	Entrevista	Años
Sexo	Nominal, dicotómica	Entrevista	Hombre, mujer
Escolaridad	Dimensional, discreta	Entrevista	Años de escolaridad

¹ Estos puntos de corte se consideraron, en el caso de los participantes con EA, por recomendaciones para la medición de las FE, ya que sujetos con deterioro moderado o grave pueden no comprender las indicaciones de estas pruebas (Godefroy, 2003), y en el caso de los sujetos con DCLa o controles, según la evidencia encontrada en un meta-análisis de una revisión Cochrane (Trivedi, 2017), donde el punto de corte de 25 cuenta con una sensibilidad de 0.87 y una especificidad de 0.70 para identificar sujetos con demencia

Diagnóstico	Nominal compuesta	Historia clínica, entrevista	Deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer probable en fase leve, controles
Funcionamiento cognoscitivo global	Ordinal compuesta (componentes MMSE)	Test Mini-Mental de Folstein (MMSE),	De 1 a 30 puntos, se ha establecido por encima de 25 como normal, con modificaciones que corresponden a una escolaridad menor de 6 años
Puntaje en prueba de Stroop (paradigma de interferencia)	Escalar, se transforma a intervalar (desempeño en percentil según edad y escolaridad)	Test de colores y palabras Stroop	Número de colores leídos correctamente ^a
Puntaje en prueba Trail making test (parte B)	Escalar, se transforma a intervalar (desempeño en percentil según edad y escolaridad)	Trail making test	Tiempo que tarda en completar la prueba ^a
Fluidez verbal fonológica	Escalar, se transforma a intervalar (desempeño en percentil según edad y escolaridad)	Test de fluidez verbal fonológica	Número de palabras dichas en un minuto que inicien con la letra P, sin nombres propios ^a
Fluidez verbal semántica	Escalar, se transforma a intervalar (desempeño en percentil según edad y escolaridad)	Test de fluidez verbal semántica	Número de palabras dichas en un minuto que sean nombres de animales ^a
Alteraciones conductuales disejecutivas	Escalar, 12 dominios	Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual	Se obtienen 12 puntajes escalares del 0 al 12 al multiplicar la frecuencia (0 a 4) y la severidad (0 a 3) de cada uno de los dominios conductuales (hipoactividad, dificultades para la planeación, desinterés, euforia, irritabilidad, impulsividad, dependencia ambiental, confabulaciones, anosognosia, alteraciones de la conducta social y de la conducta sexual)
Volumen de sustancia gris en regiones de interés	Continua	Métricas obtenidas del procesamiento de resonancias magnéticas	Se analizaron los datos de la densidad de sustancia gris (GMD) de dos regiones de interés: hipocampo y cíngulo
Difusividad de sustancia blanca en regiones de interés	Continua	Métricas obtenidas del procesamiento de resonancias magnéticas	Se analizaron los datos de la anisotropía fraccional (FA) de dos regiones de interés: hipocampo y cíngulo

^a Los resultados de las pruebas neuropsicológicas se compararon con las normas recientemente publicadas para población mexicana, estratificadas por edad y escolaridad de los sujetos (Guàrdia-Olmos et al., 2015)

6.8 Descripción de las evaluaciones clínicas y mediciones de neuroimagen

6.8.1 Evaluaciones clínicas

Para el tamizaje de los participantes del estudio se utilizó el examen **Mini mental de Folstein** (Folstein et al., 1975), la prueba más utilizada para la evaluación del estado cognoscitivo general de pacientes con demencia (Tombaugh & McIntyre, 1992). Se trata de una prueba práctica, de sencilla aplicación que evalúa a grandes rasgos dominios de orientación, cálculo, memoria de trabajo, memoria reciente, lenguaje (repetición, nominación, escritura, lectura) y construcción visuo-espacial. Se ha determinado un puntaje mayor a 16 (de 30 puntos) para incluir a los pacientes ya que este puntaje determina un deterioro cognoscitivo que no es lo suficientemente severo para impedir que los pacientes lleven a cabo las pruebas neuropsicológicas correspondientes al presente estudio. Se utilizó también la versión traducida al español de la **Escala de Depresión Geriátrica** (Geriatric Depression Scale) de 30 puntos (Sheikh & Yesavage, 1986), un instrumento clinimétrico ampliamente utilizado para detectar depresión en adultos mayores, utilizando el punto de corte de 10 puntos o menos el cual presenta una sensibilidad de 94% y una especificidad de 81% (DeMers et al., 2014); esto con el objetivo de descartar depresión en los participantes, que es una condición para el diagnóstico de los síndromes disejecutivos.

Para la identificación y evaluación de alteraciones propias del síndrome disejecutivo conductual se utilizó el **Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual (ISDC)**, elaborado por Godefroy y colaboradores (Godefroy et al., 2010) y adaptado transculturalmente para la población mexicana por nuestro grupo de trabajo (Flores-Vazquez & Sosa-Ortiz, 2016). El ISDC es un cuestionario que se aplica a un informante que convive de manera cotidiana (mínimo de 10 horas a la semana) con el participante. Este cuestionario mide 12 dominios conductuales: 1. reducción global de las actividades con apatía, 2. dificultades en la planeación e iniciación de actividades, 3. desinterés en sí mismo o en los demás, 4. euforia y exceso de entusiasmo, 5. irritabilidad y agresividad, 6. hiperactividad, distractibilidad e impulsividad, 7. perseveraciones y estereotipias, 8. dependencia ambiental, 9. anosognosia y anosodiaforia, 10. confabulaciones espontáneas, 11. alteraciones de la conducta social y 12. alteraciones en las conductas sexuales, alimentarias y de control de esfínteres. El inventario se presenta en el **anexo 4**.

Se llevaron a cabo evaluaciones extensamente reconocidas y utilizadas para la evaluación de las FE cognitivas. Todas las pruebas incluidas cuentan con valores normativos recientemente publicados para población mexicana (Guàrdia-Olmos et al., 2015). Las pruebas utilizadas fueron:

- **Fluencia verbal (semántica y fonológica):** Se trata de una prueba sencilla en la que se solicita que el participante diga durante un minuto tantas palabras como le vengán a la mente, iniciando con una letra excluyendo nombres propios (fonológica) o tantas palabras pertenecientes a una categoría (semántica). Se utiliza para medir la generación de palabras y la auto-monitorización. Una pobre generación fonológica en el contexto de una mejor fluencia categórica es particularmente específica para detectar disfunción frontal, mientras el patrón inverso sugiere daño temporal. En cuanto a la capacidad de esta prueba para distinguir pacientes con EA de controles sanos, se ha establecido una

sensibilidad de 71% y una especificidad de 90%. (Godefroy, Gibbons, et al., 2014; Huang et al., 2017; Miller & Cummings, 2007; Sosa-Ortiz et al., 2009; Yagi et al., 2016)

- **Trail Making Test (Test del trazo):** Esta prueba, de amplia aplicación para la medición de FEs, se utiliza para medir secuenciación, flexibilidad mental, memoria de trabajo, inhibición, capacidad de alternancia de tareas y velocidad visuo-motora (Sanchez-Cubillo et al., 2009). La parte B de la prueba, en la que se requiere que el participante conecte por medio de un trazo una serie de números de forma ascendente, alternando una serie de letras entre ellos en orden alfabético posterior a una sección de habituación (parte A) en la que estas series se presentan de manera independiente, ha demostrado mayor utilidad en la medición de las FEs comentadas (Demakis, 2004; Godefroy, Gibbons, et al., 2014; Yagi et al., 2016). En este estudio se analizaron los puntajes en la parte B de la prueba.
- **Test de los colores y palabras de Stroop** (Stroop, 1935): Prueba que mide, dentro de las FEs, la atención selectiva, flexibilidad cognitiva, inhibición y velocidad de procesamiento de información. Se trata de una de las pruebas mejor establecidas para la evaluación de FEs y se ha demostrado su capacidad para discriminar pacientes con DCL, EA y sujetos sanos (Demakis, 2004; Godefroy, Gibbons, et al., 2014; Yagi et al., 2016). En este estudio se evaluaron los puntajes del paradigma de interferencia de la prueba, en el que se le solicita al participante que lea una serie de nombres de colores que están impresos en un color distinto, este paradigma es en el que se introduce el conflicto y por tanto forma parte de la evaluación de las FEs.

6.8.2 Mediciones de neuroimagen

Las imágenes de resonancia magnética fueron adquiridas utilizando un resonador SIEMENS Skyra de 3 Tesla (Erlangen, Alemania) con una bobina de cabeza de 20 canales.

Las imágenes ponderadas en T1 se obtuvieron usando una secuencia MPRAGE (TR/TE: 2,300/2.45ms; FOV: 256mm²; matriz: 256 x 256; tamaño de voxel: 1 mm³). El preprocesamiento incluyó la reducción de ruido y la corrección de falta de homogeneidad de intensidad (Avants et al., 2011; Manjón et al., 2010). Estas imágenes se procesaron utilizando el paquete de herramientas VBM-FSL (Douaud et al., 2007; Jenkinson et al., 2012). El procesamiento incluyó la extracción cerebral, segmentación por tipo de tejido, la creación de un modelo específico de sustancia gris, el registro de todas las imágenes de sustancia gris en el modelo, la modulación Jacobiana, y el suavizado de imagen. Es importante comentar que incluir un paso de modulación Jacobiana en el algoritmo de procesamiento controla la variabilidad en el tamaño de la cabeza de los sujetos a un nivel local, eliminando la necesidad de controlar o corregir por volumen intracraneal (ICV) (Douaud et al., 2007). Las regiones de interés de sustancia gris del hipocampo y la corteza del cíngulo se definieron utilizando los atlas Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Atlases (Desikan et al., 2006), respectivamente (**figura 9**). Cada región de interés fue erosionada para reducir su tamaño según la región anatómica en el espacio estándar MNI, después todas las regiones se hicieron binarias. Estas regiones de interés fueron utilizadas para extraer la densidad de sustancia gris promedio (GMD). En la **figura 10** se presenta un esquema del preprocesamiento y procesamiento de las imágenes T1.

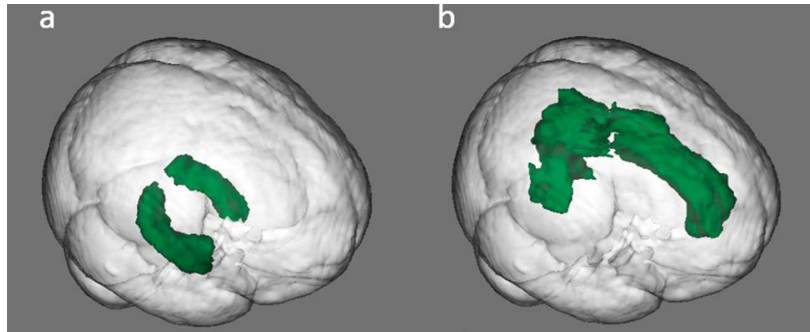


Figura 9: Regiones de interés de sustancia gris. a. sustancia gris de hipocampo, b. sustancia gris de cíngulo. Los valores volumétricos fueron promediados en cada región de interés para las comparaciones entre grupos.

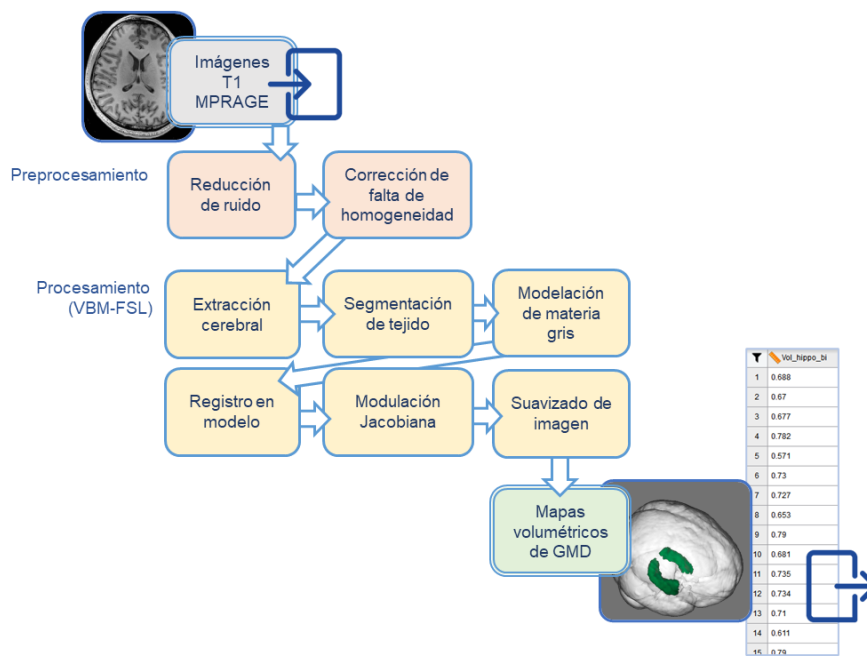


Figura 10: Esquema del preprocesamiento y procesamiento de imágenes T1 para obtener valores volumétricos. GMD: Densidad de sustancia gris (grey matter density).

Las imágenes ponderadas en difusión (DWI) se obtuvieron utilizando una secuencia eco-planar spin-eco con 64 direcciones (TR/TE: 5,000/102ms; FOV: 220mm²; matriz: 100 x 100; tamaño de voxel: 2.2 mm³). El preprocesamiento de estas imágenes incluyó un primer paso de reducción de ruido utilizando un filtro por bloques de promedios no locales (Coupé et al., 2008), después del cual se realizaron la corrección de corrientes eddy, la creación de máscaras binarias y el ajuste del tensor de difusión para obtener la anisotropía escalar. Se obtuvieron mapas de difusividad utilizando el paquete TBSS-FSL (Jenkinson et al., 2012; Smith et al., 2006). Los mapas de anisotropía fraccional (FA) se registraron de manera no lineal en el espacio estándar MNI siguiendo los pasos del algoritmo TBSS (Jenkinson et al., 2012; Smith et al., 2006). Las regiones de interés del cíngulo bilateral y el hipocampo (**figura 11**) se definieron utilizando el atlas JHU-DTI-81 White-Matter Label Atlas (Wakana et al., 2007). Estas regiones de interés fueron

utilizadas para extraer la FA media de los tractos de sustancia blanca. En la **figura 12** se presenta un esquema del preprocesamiento y procesamiento de las imágenes de difusión.

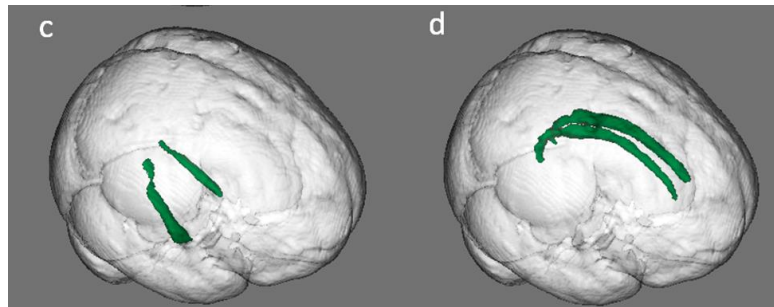


Figura 11: Regiones de interés de sustancia blanca. c. sustancia blanca de hipocampo, d. sustancia blanca de cíngulo. Los valores de difusión fueron promediados en cada región de interés para las comparaciones entre grupos.

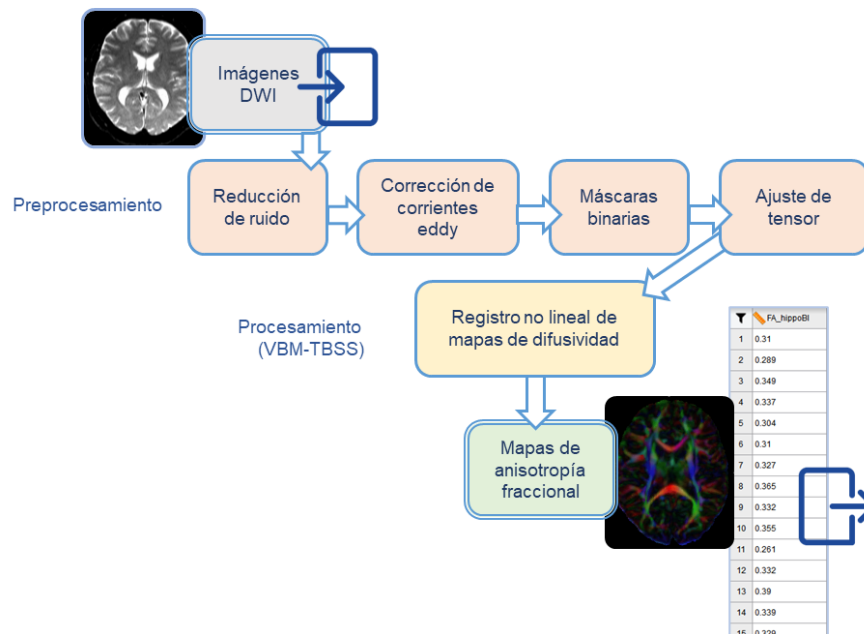


Figura 12: Esquema del preprocesamiento y procesamiento de imágenes ponderadas en difusión (DWI) para obtener valores de difusión.

6.9 Análisis estadístico

Los resultados se presentan en medias (\bar{X}), medianas (Me), desviaciones estándar (DE) y rangos intercuartiles (RIQ), así como tamaños de efecto estandarizados (η^2). Para la comparación de características demográficas y clínicas, se utilizó la prueba Kruskal-Walis de muestras independientes en caso de variables continuas y la prueba Chi cuadrada para variables dicotómicas.

Para identificar las asociaciones entre las mediciones de resonancia magnética en zonas de interés con el desempeño de pruebas de funciones ejecutivas (transformadas a desempeño percentil según

normas mexicanas) y los puntajes de las alteraciones conductuales disejecutivas medidas por el ISDC, se utilizaron modelos de regresión lineal con las métricas de resonancia magnética como variables dependientes y los puntajes clínicos (conductuales o cognitivos) como covariables, con el grupo como factor para controlar la contribución de la pertenencia a grupo al modelo. Se reportan los coeficientes estandarizados de regresión (β) y los valores p correspondientes al modelo estadístico. Dadas los múltiples modelos resultantes (48 en total), se estableció una corrección de Bonferroni para el valor alfa del estudio, considerando estrictamente como valores estadísticamente significativos aquellos que son $p < 0.001$.

Los análisis estadísticos se realizaron en los programas JASP 0.16 y IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., 2020; JASP Team, 2022).

7. ASPECTOS ÉTICOS Y FINANCIEROS

7.1 Riesgo de la investigación

Todos los procedimientos se encontraron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud título segundo, capítulo I, artículo 17 fracción II: Investigación con riesgo mínimo.

7.2 Confidencialidad

Todos los datos clínicos, biométricos (resonancia magnética) y sociodemográficos fueron administrados exclusivamente por los investigadores principales del estudio. Todos los análisis estadísticos y procesamientos de imágenes fueron realizados posterior a la remoción de datos personales que permitieran la identificación de los participantes.

7.3 Condiciones en las que se solicita el consentimiento

Antes del ingreso a este proyecto de investigación, se solicitó al participante, si estaba en condiciones de otorgarlo, o a su familiar si así procedía, su aceptación en la participación de este, previa descripción verbal y por escrito del estudio en lenguaje simple. El formato de consentimiento informado se presenta en el **anexo 2**. Los sujetos que no desearon participar en el estudio no tuvieron repercusiones en la atención que recibían en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Los sujetos en quienes se identificó algún trastorno psiquiátrico se les otorgó la opción de una referencia para tratamiento.

7.4 Aprobación de comités

El presente estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (protocolo 116/16). Las aprobaciones de dicho comité se presentan en el **anexo 3**.

7.5 Financiamiento del estudio

Se recibió una beca doctoral del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) durante el periodo del estudio (número 465686, CVU 670327). Adicionalmente, se contó con fondos del Centro Médico Universitario de Groningen (Países Bajos) y de la asociación “Alzheimer Nederland” (beca WE.15.2017.04), en un *fellowship* obtenido por competencia.

8. RESULTADOS

8.1 Descripción de la muestra estudiada

Se evaluó a un total de 66 participantes en tres grupos: control ($n = 32$), DCLa ($n = 18$), y EA leve ($n = 16$). En la **tabla 4** se presentan los valores descriptivos de edad, sexo, escolaridad y MMSE de los grupos y la comparación entre los mismos. Los grupos no mostraron diferencias significativas en la edad, composición por sexo o escolaridad, pero sí una diferencia significativa en los valores de la prueba MMSE. Las diferencias entre los grupos en la prueba MMSE fueron significativas tanto al comparar los grupos control con DCLa (p ajustada = 0.005), control con EA (p ajustada = 0.003), y DCLa con EA (p ajustada = 0.004).

Tabla 4. Valores descriptivos de edad, sexo, escolaridad y MMSE de la muestra estudiada, y comparación entre grupos

	Control ($n = 32$)	DCLa ($n = 18$)	EA ($n = 16$)	Comparación estadística
Edad (años)	$\bar{X} = 67.2$ $DE = 4.6$ $Me = 67.5$ $RIQ = 7.0$	$\bar{X} = 68.8$ $DE = 5.0$ $Me = 69.0$ $RIQ = 9.0$	$\bar{X} = 68.5$ $DE = 5.7$ $Me = 67.0$ $RIQ = 10.0$	$H = 4.0$ $p = 0.13$
Sexo (F / M)	20 / 12	12 / 6	10 / 6	$\chi^2 = 0.1$ $p = 0.95$
Escolaridad (años)	$\bar{X} = 13.9$ $DE = 4.5$ $Me = 13.0$ $RIQ = 7.0$	$\bar{X} = 12.9$ $DE = 3.9$ $Me = 12.5$ $RIQ = 7.0$	$\bar{X} = 13.5$ $DE = 4.2$ $Me = 13.5$ $RIQ = 7.0$	$H = 0.1$ $p = 0.95$
MMSE	$\bar{X} = 28.2$ $DE = 1.7$ $Me = 29.5$ $RIQ = 2.0$	$\bar{X} = 27.1$ $DE = 1.9$ $Me = 27.5$ $RIQ = 2.0$	$\bar{X} = 22.4$ $DE = 3.6$ $Me = 21.0$ $RIQ = 5.0$	$H = 17.2$ $p < 0.001$

Se presentan los valores de edad, escolaridad y MMSE en medias (\bar{X}), desviaciones estándar (DE), medianas (Me) y rangos inter cuartiles (RIQ). La variable sexo se describe en valores femenino (F) y masculino (M). Las comparaciones estadísticas de los grupos para edad, escolaridad y MMSE corresponden a la prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes (H), mientras que para la comparación de la composición de los grupos por sexo se usó la prueba chi cuadrada (χ^2).

DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico. EA: Enfermedad de Alzheimer. MMSE: Prueba Mini-Mental del Estado Mental.

8.2 Desempeño en pruebas de función ejecutiva y comparación entre grupos

Los resultados de las pruebas TMT-B, Stroop, FVs y FVf y la comparación del desempeño de los grupos se presentan en la **tabla 5** y se ilustran en la **figura 13**. El desempeño en la prueba TMT-B fue significativamente distinto entre los grupos con un tamaño de efecto grande; esta diferencia fue significativa al comparar los grupos control con DCLa (p ajustada = 0.04) control con EA (p ajustada < 0.001) y DCLa con EA (p ajustada < 0.001). El desempeño en la prueba Stroop también fue significativamente distinto entre los grupos con un tamaño de efecto grande; esta diferencia fue significativa al comparar los grupos control con DCLa (p ajustada = 0.04) control con EA (p ajustada < 0.001) y DCLa con EA (p ajustada <

0.001). El desempeño en la prueba FVs fue significativamente distinto entre los grupos con un tamaño de efecto grande; esta diferencia no fue significativa al comparar el grupo control con DCLa (p ajustada = 0.28), pero sí lo fue al comparar los grupos control con EA (p ajustada < 0.001) y DCLa con EA (p ajustada < 0.02). El desempeño en la prueba FVf fue significativamente distinto entre los grupos con un tamaño de efecto mediano; esta diferencia no fue significativa al comparar el grupo control con DCLa (p ajustada = 0.88) ni el grupo DCLa con EA (p ajustada = 0.23) pero sí lo fue al comparar los grupos control con EA (p ajustada < 0.01).

Tabla 5. Desempeño en pruebas TMT-B, Stroop, FVs y FVf, y comparación entre grupos

Grupo	Control (n = 32)	DCLa (n = 18)	EA (n = 16)	Comparación estadística
TMT-B	\bar{X} = 84.2 DE = 32.7 Me = 86.0 RIQ = 32.0	\bar{X} = 140.6 DE = 78.7 Me = 126.0 RIQ = 131.0	\bar{X} = 275.5 DE = 119.7 Me = 300.0 RIQ = 203.0	H = 27.6 η^2 = 0.5 p < 0.001
Stroop	\bar{X} = 37.3 DE = 8.3 Me = 39.5 RIQ = 11.3	\bar{X} = 31.6 DE = 5.7 Me = 32.0 RIQ = 8.8	\bar{X} = 19.0 DE = 10.4 Me = 20.5 RIQ = 12.3	H = 18.7 η^2 = 0.5 p < 0.001
FVs	\bar{X} = 20.5 DE = 6.7 Me = 21.0 RIQ = 10.0	\bar{X} = 17.1 DE = 8.1 Me = 14.5 RIQ = 10.0	\bar{X} = 10.6 DE = 5.1 Me = 10.6 RIQ = 7.0	H = 10.2 η^2 = 0.2 p < 0.001
FVf	\bar{X} = 18.8 DE = 9.1 Me = 19.0 RIQ = 8.0	\bar{X} = 16.6 DE = 5.2 Me = 17.0 RIQ = 7.0	\bar{X} = 12.2 DE = 3.8 Me = 12.0 RIQ = 3.0	H = 13.3 η^2 = 0.1 p < 0.001

Se presentan los valores en medias (\bar{X}), desviaciones estándar (DE), medianas (Me) y rangos inter cuartiles (RIQ). Las comparaciones estadísticas de los grupos corresponden a la prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes (H).

DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico. EA: Enfermedad de Alzheimer. MMSE: Prueba Mini-Mental del Estado Mental.

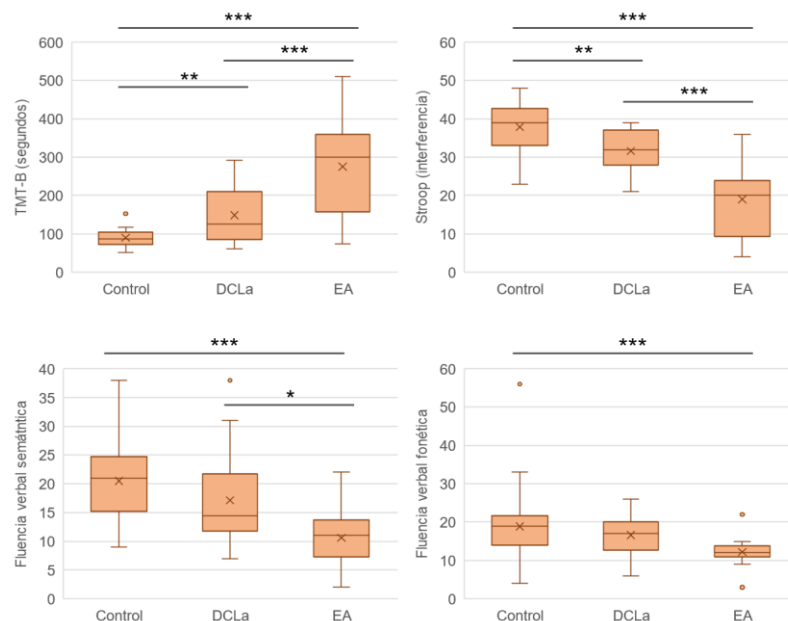


Figura 13: Comparación del desempeño en las pruebas de función ejecutiva entre grupos. DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: enfermedad de Alzheimer. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$

8.3 Alteraciones conductuales disejecutivas y comparación entre grupos

El porcentaje de participantes en cada grupo que presentó los síntomas identificados en el ISDC se ilustra en la **figura 14** y las comparaciones entre grupos se reportan a continuación:

- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **hipoactividad** entre los grupos ($X^2 = 17.7, p < 0.001$), con mayor proporción de sujetos con hipoactividad en el grupo DCLa que en el grupo control ($X^2 = 11.1, p < 0.001$) y mayor frecuencia de hipoactividad en el grupo EA que en el grupo DCLa ($X^2 = 4.4, p = 0.04$).
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **dificultades para la anticipación** entre los grupos ($X^2 = 20.8, p < 0.001$), con mayor proporción de sujetos con dificultades para la anticipación en el grupo DCLa que en el grupo control ($X^2 = 12.1, p < 0.001$) y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($X^2 = 1.8, p = 0.2$).
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **desinterés** entre los grupos ($X^2 = 11.1, p = 0.004$), con mayor proporción de sujetos con desinterés en el grupo DCLa que en el grupo control ($X^2 = 8.3, p < 0.004$), y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($X^2 = 0.1, p = 0.8$).
- La diferencia en la presencia de **euforia** entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($X^2 = 1.8, p = 0.4$).
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **irritabilidad** entre los grupos ($X^2 = 9.3, p = 0.01$) con mayor proporción de sujetos con irritabilidad en el grupo DCLa que en el grupo control ($X^2 = 5.0, p = 0.02$) y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($X^2 = 0.5, p = 0.5$).
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **impulsividad** entre los grupos ($X^2 = 9.6, p = 0.008$), con mayor proporción de sujetos con impulsividad en el grupo DCLa que en el grupo control ($X^2 = 4.4, p = 0.04$) y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($X^2 = 0.9, p = 0.3$).
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **perseveraciones** entre los grupos ($X^2 = 7.5, p = 0.02$), con mayor proporción de sujetos con perseveraciones en el grupo DCLa que en el grupo control ($X^2 = 4.7, p = 0.03$), y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($X^2 = 0.4, p = 0.6$).
- La diferencia en la presencia de **dependencia ambiental** entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($X^2 = 3.4, p = 0.2$).
- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **anosognosia** entre los grupos ($X^2 = 12.2, p = 0.002$), con mayor proporción de sujetos con anosognosia en

el grupo DCLa que en el grupo control ($\chi^2 = 6.6, p = 0.01$) y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($\chi^2 = 0.9, p = 0.3$).

- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de **confabulaciones** entre los grupos ($\chi^2 = 18.0, p < 0.001$), con mayor proporción de sujetos con confabulaciones en el grupo DCLa que en el grupo control ($\chi^2 = 11.0, p < 0.001$) y una proporción no significativamente mayor en el grupo EA en comparación al grupo DCLa ($\chi^2 = 1.0, p = 0.3$).
- La diferencia en la presencia de **desórdenes de la conducta social** entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($\chi^2 = 5.6, p = 0.06$).
- La diferencia en la presencia de **desórdenes de la conducta social** entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($\chi^2 = 4.0, p = 0.1$).

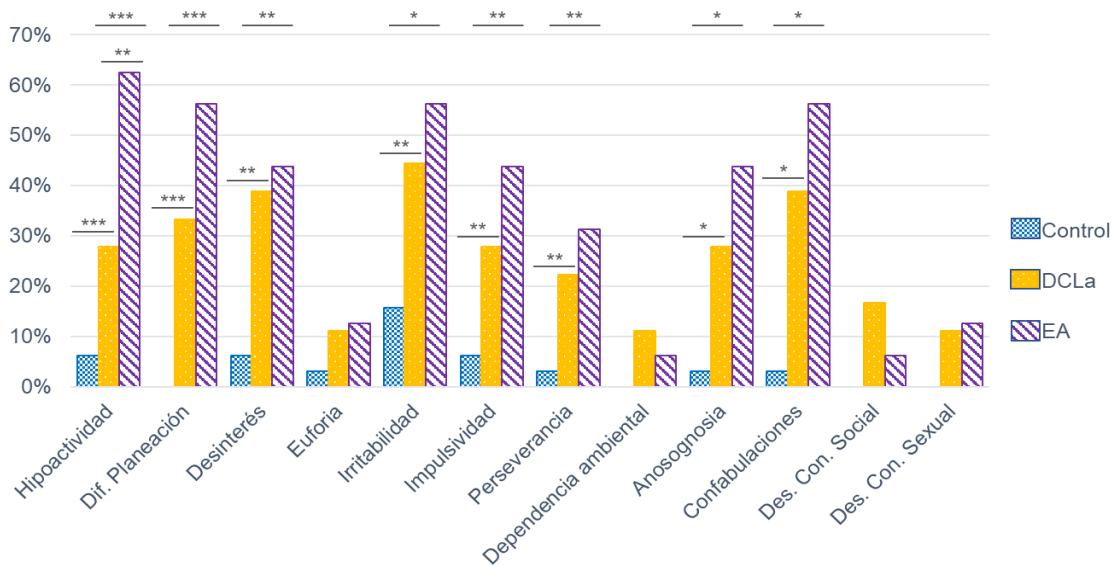


Figura 14: Porcentaje de participantes que presentaron alteraciones conductuales disejecutivas por grupo, y comparación entre los grupos. DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: enfermedad de Alzheimer. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$

8.4 Análisis volumétrico entre grupos

Los datos descriptivos del análisis volumétrico de los grupos y la comparación entre los mismos se presentan en la **tabla 6** y se ilustran en la **figura 15**.

Tabla 6: Datos descriptivos del análisis volumétrico y comparación entre grupos.

	Control (n = 32)	DCLa (n = 18)	EA (n = 16)	Comparación estadística
ICV (cm³)	$\bar{X} = 1305.5$ $DE = 102.0$ $Me = 1303.1$ $RIQ = 104.3$	$\bar{X} = 1285.7$ $DE = 101.4$ $Me = 1297.4$ $RIQ = 115.2$	$\bar{X} = 1325.9$ $DE = 98.0$ $Me = 1321.9$ $RIQ = 110.7$	$H = 0.9$ $\eta^2 = 0.2$ $p = 0.6$

Hipocampos (GMD)	$\bar{X} = 0.70$	$\bar{X} = 0.61$	$\bar{X} = 0.54$	$H = 26.3$
	$DE = 0.07$	$DE = 0.07$	$DE = 0.12$	$\eta^2 = 0.4$
	$Me = 0.71$	$Me = 0.61$	$Me = 0.56$	$p < 0.001$
	$RIQ = 0.09$	$RIQ = 0.14$	$RIQ = 0.16$	
Cíngulo (GMD)	$\bar{X} = 0.57$	$\bar{X} = 0.50$	$\bar{X} = 0.42$	$H = 41.4$
	$DE = 0.03$	$DE = 0.06$	$DE = 0.07$	$\eta^2 = 0.6$
	$Me = 0.56$	$Me = 0.48$	$Me = 0.43$	$p < 0.001$
	$RIQ = 0.06$	$RIQ = 0.09$	$RIQ = 0.12$	

Se presentan los en medias (\bar{X}), desviaciones estándar (DE), medianas (Me) y rangos inter cuartiles (RIQ). Las comparaciones estadísticas corresponden a la prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes (H).

DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: enfermedad de Alzheimer, ICV: volumen intracraneal, GMD: densidad de sustancia gris.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el **ICV** entre grupos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la GMD de los **hipocampos** con un tamaño de efecto grande, el cual fue atribuible a diferencias entre los grupos control y DCLa (p ajustada < 0.001) y los grupos control y EA (p ajustada < 0.001), pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos DCLa y EA (p ajustada = 0.06). También se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la GMD del **cíngulo** bilateral con un tamaño de efecto grande, el cual fue atribuible a diferencias entre los grupos control y DCLa (p ajustada < 0.001), control y EA (p ajustada < 0.001) y DCLa y EA (p ajustada = 0.001).

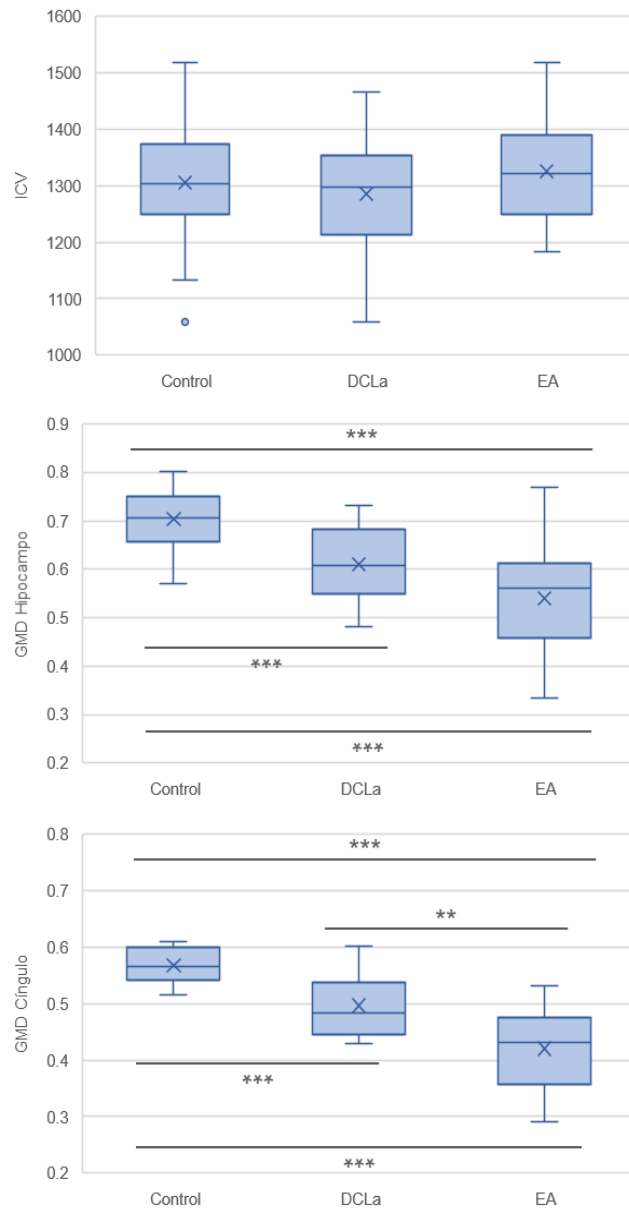


Figura 15: Comparaciones volumétricas entre grupos. ICV: volumen intracraneal, GMD: densidad de sustancia gris, DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: enfermedad de Alzheimer. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$.

8.5 Análisis de difusividad entre grupos

Los datos descriptivos del análisis de difusividad de los grupos y la comparación entre los mismos se presentan en la **tabla 7** y se ilustran en la **figura 16**.

Tabla 7: Datos descriptivos del análisis de difusividad y comparación entre grupos.

	Control (n = 32)	DCLa (n = 18)	EA (n = 16)	Comparación estadística
Hipocampos (FA)	$\bar{X} = 0.38$ $DE = 0.06$ $Me = 0.36$ $RIQ = 0.11$	$\bar{X} = 0.29$ $DE = 0.06$ $Me = 0.29$ $RIQ = 0.10$	$\bar{X} = 0.24$ $DE = 0.07$ $Me = 0.25$ $RIQ = 0.08$	$H = 30.5$ $\eta^2 = 0.5$ $p < 0.001$
Cíngulo (FA)	$\bar{X} = 0.52$ $DE = 0.06$ $Me = 0.53$ $RIQ = 0.09$	$\bar{X} = 0.45$ $DE = 0.06$ $Me = 0.44$ $RIQ = 0.08$	$\bar{X} = 0.39$ $DE = 0.06$ $Me = 0.39$ $RIQ = 0.06$	$H = 33.0$ $\eta^2 = 0.5$ $p < 0.001$

Se presentan los en medias (\bar{X}), desviaciones estándar (DE), medianas (Me) y rangos inter cuartiles (RIQ). Las comparaciones estadísticas corresponden a la prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes (H).

DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: enfermedad de Alzheimer, ICV: volumen intracraneal, FA: anisotropía fraccional.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la FA de los **hipocampos** con un tamaño de efecto grande, el cual fue atribuible a diferencias entre los grupos control y DCLa (p ajustada < 0.001) y los grupos control y EA (p ajustada < 0.001), pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos DCLa y EA (p ajustada < 0.2). También se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la GMD del **cíngulo** bilateral con un tamaño de efecto grande, el cual fue atribuible a diferencias entre los grupos control y DCLa (p ajustada < 0.001), control y EA (p ajustada < 0.001), pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos DCLa y EA (p ajustada = 0.05).

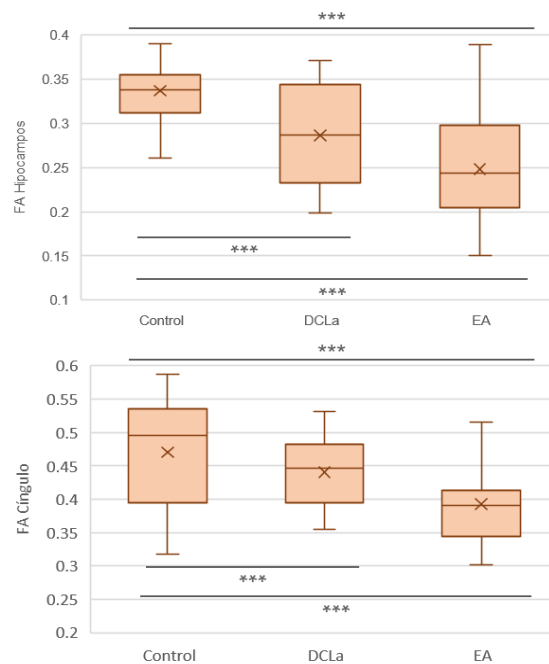


Figura 16: Comparaciones de difusividad entre grupos. FA: anisotropía fraccional, DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: enfermedad de Alzheimer. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$.

8.6 Asociaciones entre pruebas de funciones ejecutivas y mediciones de resonancia magnética

A continuación, se presentan los resultados de los modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética, explicadas por el desempeño de las pruebas de funciones ejecutivas y controlando el diagnóstico de los sujetos.

El desempeño percentil en la prueba **TMT-B** tuvo asociaciones positivas, pero no estadísticamente significativas con el volumen del hipocampo ($\beta = 0.12$, $p = 0.4$) y el cíngulo ($\beta = 0.02$, $p = 0.8$), y asociaciones negativas, pero no estadísticamente significativas con la FA del hipocampo ($\beta = -0.02$, $p = 0.9$) y del cíngulo ($\beta = -0.10$, $p = 0.5$). Estos modelos se ilustran en la **figura 17**.

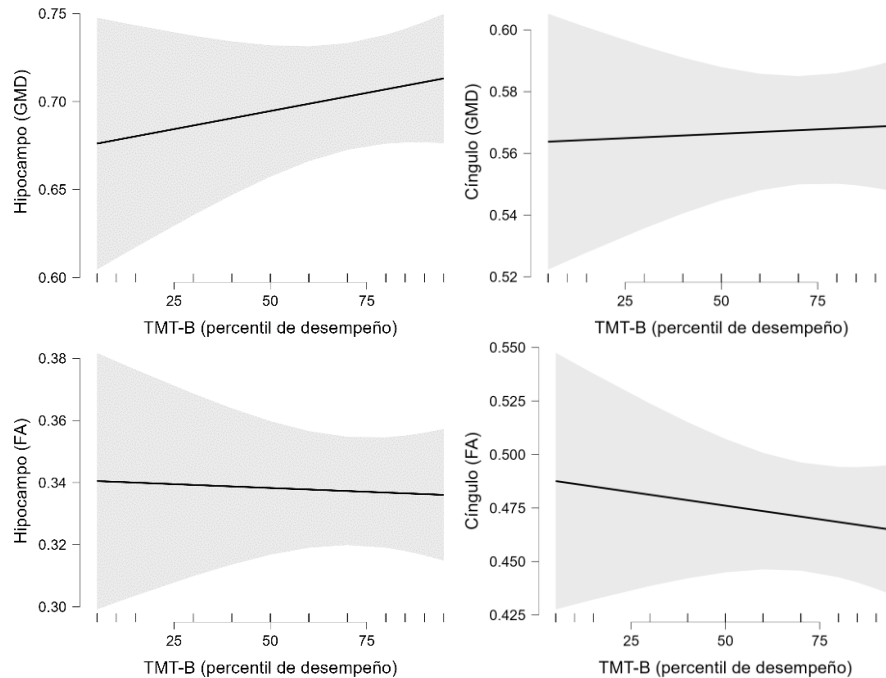


Figura 17: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y el desempeño en la prueba Trail-making test B (TMT-B), controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presenta el desempeño de la prueba TMT-B en percentiles tomando en cuenta normas estandarizadas mexicanas. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

El desempeño percentil en la prueba **Stroop** (paradigma de interferencia) tuvo asociaciones positivas, pero no estadísticamente significativas con el volumen del hipocampo ($\beta = 0.17$, $p = 0.2$) y el cíngulo ($\beta = 0.12$, $p = 0.3$), y asociaciones negativas, pero no estadísticamente significativas con la FA del hipocampo ($\beta = -0.08$, $p = 0.6$) y del cíngulo ($\beta = -0.12$, $p = 0.4$). Estos modelos se ilustran en la **figura 18**.

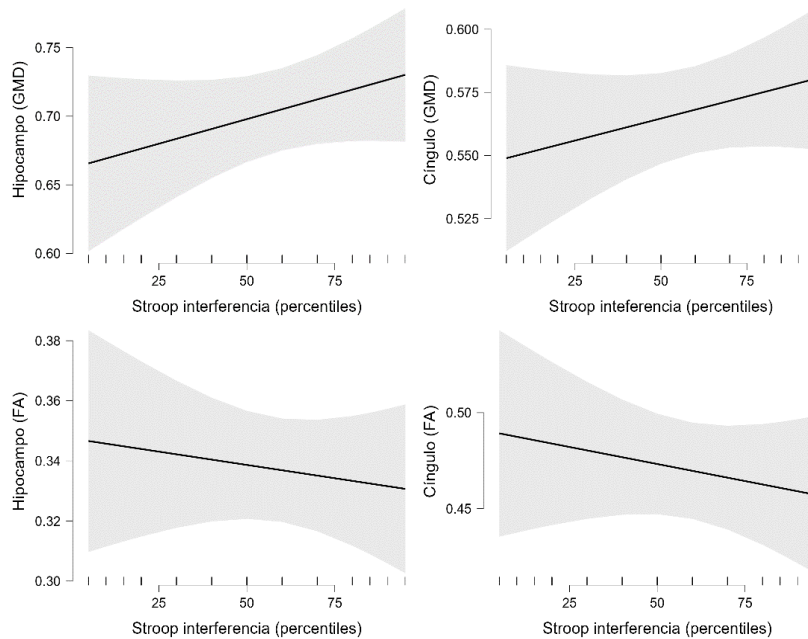


Figura 18: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y el desempeño en la prueba Stroop (paradigma de interferencia), controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presenta el desempeño de la prueba TMT-B en percentiles tomando en cuenta normas estandarizadas mexicanas. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

El desempeño percentil en la prueba de **fluencia verbal semántica** (animales) no tuvo asociaciones estadísticamente significativas con el volumen del hipocampo ($\beta = 0.07$, $p = 0.6$) o el cíngulo ($\beta = 0.12$, $p = 0.2$), pero sí asociaciones positivas y estadísticamente significativas con la FA del hipocampo ($\beta = 0.24$, $p = 0.04$) y del cíngulo ($\beta = 0.48$, $p < 0.001$). La asociación entre la FA del hipocampo y la fluencia verbal semántica debe de ser interpretada con cautela, ya que, tras la corrección por múltiples comparaciones, solo se consideran estadísticamente significativos los valores de $p < 0.001$. Estos modelos se ilustran en la **figura 19**.

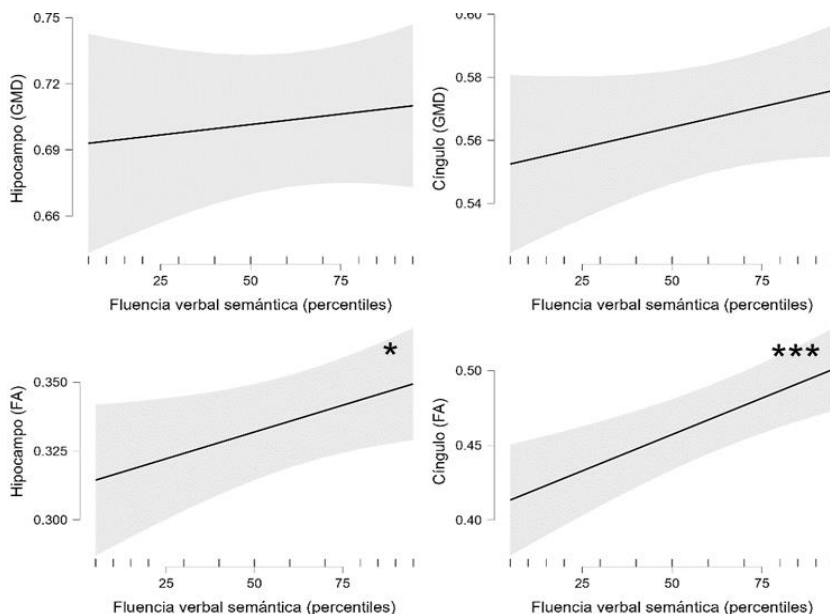


Figura 19: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y el desempeño en la prueba de fluencia verbal semántica, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presenta el desempeño de la prueba TMT-B en percentiles tomando en cuenta normas estandarizadas mexicanas. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

El desempeño percentil en la prueba de **fluencia verbal fonética** (letra p) tuvo asociaciones positivas, pero no estadísticamente significativas con el volumen del hipocampo ($\beta = 0.14$, $p = 0.2$) y el cíngulo ($\beta = 0.10$, $p = 0.2$), y asociaciones negativas, pero no estadísticamente significativas con la FA del hipocampo ($\beta = -0.12$, $p = 0.3$) y del cíngulo ($\beta = -0.07$, $p = 0.6$). Estos modelos se ilustran en la **figura 20**.

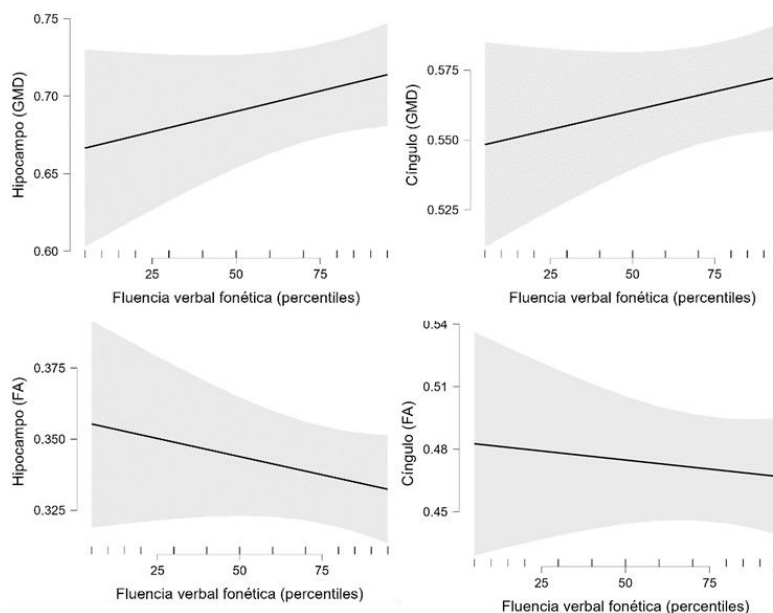


Figura 20: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y el desempeño en la prueba de fluencia verbal fonética, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presenta el desempeño de la prueba TMT-B en percentiles tomando en cuenta normas estandarizadas mexicanas. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

8.7 Asociaciones entre alteraciones conductuales disejecutivas y mediciones de resonancia magnética

A continuación, se presentan los resultados de los modelos de regresión lineal de las alteraciones conductuales disejecutivas (producto de la frecuencia por la severidad de cada alteración), explicadas por el desempeño de las pruebas de funciones ejecutivas y controlando el diagnóstico de los sujetos. Únicamente se presentan modelos de las alteraciones conductuales en las que se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

El dominio **hipoactividad** no tuvo una asociación estadísticamente significativa con el volumen del hipocampo ($\beta = 0.04$, $p = 0.7$), ni con el volumen del cíngulo ($\beta = 0.18$, $p = 0.5$), aunque en el último se identificó una tendencia positiva. Este dominio tampoco presentó una asociación significativa con la FA del hipocampo ($\beta = -0.18$, $p = 0.1$) o del cíngulo ($\beta = -0.12$, $p = 0.4$). Estos modelos se ilustran en la **figura 21**.

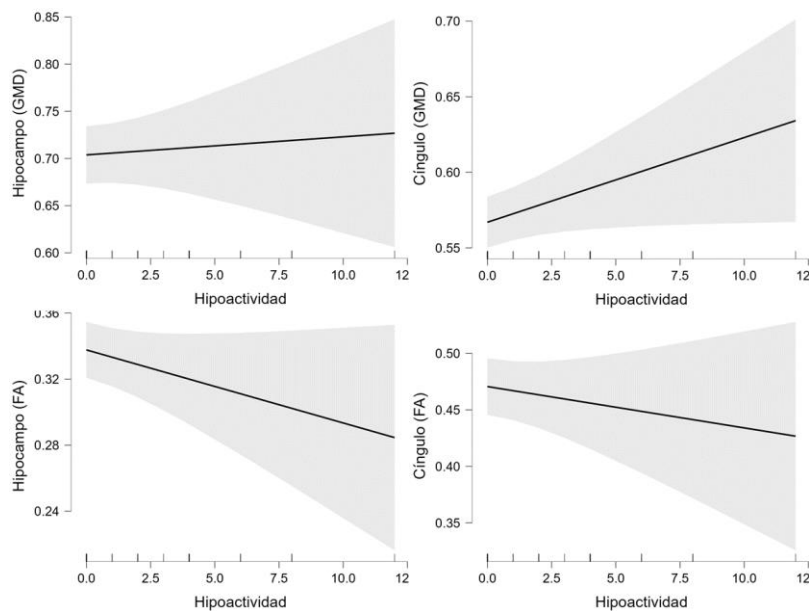


Figura 21: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con la hipoactividad, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

El dominio **dificultades para la planeación** no tuvo una asociación estadísticamente significativa con el volumen del hipocampo ($\beta = -0.14$, $p = 0.2$), ni con el volumen del cíngulo ($\beta = 0.01$, $p = 0.8$), la FA del hipocampo ($\beta = -0.16$, $p = 0.2$) o del cíngulo ($\beta = -0.13$, $p = 0.4$). Estos modelos se ilustran en la **figura 22**.

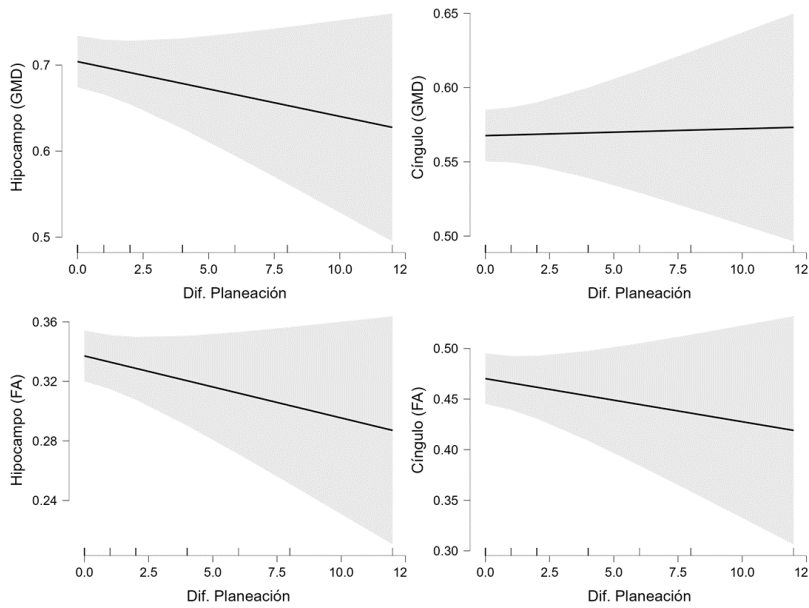


Figura 22: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con las **dificultades para la planeación**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el dominio **desinterés** y el volumen del hipocampo ($\beta = 0.14, p = 0.2$), pero sí con el volumen del cíngulo ($\beta = 0.20, p = 0.02$). La última asociación debe ser interpretada con cautela ya que, tras la corrección por múltiples comparaciones, solo se consideran estadísticamente significativos los valores de $p < 0.001$. Este dominio conductual no tuvo una asociación estadísticamente significativa con la FA del hipocampo ($\beta = -0.17, p = 0.1$) o del cíngulo ($\beta = -0.11, p = 0.4$). Estos modelos se ilustran en la **figura 23**.

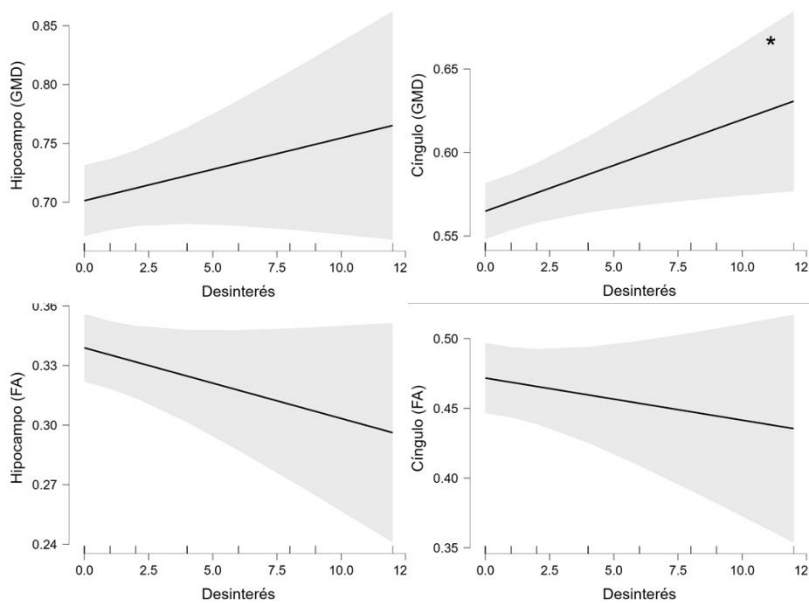


Figura 23: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con el dominio **desinterés**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el dominio **irritabilidad** y el volumen del hipocampo ($\beta = 0.08$, $p = 0.4$) ni del cíngulo ($\beta = 0.02$, $p = 0.8$), tampoco con la FA del hipocampo ($\beta < 0.01$, $p = 0.9$) o del cíngulo ($\beta = 0.05$, $p = 0.7$). Estos modelos se ilustran en la **figura 24**.

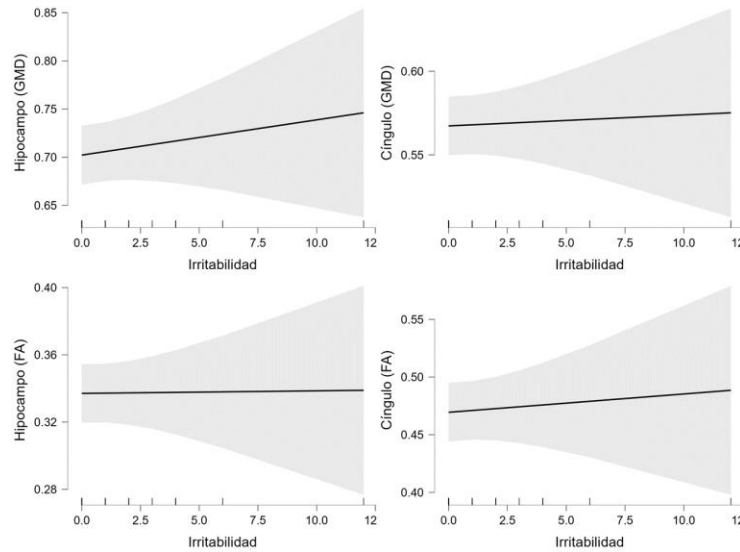


Figura 24: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con el dominio **irritabilidad**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

El dominio **impulsividad** no tuvo una relación estadísticamente significativa con el volumen del hipocampo ($\beta = -0.08$, $p = 0.4$) o del cíngulo ($\beta = < 0.01$, $p = 1.0$), ni con la FA del hipocampo ($\beta = -0.08$, $p = 0.5$) o del cíngulo ($\beta = -0.10$, $p = 0.4$). Estos modelos se ilustran en la **figura 25**.

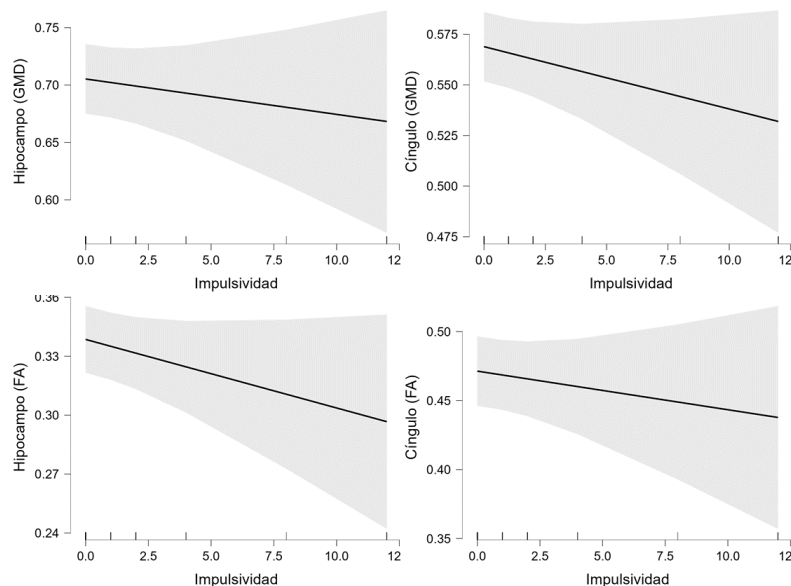


Figura 25: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con el dominio **impulsividad**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

Las **perseveraciones** no presentaron una relación estadísticamente significativa con el volumen del hipocampo ($\beta = 0.09, p = 0.4$) o del cíngulo ($\beta = -0.12, p = 0.1$), ni con la FA del hipocampo ($\beta = -0.16, p = 0.1$) o del cíngulo ($\beta = -0.02, p = 0.8$). Estos modelos se ilustran en la **figura 26**.

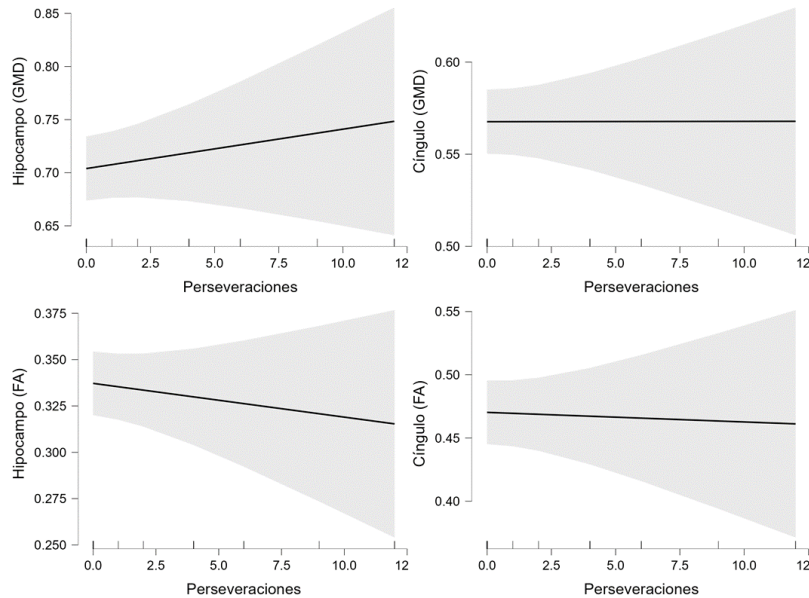


Figura 26: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con el dominio **perseveraciones**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

Se encontró una asociación negativa y estadísticamente significativa entre la **anosognosia** y el volumen del hipocampo ($\beta = -0.29, p = 0.004$). Esta asociación ser interpretada con cautela, ya que tras la corrección por múltiples comparaciones solo se consideran estadísticamente significativos los valores de $p < 0.001$. Este dominio no tuvo una relación estadísticamente significativa con el volumen del cíngulo ($\beta = -0.13, p = 0.1$), ni con la FA del hipocampo ($\beta = -0.19, p = 0.09$), ni del cíngulo ($\beta = -0.15, p = 0.2$). Estos modelos se ilustran en la **figura 27**.

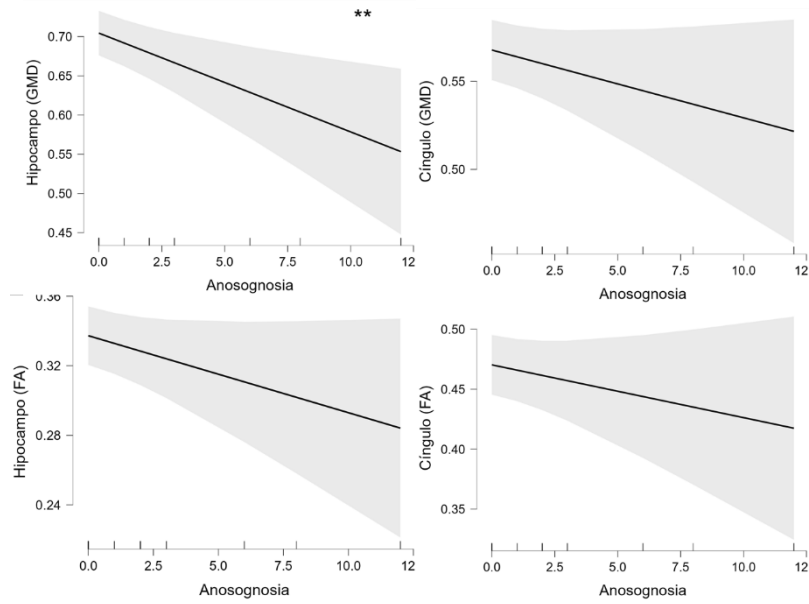


Figura 27: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con el dominio **anosognosia**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

Por último, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las **confabulaciones** y el volumen del hipocampo ($\beta = -0.05$, $p = 0.7$) ni del cíngulo ($\beta = -0.06$, $p = 0.5$), tampoco con la FA del hipocampo ($\beta = -0.06$, $p = 0.6$) ni del cíngulo ($\beta < 0.01$, $p = 1.0$). Estos modelos se ilustran en la **figura 28**.

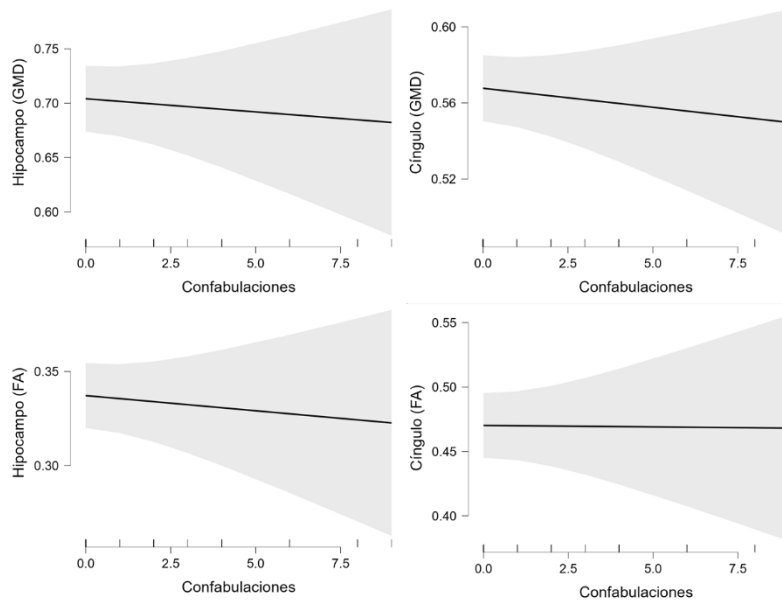


Figura 28: Modelos de regresión lineal de las mediciones de resonancia magnética en áreas de interés y su asociación con el dominio **confabulaciones**, controlando el diagnóstico de los sujetos. Se presentan los valores medios con intervalos de confianza de 95%. GMD: densidad de sustancia gris, FA: anisotropía fraccional.

9. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente estudio, en el que se evaluaron cambios cerebrales estructurales y su asociación con alteraciones en las funciones ejecutivas en pacientes con DCLa y EA leve, fueron: 1. **La asociación positiva entre el desempeño de la prueba de fluencia verbal semántica y la integridad de la sustancia blanca en el cíngulo**, y 2. **La asociación negativa entre el volumen hipocampal y la frecuencia y severidad de la anosognosia**. Principalmente, estos datos ponen en relevancia **la importancia de la evaluación de funciones ejecutivas específicas y de alteraciones conductuales asociadas a la disfunción ejecutiva como parte de la evaluación clínica en pacientes con DCLa y EA**, ya que en la actualidad estas evaluaciones no forman parte de la evaluación rutinaria de estos pacientes. A continuación, discutiremos las implicaciones de estos hallazgos en la caracterización de los perfiles cognitivos y conductuales del DCLa y la EA, en los mecanismos neurales subyacentes a los dominios de la función ejecutiva afectados, las fortalezas y limitaciones del presente estudio, y sugeriremos futuras líneas de investigación.

Con respecto al desempeño en las pruebas de funciones ejecutivas en los grupos de estudio, **las cuatro pruebas utilizadas demostraron puntajes divergentes entre los grupos**. En todos los casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas, y, como se esperaba, **el mejor desempeño se observó en el grupo control, seguido por el grupo DCLa y EA**. Cabe mencionar que las pruebas utilizadas podrían ser utilizadas como una batería breve para la evaluación cognitiva de las funciones ejecutivas, con un tiempo total de realización no mayor a 15 minutos, por lo que su uso en la clínica del “mundo real” es factible. **Las pruebas que demostraron una capacidad para distinguir el desempeño entre los participantes control y aquellos del grupo DCLa fueron la prueba TMT-B y Stroop**, no así las pruebas de fluencia verbal semántica o fonética. Esto puede implicar que las funciones ejecutivas medidas por las dos primeras pruebas (monitoreo de error y alternancia de tareas) se afectan de manera más temprana en el deterioro cognitivo que pudiera progresar a EA. Por otro lado, podría implicar que estas pruebas son más sensibles por conllevar una mayor demanda cognitiva que las pruebas de fluencia. Esto contrasta con lo identificado en estudios recientes, donde las tareas de fluencia verbal (particularmente la fluencia verbal semántica) se han propuesto como herramientas valiosas para distinguir participantes cognitivamente sanos de participantes con DCLa y para predecir conversión a demencia (McDonnell et al., 2020; Vaughan et al., 2018). El contraste en los estudios citados y el presente podría explicarse porque en los primeros, se incluyó un mayor número de participantes lo que implica un mayor poder estadístico para detectar tamaños de efecto más pequeños, en lo que en nuestro estudio solo se presenta como una tendencia estadística. **El conjunto de esta información nos permite apoyar la noción de que estas pruebas son relevantes como parte de la evaluación estándar del deterioro cognitivo que pudiera deberse a EA** (Chehrehnegar et al., 2020; Godefroy, Martinaud, et al., 2014; McDonnell et al., 2020).

De manera complementaria, en muchos de los casos, **el porcentaje de participantes por grupo que presentó alteraciones conductuales asociadas a disfunciones ejecutivas fue significativamente**

distinto. Este fue el caso en los dominios: **hipoactividad, dificultades en la planeación, desinterés** (los cuales suelen ser agrupados bajo el concepto de apatía), **irritabilidad, perseverancia, anosognosia y confabulaciones**. Esto es llamativo en el panorama clínico DCLa y la EA, ya que, como se sugirió previamente, las alteraciones conductuales no forman parte rutinaria de las evaluaciones diagnósticas del DCLa y la EA, a pesar de que su presencia provoca peores resultados clínicos, entre ellos mayores tasas de institucionalización, sobrecarga del cuidador, mayor utilización de servicios médicos y gastos del cuidado, y menor calidad de vida del paciente y su familia (Cloak & Al Khalili, 2019; Kales et al., 2015). Específicamente, estos 7 dominios conductuales fueron más frecuentes en el grupo DCLa que en el grupo control de manera estadísticamente significativa, por lo que proponemos que **la identificación de estas alteraciones conductuales pudiera asistir en la distinción clínica del envejecimiento cognitivo normal del patológico**. Esta aseveración se encuentra soportada por la visión actual de las alteraciones conductuales de inicio tardío como pródromos de la demencia (Creese et al., 2019; Ismail et al., 2016; Mallo et al., 2019). Por otro lado, algunas de estas alteraciones conductuales, como la perseverancia, anosognosia y confabulaciones, han sido poco estudiadas en estudios clínicos y sus bases neurales en el DCLa y la EA no han sido descritas de manera consistente (Cacciamani et al., 2021; Godefroy, Martinaud, et al., 2014; McLachlan et al., 2020).

En cuanto a la asociación del desempeño en las pruebas de función ejecutiva TMT-B, Stroop y fluencias verbales semántica y fonética con las métricas volumétricas y de difusividad en resonancias magnéticas, únicamente **se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la fluencia verbal semántica y la integridad de la sustancia blanca del cíngulo** tras corregir los valores p por comparaciones múltiples. Desde el punto de vista clínico, la fluencia verbal semántica es vista como una prueba útil, no solo para la distinción del envejecimiento cognitivo normal del deterioro cognitivo de manera temprana (Ho et al., 2018; Vonk et al., 2020), si no para el diagnóstico diferencial entre la EA y otras demencias (Azar et al., 2020; Delgado-Álvarez et al., 2021; Sami et al., 2018). Se ha encontrado que la fluencia verbal semántica, más que la fonética, requiere de una integración de la vía de control parieto-frontales (Hoogendam et al., 2014; Rodríguez-Aranda et al., 2016; Vaughan et al., 2018; Yuan & Raz, 2014), las cuales se alteran de manera temprana en personas en el continuum de la EA (Cole et al., 2014; Mattsson et al., 2016). Nuestros hallazgos son congruentes con los estudios citados, ya que la integridad de la sustancia blanca del cíngulo es fundamental para la conectividad de la vía de control mencionada (Zhao et al., 2018), y son consistentes con lo encontrado en un estudio reciente con sujetos con aMCI y EA (Kaskikallio et al., 2021). De manera adicional, la sustancia blanca del hipocampo mostró también una asociación con la prueba de fluencia verbal semántica, la cual no fue estadísticamente significativa tras la corrección de múltiples comparaciones, pero que podría ser replicable en un estudio con mayor potencia estadística.

En lo referente a la asociación de las alteraciones conductuales disejecutivas con las mediciones volumétricas y de difusividad cerebral, particularmente **se encontró una asociación entre la anosognosia y el volumen del hipocampo**. Si bien esta asociación no fue estadísticamente significativa al corregir el valor p por múltiples comparaciones (48 modelos en el presente estudio), proponemos que

este hallazgo debe de ser discutido y replicado en futuros estudios. Efectivamente, en una publicación previa de la presente línea de investigación, en las que se analizaron los datos de los grupos DCLa y EA y se dividió a los grupos por la presencia o ausencia de anosognosia (cuatro grupos: DCLa con y sin anosognosia, EA con y sin anosognosia), encontramos que el volumen hipocampal de los sujetos con DCLa que presentaban anosognosia era significativamente menor al de los sujetos con DCLa sin anosognosia, con un tamaño de efecto grande (Flores-Vázquez et al., 2021). De manera aún más llamativa, en dicho estudio el volumen hipocampal de los sujetos con DCLa y anosognosia no fue estadísticamente diferente al volumen hipocampal de los sujetos con EA. Dado que la disminución en el volumen del hipocampo se reconoce ampliamente como un cambio cerebral estructural que sucede de manera muy temprana en el continuum de la EA (Rose et al., 2008; Tang et al., 2016; Wang et al., 2006), esto implica que **la anosognosia podría ser un marcador clínico de gran valor para identificar sujetos con DCLa que tienen un mayor riesgo de cambios cerebrales propios de la EA, y, por lo tanto, un mayor riesgo de progresar a demencia**, lo que se ha documentado previamente en otros estudios (Scherling et al., 2016; Spalletta et al., 2014). Desde un punto de vista cognitivo, se ha hipotetizado que, dado que los sujetos afectados por EA sufren de una incapacidad para formar nuevas memorias, dependen de información semántica personal remota para evaluar su estado presente, con un concepto erróneo de sus capacidades (Flores-Vázquez et al., 2021; Morris & Mograbi, 2013). Esto podría explicar por qué en el presente estudio la anosognosia se asocia a cambios volumétricos del hipocampo, una estructura fundamental para la formación de memorias episódicas (Caviezel et al., 2020).

Dentro de las **fortalezas** de la presente investigación, los grupos estudiados no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, la composición por sexo, los años de escolaridad y el volumen intracraneal, lo que aporta a la **comparabilidad y la validez interna** de los resultados. Adicionalmente, las diferencias estadísticamente significativas en las métricas de resonancia magnética entre los grupos, con menor volumen y difusividad hipocampal y del cíngulo en pacientes con EA, intermedio en DCLa y mayor en controles, son consistentes con los cambios cerebrales estructurales descritos en el continuum de la EA (Weiner et al., 2013), lo que brinda un grado adicional de **validez a la inclusión de los sujetos en los grupos propuestos**. Otra fortaleza con la que cuenta este estudio es que se contó con valores normativos de las pruebas psicológicas utilizadas y con una versión adaptada transculturalmente del ISDC, lo que aporta a **la calidad de las mediciones y análisis utilizados**.

Por otro lado, podemos mencionar algunas **limitaciones** del presente estudio. De entrada, el **número de participantes por grupo probablemente no fue suficiente para identificar asociaciones entre un mayor número de variables clínicas y de neuroimagen**. En ese sentido, la prueba Stroop y los dominios conductuales de hipoactividad, desinterés e impulsividad tuvieron tendencias estadísticas que sugieren que también podrían estar asociadas a menores volúmenes y difusividades de las áreas de interés, pero probablemente no se contó con poder estadístico suficiente para soportar estos hallazgos. Por otro lado, la metodología transversal del estudio no permite aseverar con toda certeza que todos los sujetos con DCLa incluidos progresarán a una demencia en la EA, ni que los controles no progresarán en algún momento a algún trastorno del espectro de la EA, lo que representa un potencial **sesgo de selección**.

Por último, sugerimos algunas **líneas de investigación a futuro** que podrían profundizar las evidencias presentadas. Realizar **estudios prospectivos** que identifiquen la emergencia de alteraciones disejecutivas a lo largo de la trayectoria del continuum de la EA y sus correlatos neurales permitiría describir de una manera más certera la evolución natural y las implicaciones clínicas de estos dominios cognitivos y conductuales, además de disminuir el sesgo de selección comentado anteriormente. Dado que estos estudios son costosos y requieren un tiempo considerable para su realización, una alternativa sería realizar estudios **enfocados en síntomas específicos** en lugar de en un gran número de dominios clínicos como en el presente estudio. Esto permitiría elegir a los participantes en función de la presencia o ausencia de síntomas dados, mejorando la capacidad para comparar los grupos como se ilustró en el estudio de anosognosia previamente comentado (Flores-Vázquez et al., 2021). Por otro lado, las funciones ejecutivas pueden ser medidas de una manera más específica por medio de **paradigmas experimentales** que distinguen los mecanismos neurales subyacentes de una manera más fidedigna que las evaluaciones cognitivas estándar (Álvarez-Alamilla et al., 2016; Enriquez-Geppert & Barceló, 2016). Estos paradigmas además pueden ser utilizados en tiempo real durante la medición de la actividad neural en resonancias magnéticas funcionales o en electroencefalogramas de alta resolución, lo que permite identificar con una gran fidelidad temporal las operaciones neurales que dan lugar a las funciones (y disfunciones) ejecutivas en grupos clínicos (Babiloni et al., 2020; Mudar et al., 2019; Yener et al., 2016).

10. CONCLUSIONES

El presente estudio soporta la importancia de la evaluación de las funciones ejecutivas y síntomas conductuales asociados a las mismas en pacientes con DCLa y EA. La disfunción de estos dominios clínicos empeora el curso de la enfermedad y se asocia a un gran número de complicaciones, sin embargo, actualmente no forman parte de la evaluación rutinaria de estos padecimientos.

Dado que se encontró una asociación positiva entre el desempeño de la prueba de fluencia verbal semántica y la integridad de la sustancia blanca en el cíngulo, y una asociación negativa entre el volumen hipocámpal y la frecuencia y severidad de la anosognosia, los resultados sugieren que la identificación de estas variables clínicas podría asistir en la identificación de sujetos que se encuentran en el continuum de la EA.

11. REFERENCIAS

- Acosta-Castillo, I., & Sosa-Ortiz, A. L. (2016). Epidemiología de las demencias. *Archivos de Neurociencias*, 21(Suplemento Especial I), 1–6.
- Agüera-Ortiz, L., Hernandez-Tamames, J. A., Martínez-Martin, P., Cruz-Orduña, I., Pajares, G., López-Alvarez, J., Osorio, R. S., Sanz, M., & Olazarán, J. (2016). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease: A multimodal MRI study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, August. <https://doi.org/10.1002/gps.4548>
- Aisen, P. S., Cummings, J., Jack, C. R., Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R. W., Dowsett, S. A., Matthews, B. R., Raskin, J., Scheltens, P., & Dubois, B. (2017). On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0283-5>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Theis, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on. *Alzheimer's & ...*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2013). The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Focus*, 11(1), 96–106. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.11.1.96>
- Álvarez-Alamilla, J., Velasco, A., & del Río-Portilla, Y. (2016). Conflict Processing and Response Inhibition in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: fMRI Study. *Epilepsy Journal*, 2(3), 1–6. <https://doi.org/10.4172/2472-0895.1000113>
- Alzheimers Disease International. (2014). *World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction*.
- Andrés, P., Vico, H., Yáñez, A., Siquier, A., & Ferrer, G. A. (2019). Quantifying memory deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 11, 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.12.002>
- Arciniegas, D. B. (2013). Executive Function. In D. B. Arciniegas, C. A. Anderson, & C. M. Filley (Eds.), *Behavioral Neurology & Neuropsychiatry*. Cambridge University Press.
- Ardila, A. (2013). There are Two Different Dysexecutive Syndromes. *Journal of Neurological Disorders*.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*.
- Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>
- Ates, M. P., & Can, F. Y. (2020). Which factors can we control the transition from mild cognitive impairment to dementia? *Journal of Clinical Neuroscience*, 73, 108–110.
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Wu, J., Cook, P. A., & Gee, J. C. (2011). An open source multivariate framework for n-tissue segmentation with evaluation on public data. *Neuroinformatics*, 9(4), 381–400.
- Azar, M., Chapman, S., Gu, Y., Leverenz, J. B., Stern, Y., & Cosentino, S. (2020). Cognitive tests aid in clinical differentiation of Alzheimer's disease versus Alzheimer's disease with Lewy body disease: Evidence from a pathological study. *Alzheimer's & Dementia*, 16(8), 1173–1181.
- Azouvi, P., Didic-Hamel Cooke, M., Fluchaire, I., Godefroy, O., Hoclet, E., Le Gall, D., Marié, R.-M., Meulemans, T., Bernardette, N., Peres, B., & Bernard, P. (2001). L'évaluation des fonctions exécutives en pratique clinique. *Revue de Neuropsychologie*, 11, 383–434.
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J.,

- Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeachor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ... Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, *85*, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Barkhof, F., Fox, N. C., Bastos-Leite, A. J., & Scheltens, P. (2011). *Neuroimaging in dementia*. Springer.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, *66*(1), 259.
- Bosch, B., Arenaza-Urquijo, E. M., Rami, L., Sala-Llonch, R., Junqué, C., Solé-Padullés, C., Peña-Gómez, C., Bargalló, N., Molinuevo, J. L., & Bartrés-Faz, D. (2012). Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 61–74. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004>
- Boublay, N., Bouet, R., Dorey, J.-M., Padovan, C., Makaroff, Z., Federico, D., Gallice, I., Barrellon, M.-O., Robert, P., & Moreaud, O. (2020). Brain volume predicts behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *73*(4), 1343–1353.
- Cacciamani, F., Houot, M., Gagliardi, G., Dubois, B., Sikkes, S., Sánchez-Benavides, G., Denicolò, E., Molinuevo, J. L., Vannini, P., & Epelbaum, S. (2021). Awareness of Cognitive Decline in Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 13, p. 424). Frontiers. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.697234>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.009>
- Caviezel, M. P., Reichert, C. F., Sadeghi Bahmani, D., Linnemann, C., Liechti, C., Bieri, O., Borgwardt, S., Leyhe, T., & Melcher, T. (2020). The Neural Mechanisms of Associative Memory Revisited: fMRI Evidence from Implicit Contingency Learning. *Frontiers in Psychiatry*, *10*(February), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01002>
- Chehrehnegar, N., Nejati, V., Shati, M., Rashedi, V., Lotfi, M., Adelirad, F., & Foroughan, M. (2020). Early detection of cognitive disturbances in mild cognitive impairment: a systematic review of observational studies. *Psychogeriatrics*, *20*(2), 212–228.
- Cloak, N., & Al Khalili, Y. (2019). *Behavioral and psychological symptoms in dementia*.
- Cole, M. W., Repovš, G., & Anticevic, A. (2014). The frontoparietal control system: a central role in mental health. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *20*(6), 652–664. <https://doi.org/10.1177/1073858414525995>
- Coupé, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *27*(4), 425–441.
- Creese, B., Brooker, H., Ismail, Z., Wesnes, K. A., Hampshire, A., Khan, Z., Megalogeni, M., Corbett, A., Aarsland, D., & Ballard, C. (2019). Mild behavioral impairment as a marker of cognitive decline in cognitively normal older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(8), 823–834.
- Cummings, J., Lee, G., Ritter, A., Sabbagh, M., & Zhong, K. (2019). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, *5*, 272–293. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.05.008>
- Delgado-Álvarez, A., Cabrera-Martín, M. N., Pytel, V., Delgado-Alonso, C., Matías-Guiu, J., & Matias-Guiu, J. A. (2021). Design and Verbal Fluency in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: Clinical and Metabolic Correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1–16.
- Demakis, G. J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(3), 441–450.
- DeMers, S., Dinsio, K., & Carlson, W. (2014). Psychiatric care of the older adult: an overview for primary care. *The Medical Clinics of North America*, *98*(5), 1145–1168. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.010>

- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., & Hyman, B. T. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968–980.
- Diamond, A. (2014). Executive Functions. *Annual Review of Clinical Psychology/ Psychol.*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>. Executive
- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., James, S., Voets, N., Watkins, K., & Matthews, P. M. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, 130(9), 2375–2386.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118–1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Enriquez-Geppert, S., & Barceló, F. (2016). Multisubject Decomposition of Event-related Positivities in Cognitive Control: Tackling Age-related Changes in Reactive Control. *Brain Topography*, 1–18.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Filippi, M., Agosta, F., & Spinelli, E. G. (2016). DTI in Dementing Conditions. In *Diffusion Tensor Imaging* (pp. 343–358). Springer.
- Fjell, A. M., Sneve, M. H., Grydeland, H., Storsve, A. B., & Walhovd, K. B. (2016). The Disconnected Brain and Executive Function Decline in Aging. *Cerebral Cortex*, 1–15. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw082>
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006.
- Flores-Vázquez, J. F., Ramírez-García, G., Marrufo-Meléndez, O. R., Alcalá-Lozano, R., Lietz, M. P., Rodríguez-Agudelo, Y., Acosta-Castillo, G. I., Renken, R. J., Aleman, A., Enriquez-Geppert, S., & Sosa-Ortiz, A. L. (2021). Anosognosia in Amnesic Mild Cognitive Impairment Is Related to Diminished Hippocampal Volume Comparable to Alzheimer's Disease Dementia: Preliminary MRI Findings. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13(October), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.739422>
- Flores-Vazquez, J. F., & Sosa-Ortiz, A. L. (2016). Mexican cross-cultural adaptation/validation of the “Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory.” *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(7), P818.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72–89.
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7, e105-25. [https://doi.org/10.1016/%0AS2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/%0AS2468-2667(21)00249-8)
- Glynn, K., O'Callaghan, M., Hannigan, O., Bruce, I., Gibb, M., Coen, R., Green, E., A Lawlor, B., & Robinson, D. (2021). Clinical utility of mild cognitive impairment subtypes and number of impaired cognitive domains at predicting progression to dementia: A 20-year retrospective study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(1), 31–37.
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0918-2>
- Godefroy, O. (2004). Syndromes frontaux et dysexécutifs. *Revue Neurologique*, 160(10), 899–909. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378704710711>

- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., & Meulemans, T. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, *68*(6), 855–864. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
- Godefroy, O., Bakchine, S., Verny, M., Delabrousse-Mayoux, J. P., & Roussel, M. (2016). Characteristics of Alzheimer's Disease Patients with Severe Executive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, *51*(3), 815–825. <https://doi.org/10.3233/JAD-150971>
- Godefroy, O., Gibbons, L., Diouf, M., Nyenhuis, D., Roussel, M., Black, S., & Bugnicourt, J. M. (2014). Validation of an integrated method for determining cognitive ability: Implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *54*(JANUARY), 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.016>
- Godefroy, O., Martinaud, O., Verny, M., Mosca, C., Lenoir, H., Bretalut, E., & Roussel, M. (2014). The Dysexecutive Syndrome of Alzheimer's Disease: The Grefex Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-140585>
- Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015). Magnetic resonance imaging: principles and techniques: lessons for clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *5*(3), 246–255.
- Guàrdia-Olmos, J., Peró-Cebollero, M., Rivera, D., & Arango-Lasprilla, J. C. (2015). Methodology for the development of normative data for ten Spanish-language neuropsychological tests in eleven Latin American countries. *NeuroRehabilitation, Preprint*, 1–7.
- Hahn, C., Lim, H. K., Won, W. Y., Ahn, K. J., Jung, W. S., & Lee, C. U. (2013). Apathy and White Matter Integrity in Alzheimer's Disease: A Whole Brain Analysis with Tract-Based Spatial Statistics. *PLoS ONE*, *8*(1), 4–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053493>
- Hawkes, R. C., Holland, G. N., Moore, W. S., & Worthington, B. S. (1980). Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain: a preliminary clinical assessment with demonstration of pathology. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *4*(5), 577–586.
- Ho, J. K., Nation, D. A., & Initiative, A. D. N. (2018). Neuropsychological profiles and trajectories in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *24*(7), 693–702.
- Hoogendam, Y. Y., Hofman, A., Van Der Geest, J. N., Van Der Lugt, A., & Ikram, M. A. (2014). Patterns of cognitive function in aging: The Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology*, *29*(2), 133–140. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9885-4>
- Hořínek, D., Štěpán-Buksakowska, I., Szabó, N., Erickson, B. J., Tóth, E., Šulc, V., Beneš, V., Vrána, J., Hort, J., Nimsky, C., Mohapl, M., Roček, M., Vécsei, L., & Kincses, Z. T. (2016). Difference in white matter microstructure in differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *140*, 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.010>
- Huang, S.-F., Liu, C.-K., Chang, C.-C., & Su, C.-Y. (2017). Sensitivity and specificity of executive function tests for Alzheimer's disease. *Applied Neuropsychology: Adult*, *24*(6), 493–504. <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1204301>
- IBM Corp. (2020). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0*. IBM Corp.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2021). *Estadísticas a Propósito del Día Internacional de las Personas Adultas Mayores*.
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's and Dementia*, *12*(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>
- JASP Team. (2022). *JASP (Version 0.16)[Computer software]* (0.14.1).
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). Fsl. *Neuroimage*, *62*(2), 782–790.

- Jones, D. T., & Graff-Radford, J. (2021). Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 27(6), 1586–1601.
- Jung, Y. H., Park, S., Jang, H., Cho, S. H., Kim, S. J., Kim, J. P., Kim, S. T., Na, D. L., Seo, S. W., & Kim, H. J. (2020). Frontal-executive dysfunction affects dementia conversion in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Nature Scientific Reports*, 10(1), 1–8.
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015). State of the Art Review: Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ: British Medical Journal*, 350.
- Kantarci, K., Senjem, M. L., Avula, R., Zhang, B., Samikoglu, A. R., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Edmonson, H. A., Vemuri, P., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2011). Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults with no dementia. *Neurology*, 77(1), 26–34. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822313dc>
- Kaskikallio, A., Karrasch, M., Koikkalainen, J., Lötjönen, J., Rinne, J., Tuokkola, T., Parkkola, R., & Grönholm-Nyman, P. (2021). Effects of white matter hyperintensities on verbal fluency in healthy older adults and MCI/AD. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 194.
- Kennedy, D. N., Makris, N., Herbert, M. R., Takahashi, T., & Caviness Jr, V. S. (2002). Basic principles of MRI and morphometry studies of human brain development. *Developmental Science*, 5(3), 268–278.
- Kim, J. W., Lee, D. Y., Choo, I. H., Seo, E. H., Kim, S. G., Park, S. Y., & Woo, J. I. (2011). Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(7), 644–653. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820dcc73>
- Kivipelto, M., Mangialasche, F., Snyder, H. M., Allegri, R., Andrieu, S., Arai, H., Baker, L., Belleville, S., Brodaty, H., & Brucki, S. M. (2020). World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 16(7), 1078–1094.
- Koziol, L. F. (2014). *The Myth of Executive Functioning: Missing Elements in Conceptualization*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-04477-4>
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2021). Alzheimer Disease. In *StatPearls*.
- Lancaster, M. A., Seidenberg, M., Smith, J. C., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Durgerian, S., & Rao, S. M. (2016). Diffusion Tensor Imaging Predictors of Episodic Memory Decline in Healthy Elders at Genetic Risk for Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 22(10), 1005.
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Bellatorre, A., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., & Virgili, G. (2020). Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Luria, A. R. (1966). Disturbances of higher cortical functions with lesions of the frontal region. In *Higher cortical functions in man* (pp. 218–295). Springer.
- Mahoney, C. J., Simpson, I. J. A., Nicholas, J. M., Fletcher, P. D., Downey, L. E., Golden, H. L., Clark, C. N., Schmitz, N., Rohrer, J. D., Schott, J. M., Zhang, H., Ourselin, S., Warren, J. D., & Fox, N. C. (2015). Longitudinal diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, 77(1), 33–46. <https://doi.org/10.1002/ana.24296>
- Makovac, E., Serra, L., Spanò, B., Giulietti, G., Torso, M., Cercignani, M., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2016).

Different Patterns of Correlation between Grey and White Matter Integrity Account for Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 50(2), 591–604. <https://doi.org/10.3233/JAD-150612>

- Mallo, S. C., Ismail, Z., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., & Juncos-Rabadán, O. (2019). Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 31(2), 231–239.
- Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., & Robles, M. (2010). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 192–203.
- Matsuda, H. (2013). *Voxel-based Morphometry of Brain MRI in Normal Aging and Alzheimer's Disease*. 4(1), 29–37.
- Matsuda, H. (2016). MRI morphometry in Alzheimer's disease. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 30, pp. 17–24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.003>
- Mattsson, N., Schott, J. M., Hardy, J., Turner, M. R., & Zetterberg, H. (2016). Selective vulnerability in neurodegeneration: insights from clinical variants of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2015-311321. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311321>
- Mayo, C. D., Garcia-Barrera, M. A., Mazerolle, E. L., Ritchie, L. J., Fisk, J. D., & Gawryluk, J. R. (2019). Relationship between DTI metrics and cognitive function in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00436>
- McDonnell, M., Dill, L., Panos, S., Amano, S., Brown, W., Giurgius, S., Small, G., & Miller, K. (2020). Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 32(9), 1055–1062.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- McLachlan, E., Rai, S., Al-Shihabi, A., Huntley, J., Burgess, N., Howard, R., & Reeves, S. (2020). Neuroimaging correlates of false memory in Alzheimer's disease: A preliminary systematic review. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 296, 111021.
- McNeely, A. A., Ramirez, J., Nestor, S. M., Zhao, J., Gao, F., Kiss, A., Stuss, D. T., & Black, S. E. (2015). Cholinergic subcortical hyperintensities in Alzheimer's disease patients from the Sunnybrook Dementia Study: relationships with cognitive dysfunction and hippocampal atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(3), 785–796.
- Menon, V., & D'Esposito, M. (2022). The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 90–103.
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (2007). *The human frontal lobes: Functions and disorders*. Guilford press.
- Moonen, J. E. F., Foster-Dingley, J. C., van den Berg-Huijsmans, A. A., de Ruijter, W., de Craen, A. J. M., van der Grond, J., & van der Mast, R. C. (2016). Influence of Small Vessel Disease and Microstructural Integrity on Neurocognitive Functioning in Older Individuals: The DANTE Study Leiden. *American Journal of Neuroradiology*.
- Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease. *Cortex*, 49(6), 1553–1565.
- Motovylyak, A., Vogt, N. M., Adluru, N., Ma, Y., Wang, R., Oh, J. M., Kecskemeti, S. R., Alexander, A. L., Dean, D. C., & Gallagher, C. L. (2022). Age-related differences in white matter microstructure measured by advanced diffusion MRI in healthy older adults at risk for Alzheimer's disease. *Ageing Brain*, 100030.
- Mudar, R. A., Nguyen, L. T., Eroh, J., Chiang, H. S., Rackley, A., & Chapman, S. B. (2019). Event-related neural oscillation changes following reasoning training in individuals with Mild Cognitive Impairment. *Brain Research*, 1704, 229–240. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.10.017>

- Naik, M., Lundervold, A., Nygaard, H., & Geitung, J.-T. (2010). Diffusion tensor imaging (DTI) in dementia patients with frontal lobe symptoms. *Acta Radiologica*, 51(6), 662–668. <https://doi.org/10.3109/02841851003709870>
- Nowrangi, M. A., Okonkwo, O., Lyketsos, C., Oishi, K., Mori, S., Albert, M., & Mielke, M. M. (2015). Atlas-based diffusion tensor imaging correlates of executive function. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 44(2), 585–598. <https://doi.org/10.3233/JAD-141937>
- Oishi, K., Mielke, M. M., Albert, M., Lyketsos, C. G., & Mori, S. (2011). DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2(Suppl 3), 525–534. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-793-2-525>
- Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., & Uno, M. (2012). Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimers disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2779>
- Pal, K., Mukadam, N., Petersen, I., & Cooper, C. (2018). Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 53(11), 1149–1160.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, Ronald C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2, Dementia), 404–418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*, 84. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Ramirez, J., Holmes, M. F., Scott, C. J. M., Ozzoude, M., Adamo, S., Szilagyi, G. M., Goubran, M., Gao, F., Arnott, S. R., & Lawrence-Dewar, J. M. (2020). Ontario Neurodegenerative Disease Research Initiative (ONDRl): Structural MRI Methods and Outcome Measures. *Frontiers in Neurology*, 847.
- Rasmussen, J., & Langerman, H. (2019). Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, Volume 9, 123–130. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s228939>
- Rodríguez-Aranda, C., Waterloo, K., Johnsen, S. H., Eldevik, P., Sparr, S., Wikran, G. C., Herder, M., & Vangberg, T. R. (2016). Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain and Language*, 155–156, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.03.001>
- Romero-Sevilla, R., Casado-Naranjo, I., Portilla-Cuenca, J. C., Duque-de San Juan, B., Fuentes, J. M., & Lopez-Espuela, F. (2018). Vascular risk factors and lesions of vascular nature in magnetic resonance as predictors of progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 15(7), 671–678.
- Rose, S. E., Janke, A. L., & Chalk, J. B. (2008). Gray and White Matter Changes in Alzheimer's Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Magn. Reson. Imaging*, 27, 20–26. <https://doi.org/10.1002/jmri.21231>
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M. H. A., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and Neuroscience Advances*, 5, 23982128211007770.
- Sami, S., Williams, N., Hughes, L. E., Cope, T. E., Rittman, T., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Henson, R. N., & Rowe, J. B. (2018). Neurophysiological signatures of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: Pathology versus phenotype. *Brain*, 141(8), 2500–2510. <https://doi.org/10.1093/brain/awy180>
- Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J., & Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438.
- Scherling, C. S., Wilkins, S. E., Zakrezewski, J., Kramer, J. H., Miller, B. L., Weiner, M. W., & Rosen, H. J. (2016). Decreased self-appraisal accuracy on cognitive tests of executive functioning is a predictor of decline in mild

- cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(JUN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00120>
- Setiadi, T. M., Martens, S., Opmeer, E. M., Marsman, J.-B. C., Tumati, S., Reesink, F. E., De Deyn, P. P., Aleman, A., & Čurčić-Blake, B. (2021). Widespread white matter aberration is associated with the severity of apathy in amnesic Mild Cognitive Impairment: Tract-based spatial statistics analysis. *NeuroImage: Clinical*, 29, 102567.
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric depression scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5(1–2), 165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
- Sintini, I., & Whitwell, J. L. (2021). Update on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology*, 34(4), 525–531.
- Sjöbeck, M., Elfgren, C., Larsson, E. M., Brockstedt, S., Lätt, J., Englund, E., & Passant, U. (2009). Alzheimer's disease (AD) and executive dysfunction. A case-control study on the significance of frontal white matter changes detected by diffusion tensor imaging (DTI). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.03.014>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., & Matthews, P. M. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31(4), 1487–1505.
- Smolker, H. R., Depue, B. E., Reineberg, A. E., Orr, J. M., & Banich, M. T. (2014). Individual differences in regional prefrontal gray matter morphometry and fractional anisotropy are associated with different constructs of executive function. *Brain Structure and Function*, 220(3), 1291–1306. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0723-y>
- Sosa-Ortiz, A. L., Albanese, E., Prince, M., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., de Rodriguez, J. L., Salas, A., Yang, F., Gaona, C., Joteeshwaran, A., Rodriguez, G., de la Torre, G. R., Williams, J. D., & Stewart, R. (2009). Population normative data for the 10/66 Dementia Research Group cognitive test battery from Latin America, India and China: a cross-sectional survey. *BMC Neurology*, 9, 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-48>
- Spalletta, G., Piras, F., Piras, F., Sancesario, G., Iorio, M., Fratangeli, C., Cacciari, C., Caltagirone, C., & Orfei, M. D. (2014). Neuroanatomical correlates of awareness of illness in patients with amnesic mild cognitive impairment who will or will not convert to Alzheimer's disease. *Cortex*, 61, 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.010>
- Stangor, C. (2014). *Research methods for the behavioral sciences*. Cengage Learning.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643.
- Talwar, P., Kushwaha, S., Chaturvedi, M., & Mahajan, V. (2021). Systematic Review of Different Neuroimaging Correlates in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Clinical Neuroradiology*, 31(4), 953–967.
- Tang, X., Qin, Y., Wu, J., Zhang, M., Zhu, W., & Miller, M. I. (2016). Shape and diffusion tensor imaging based integrative analysis of the hippocampus and the amygdala in Alzheimer's disease. *Magnetic Resonance Imaging*, 34(8), 1087–1099.
- Tighe, S. K., Oishi, K., Mori, S., Smith, G. S., Albert, M., Lyketsos, C. G., & Mielke, M. M. (2012). Diffusion Tensor Imaging of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24(4), 484–488.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- Townley, R. A., Graff-Radford, J., Mantyh, W. G., Botha, H., Polsinelli, A. J., Przybelski, S. A., Machulda, M. M., Makhoulouf, A. T., Senjem, M. L., & Murray, M. E. (2020). Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Communications*, 2(1), fcaa068.
- Trivedi, D. (2017). Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Primary Health*

- Vaughan, R. M., Coen, R. F., Kenny, R., & Lawlor, B. A. (2018). Semantic and phonemic verbal fluency discrepancy in mild cognitive impairment: potential predictor of progression to Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(4), 755–759.
- Vonk, J. M. J., Bouteloup, V., Mangin, J., Dubois, B., Blanc, F., Gabelle, A., Ceccaldi, M., Annweiler, C., Krolak-Salmon, P., & Belin, C. (2020). Semantic loss marks early Alzheimer's disease-related neurodegeneration in older adults without dementia. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 12(1), e12066.
- Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L., Hua, K., Zhang, J., Jiang, H., & Dubey, P. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, 36(3), 630–644.
- Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., Wu, T., Jiang, T., & Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *NeuroImage*, 31(2), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.033>
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R., Jagust, W., Liu, E., Morris, J. C., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Schmidt, M. E., Shaw, L., Shen, L., Siuciak, J. A., Soares, H., Toga, A. W., & Trojanowski, J. Q. (2013). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's and Dementia*, 9(5), e111–e194. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1769>
- Wicklund, M. (2021). Clinical Approach to Cognitive and Neurobehavioral Symptoms. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 27(6), 1518–1548.
- Wolters, F. J., Chibnik, L. B., Waziry, R., Anderson, R., Berr, C., Beiser, A., Bis, J. C., Blacker, D., Bos, D., & Brayne, C. (2020). Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*, 95(5), e519–e531.
- World Bank. (2022). *World Development Indicators*. <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=NY.GDP.MKTP.CD&country=#>
- World Health Organization. (2020). *Decade of Healthy Ageing: Baseline Report*. World Health Organization.
- Yagi, T., Ito, D., Sugiyama, D., Iwasawa, S., Tabuchi, H., Konishi, M., Araki, M., Nihei, Y., Mimura, M., & Suzuki, N. (2016). Diagnostic accuracy of neuropsychological tests for classification of dementia. *Neurology Asia*, 21(1), 47–54.
- Yamanaka, T., Uchida, Y., Sakurai, K., Kato, D., Mizuno, M., Sato, T., Madokoro, Y., Kondo, Y., Suzuki, A., & Ueki, Y. (2019). Anatomical links between white matter hyperintensity and medial temporal atrophy reveal impairment of executive functions. *Aging and Disease*, 10(4), 711.
- Yener, G. G., Emek-Savaş, D. D., Lizio, R., Çavuşoğlu, B., Carducci, F., Ada, E., Güntekin, B., Babiloni, C. C., & Başar, E. (2016). Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.005>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106, 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 180–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.005>
- Zhao, Q., Lu, H., Metmer, H., Li, W. X. Y., & Lu, J. (2018). Evaluating functional connectivity of executive control network and frontoparietal network in Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1678, 262–272. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.025>

12. ANEXOS

12.1 Criterios diagnósticos clínicos

Criterios clínicos centrales para el diagnóstico de DCL (Albert et al., 2011)

- a. Preocupación con respecto a un cambio en la cognición: Existe evidencia de un cambio en comparación al nivel previo del sujeto. Esta preocupación surge del paciente, de un informante que conoce bien al paciente o de un clínico experimentado que observa al paciente.
 - b. Deterioro en uno o varios dominios cognitivos: Existe evidencia de un menor desempeño en un dominio cognitivo o varios con respecto a lo que se esperaría de la edad y el grado educativo del paciente. Si es posible realizar valoraciones repetidas, entonces el empeoramiento en el desempeño a lo largo del tiempo es evidente. Este cambio puede ocurrir en una variedad de dominios cognitivos, incluyendo memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visuo-espaciales. Una alteración en la memoria episódica es la más comúnmente encontrada en pacientes con DCL que posteriormente progresarán a presentar una demencia por EA.
 - c. Preservación de independencia en habilidades funcionales: Las personas con DCL pueden tener problemas leves para desempeñar tareas complejas que podían realizar previamente, como pagar cuentas, preparar los alimentos o ir de compras. Les puede tomar más tiempo, pueden ser menos eficientes y equivocarse más al realizar estas actividades que en el pasado. A pesar de esto, generalmente mantienen su independencia o función en la vida diaria, con mínimo apoyo o asistencia.
 - d. No presenta demencia: Estos cambios cognitivos son lo suficientemente leves como para que no haya un deterioro significativo en el funcionamiento social u ocupacional.
-

Criterios revisados de demencia y demencia por EA (McKhann et al., 2011)

Diagnóstico de demencia de todas las causas: Criterios clínicos centrales

1. Interfiere con la capacidad de funcionar en el trabajo o en actividades habituales; y
 2. Representa una disminución del nivel previo de funcionalidad y desempeño; y
 3. No se explica por delirium o por un trastorno psiquiátrico mayor;
 4. El deterioro cognitivo se detecta y se diagnostica por una combinación de
 - a. la historia clínica tomada del paciente y un informante confiable y
 - b. de una valoración cognitiva objetiva, ya sea como un examen rutinario del estado mental o por pruebas neuropsicológicas. Éstas deberán de ser realizadas cuando la historia clínica y el examen mental de rutina no puedan brindar un diagnóstico confiable.
 5. El deterioro cognitivo o el trastorno del comportamiento involucra un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 - a. Afección en la habilidad para adquirir y recordar nueva información - los síntomas incluyen: preguntas o conversaciones repetitivas, olvidar dónde puso objetos personales, olvidar eventos o citas, perderse en un camino familiar.
 - b. Afección en el razonamiento y el desempeño de tareas complejas, pobre juicio - los síntomas incluyen: pobre comprensión de riesgos a la seguridad, incapacidad para manejar finanzas, pobre capacidad para hacer decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o que
-

requieran una secuencia específica.

- c. Afección en las capacidades visuo-espaciales - los síntomas incluyen: incapacidad para reconocer caras u objetos comunes en contacto visual directo a pesar de una adecuada agudeza visual, incapacidad para operar implementos sencillos u orientar la ropa al cuerpo.
- d. Afección en las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir) - los síntomas incluyen: dificultad para pensar en palabras comunes al hablar o para encontrar las palabras, errores del discurso, escritura y ortografía.
- e. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento - los síntomas incluyen: fluctuaciones del comportamiento no característicos, como agitación, disminución de la motivación, iniciativa, apatía, pérdida de la voluntad, aislamiento social, disminución del interés en las actividades previas, pérdida de la empatía, comportamientos compulsivos u obsesivos, comportamientos socialmente inaceptables.

La demencia por EA se diagnostica cuando el paciente:

1. Cumple con criterios para demencia descritos arriba, y además tiene las siguientes características:
 - a. Inicio insidioso. Los síntomas se instalan de manera gradual de meses a años y no de manera repentina en horas o días.
 - b. Una historia evidente de empeoramiento de la cognición reportada u observada; y
 - c. Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia y el examen en alguna de las siguientes categorías.
 - i. Presentación amnésica: es la presentación sindrómica más común de la demencia por EA. Los déficits deberían incluir la dificultad para aprender y recordar información recientemente aprendida. Debería de haber también evidencia de disfunción cognitiva en al menos uno u otro dominio cognitivo, como se definió antes en el texto.
 - ii. Presentaciones no-amnésicas:
 1. Presentación del lenguaje: los déficits más prominentes son el encontrar palabras, pero los déficits en otros dominios cognitivos deben estar presentes.
 2. Presentación visuo-espacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial, incluyendo agnosia de los objetos, dificultad para reconocer las caras, simultagnosia y alexia. Los déficits en otros dominios cognitivos deben estar presentes.
 3. Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes son alteraciones en el razonamiento, juicio y resolución de problemas. Los déficits en otros dominios cognitivos deben estar presentes.
 2. El diagnóstico de EA probable no puede darse cuando hay evidencia de (a) enfermedad cerebrovascular severa, definida por una historia de evento vascular cerebral relacionado temporalmente al empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos o hiperintensidades de la materia blanca intensas; o (b) se presentan características centrales de la demencia con cuerpos de Lewy además de la demencia misma; o (c) de la variante conducta de la demencia frontotemporal; o (d) características prominentes de afasia progresiva primaria semántica o no fluente/agramatical; o (e) evidencia de otro trastorno neurológico concurrente activo o una comorbilidad médica no-neurológica o el uso de un medicamento que pudiera tener un efecto material en la cognición.
-

12.2 Consentimiento informado

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

FECHA:

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Estudio de las alteraciones de la función ejecutiva en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, y sus correlatos en resonancia magnética estructural.

Investigadores:

Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz (1)

M. en C. Juan Francisco Flores Vázquez (1, 3)

Dr. Oscar René Marrufo Meléndez (2)

Dr. Gilberto Isaac Acosta Castillo (1)

Dra. Stefanie Enriquez-Geppert (3)

Dr. André Aleman (4)

1. Laboratorio de Demencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
2. Departamento de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
3. Departamento de Neuropsicología Clínica, Universidad de Groningen
4. Laboratorio de Neuropsiquiatría Conductual, Centro Médico Universitario de Groningen

Se me ha invitado a participar en el proyecto de investigación dirigido por la Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz, médica adscrita de esta institución, que tiene como objetivo estudiar las funciones mentales y la conducta de pacientes con enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo Leve y sujetos control.

Como parte del estudio se me realizará una resonancia magnética, un electroencefalograma y una entrevista clínica, con duración aproximada total de dos horas, además de pruebas psicológicas de duración aproximada de una hora, que no conllevan ningún riesgo ni molestia para su realización. Sin

embargo, es muy importante avisar al médico investigador si tengo una prótesis, dispositivo metálico, marcapasos o implantes cocleares pues estos no me permitirían ser candidato para el estudio.

La información será completamente confidencial, utilizada únicamente por el equipo de investigadores de este proyecto. Entiendo que los resultados de este proyecto podrán ofrecer información adicional para comprender mejor las características de estas enfermedades.

Mi participación será completamente voluntaria y entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración e información sobre esta investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma, así como el derecho de no aceptar participar o retirarme del estudio sin que esto afecte mi atención médica en el futuro. Para cualquier duda y aclaración podré comunicarme al teléfono 56-06-38-22 ext. 5017 con los responsables de dicho proyecto.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, conservando mi confidencialidad. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigos



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ



"Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Comité de Ética en Investigación

OFICIO N° CEI/013/19
ASUNTO: PROTOCOLO N° 116/16.

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Presidente

Ciudad de México, 22 de enero del 2019.

Dra. Helgi Jung Cook
Vicepresidente

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaria

DRA. ANA LUISA SOSA ORTZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE

Vocales:

Titular
Dra. Marie-Catherine Boll W
Suplente
Dra. Iris Martínez Juárez

Estimada Dra. Sosa Ortiz:

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
M. en C. Iván Pérez Neri

Con fecha 21 de enero de 2019, recibimos el oficio No. DIC/5/19, firmado por la Dra. María Lucinda Aguirre Cruz, Directora de Investigación, en que solicita la valoración de este Comité, a la **Enmienda 1** de fecha 11 de junio de 2018 al Protocolo de Investigación No. 19/18 intitulado: **"ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, Y SUS CORRELATOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL, Y ELECTROCEFALOGRAMA CUANTITATIVO"**, en virtud de que fue aprobado por el Comité de Investigación.

Titular
Dra. Mariana Espinola Nadurille
Suplente
Dr. Luis Manuel Pesci Eguía

La opinión de nuestros evaluadores concuerda con que dicho documento cumple con los elementos necesarios por lo que, en consecuencia, este Comité lo **APRUEBA**.

Titular
Dra. Zoila Trujillo de los Santos
Suplente
M.E. Guadalupe Nava Galán

Titular
Dra. Alejandra Sánchez Guzmán
Suplente
Mtra. Claudia García Pastrana

Se recuerda al investigador que, al llevar a cabo este proyecto, contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Titular
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Suplente
M. en C. Mireya Chávez Oliveros

Quedamos de usted

Titular

ATENTAMENTE

Suplente
Dr. Daniel Craíl Melendez

Representante de Servicios de Salud:

Dr. Antonio Torres Ruiz

Consejo Consultivo:

Dr. Tirso Zúñiga Santamaría
M. en C. T.S. Francisco Calzada Lemus
Rosario Corona Cao Romero

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN.

M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

Ciudad de México, a 16 de enero de 2019
OFICIO No DIC/14/19

DRA. ANA LUISA SOSA ORTIZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE

Re: Protocolo de Investigación No. 116/16, **CORRELACIÓN DE LA PÉRDIDA DE INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA CON LOS DOMINIOS DE LOS SINDROMES DISEJECUTIVOS COGNITIVOS Y CONDUCTUAL EN DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

La presente es para informarle que el Comité Científico ha **APROBADO** los siguientes documentos relacionados a la enmienda del protocolo mencionado previamente. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

Los documentos evaluados son:

1. Enmienda del protocolo de fecha 11 de junio 2018, **ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCION EJECUTIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, Y SUS CORRELATOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL, Y ELECTROENCEFALOGRAMA CUANTITATIVO**

ATENTAMENTE


DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

C.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica

12.4 Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual (adaptación transcultural mexicana)

El Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual se aplica a un informante quien reporta las alteraciones conductuales del sujeto y consta de doce componentes que evalúan la frecuencia y severidad de alteraciones conductuales específicas.

Para ser interpretadas como disejecutivas, las alteraciones conductuales:

1. No pueden ser mejor explicadas por trastornos perceptuales, motores o psiquiátricos (especialmente depresión, manía o trastorno obsesivo-compulsivo) u otros trastornos cognitivos.
2. Tienen que provocar modificaciones significativas comparadas al comportamiento premórbido.
3. Tienen que inducir cambios significativos en las actividades diarias, o en el funcionamiento laboral o social.

Tomando en cuenta datos normativos, se considera que el punto de corte para el síndrome disejecutivo es de 3 o más dominios alterados (Godefroy et al., 2010).

El presente manual se acompaña de una hoja de respuestas la cual podrá ser reproducida para la evaluación de los sujetos.

Inicialmente se realizan doce preguntas de tamiz que se refieren a los doce componentes evaluados. A las preguntas a las que el informante responda “Sí”, se les realizarán preguntas adicionales para evaluar esta alteración conductual de manera más minuciosa, y se evaluará la severidad y la frecuencia de esta alteración.

Lea al informante:

Indique en este cuestionario si existe un cambio en el comportamiento o en la personalidad de (nombre del sujeto) con respecto a cómo era antes, es decir, en comparación a su comportamiento hace 5 años. Esto se refiere únicamente a modificaciones que no podrían explicarse por problemas en su habla, problemas del movimiento o por simples olvidos.

Responda “sí” o “no” las siguientes preguntas. Si tiene duda responda “sí”. En caso de responder “sí”, le haremos algunas preguntas adicionales para clarificar las dudas y valorar la frecuencia y qué tan grave es esta alteración. Si tiene alguna pregunta, no dude hacerla durante su consulta.

Comparado con como solía ser...

1	<p><i>¿ Tiene dificultad para realizar sus actividades de forma espontánea, aunque sean actividades simples y cotidianas que podría realizar sin ningún problema?</i></p> <p><i>* Esta dificultad puede ocasionar una reducción de las actividades espontáneas o en la necesidad de estimularlo para que inicie una actividad o llegue a terminarla. Esto no se refiere a dificultades para despertarse que podrían deberse a exceso de sueño.</i></p>
2	<p><i>¿ Tiene dificultad para realizar o iniciar proyectos, prever y organizar actividades?</i></p> <p><i>* Esto puede incluir dificultades para iniciar tareas cotidianas (como lavar los trastes o arreglarse), emprender actividades nuevas (como hacer una nueva receta de cocina o un nuevo trabajo manual) o para planear actividades fuera de lo común (como salir de vacaciones o visitar a alguien).</i></p>

3	<i>¿Son sus reacciones emocionales menos intensas? ¿ha perdido el interés por sus actividades? ¿se muestra indiferente con quienes le rodean?</i>
4	<i>¿Son sus reacciones emocionales más intensas? ¿las manifiesta de manera exagerada? ¿presenta demasiada confianza con gente que conoce poco?</i>
5	<i>¿Es ahora más impaciente o impulsivo/a? ¿se enoja o enfurece más fácilmente que antes?</i>
6	<i>¿Se mueve demasiado sin una razón aparente? ¿se distrae fácilmente? ¿se comporta de manera impulsiva y sin pensar?</i>
7	<i>¿Tiende a ser repetitivo/a y perseverante? ¿repite varias veces las mismas actividades, las mismas palabras o los mismos gestos incluso si esto no es necesario?</i> * Si esta tendencia a ser repetitivo/a se debe a olvidos (por ejemplo, olvida que ya ha preguntado algo o que ya ha contado una historia), no se considerará como disejecutiva.
8	<i>¿Nota a la persona demasiado atraída por algunos estímulos o cosas que están a su alrededor? ¿necesita tocar o agarrar las cosas que tiene cerca, seguir con la mirada a la gente o entrometerse en las conversaciones de personas que no conoce?</i>
9	<i>¿Suele minimizar o no reconocer las limitaciones o dificultades que tiene y sus consecuencias en su vida diaria? ¿Hace planes poco realistas? ¿Cree que puede hacer las mismas cosas que antes aunque esto no sea realista?</i>
10	<i>¿Tiende a recordar las cosas como él/ella quiere y a confundir los eventos y a las personas? ¿habla de eventos del pasado como si fueran actuales o de eventos que jamás ocurrieron como si de verdad hubieran sucedido?</i>
11	<i>¿Suele comportarse de una manera socialmente incorrecta? ¿actúa de una forma que le podría perjudicar a la larga porque no respeta las reglas?</i>
12	<i>¿No controla sus conductas sexuales, su alimentación o su comportamiento al orinar o defecar? por ejemplo, se orina en lugares inapropiados, come cualquier cosa que llega a sus manos o habla de temas sexuales en público de forma inapropiada.</i>

En las siguientes páginas se incluyen las preguntas que servirán para clarificar las dudas y establecer la severidad y la frecuencia de la alteración conductual. Posterior a realizar dichas preguntas, se preguntará al informante qué tan frecuente y qué tan severa es esta alteración.

La severidad y la frecuencia se codificarán en la hoja de respuestas de la siguiente manera:

Frecuencia	1	Rara vez: menos de una vez por semana.
	2	Algunas veces: aproximadamente una vez por semana.
	3	Frecuentemente: varias veces por semana, pero no todos los días.
	4	Muy frecuente: prácticamente todo el tiempo.
Severidad	1	Leve: el comportamiento es perceptible, pero tiene pocas consecuencias en la vida diaria.
	2	Moderado: el comportamiento es obvio y molesto, pero es manejable.
	3	Severo: el comportamiento es muy molesto y es sumamente difícil de manejar.

Si se ha respondido “sí” a la pregunta inicial número 1, se valorará de manera más detallada el dominio “reducción de actividades” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

1. Reducción de actividades.	
1	<i>¿Tiene él/ella una tendencia a hacer menos cosas que antes?</i>
2	<i>¿Necesita que le insistan para poder iniciar una nueva actividad?</i>
3	<i>¿Tiene dificultades para comenzar sus actividades diarias?</i>
4	<i>¿Suele dejar las cosas a medias?</i>
5	<i>¿Necesita que le insistan para lograr terminar las cosas que está haciendo?</i>
6	<i>¿Pasa la mayoría de su tiempo en actividades pasivas como ver televisión?</i>
7	<i>¿Suele limitarse a hacer únicamente lo que se le pide?</i>
8	<i>¿Pasa la mayor parte de su tiempo sentado/a o acostado/a sin hacer nada?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 2, se valorará de manera más detallada el dominio “anticipación, organización, iniciación” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

2. Anticipación, organización, iniciación	
1	<i>¿Tiene él/ella más dificultades que antes para prever lo que va a hacer?</i>
2	<i>¿Es incapaz de planear sus actividades o las de alguien más?</i>
3	<i>¿Tiene más dificultades que antes para anticipar y organizar actividades poco comunes, (como vacaciones, salidas o invitaciones)?</i>
4	<i>¿Tiene dificultades para intentar nuevas actividades (como una nueva receta de cocina o trabajos manuales)?</i>
5	<i>¿Tiene más dificultades que antes para administrar su dinero, hacer sus compras, manejar sus citas y traslados?</i>
6	<i>¿Tiene más dificultad que antes para iniciar sus actividades habituales (tareas del hogar, trabajo)?</i>
7	<i>¿Depende de una manera exagerada de quienes le rodean para hacer o iniciar una actividad?</i>
8	<i>¿Se conforma con responder a los estímulos externos en vez de iniciar actividades por sí mismo/a?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 3, se valorará de manera más detallada el dominio “desinterés” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

3. Desinterés	
1	<i>¿Expresa él/ella con menor intensidad sus emociones (alegría, enojo, tristeza...)?</i>
2	<i>¿Se interesa menos en sus actividades cotidianas?</i>
3	<i>¿Tiene mayor dificultad para expresar su afecto?</i>
4	<i>¿Se interesa menos en las actividades y los proyectos de los demás?</i>
5	<i>¿Es más indiferente con su familia o amigos?</i>
6	<i>¿Tiene menos entusiasmo por las actividades nuevas?</i>
7	<i>¿Expresa menos sus deseos y aspiraciones?</i>
8	<i>¿Se muestra indiferente con respecto a sus problemas y su futuro?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 4, se valorará de manera más detallada el dominio “euforia, exceso de entusiasmo” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

4. Euforia, exceso de entusiasmo	
1	<i>¿Se muestra ella/él demasiado contento/a sin razón aparente?</i>
2	<i>¿Tiende a decir más frases de doble sentido o bromas de mal gusto?</i>
3	<i>¿Ríe de manera exagerada, incluso por cosas que no hacen reír a los demás?</i>
4	<i>¿Presenta una confianza excesiva, lo mismo con personas que conoce que con las que no conoce o conoce poco?</i>
5	<i>¿Tiende a hablar fácilmente sobre temas indecorosos o sexuales?</i>
6	<i>¿Tiene un entusiasmo excesivo y tiende a acaparar la atención de los demás?</i>
7	<i>¿Es voluble y cambia demasiado fácilmente de humor con respecto a las circunstancias?</i>
8	<i>¿Tiende a presumir frecuentemente de sus cualidades, posesiones o conocimientos?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 5, se valorará de manera más detallada el dominio “Irritabilidad, agresividad” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

5. Irritabilidad, agresividad	
1	<i>¿Es menos respetuoso/a con los demás que antes?</i>
2	<i>¿Es menos cooperador/a?</i>
3	<i>¿Es más necio/a y exige que todo se haga como él/ella quiere?</i>
4	<i>¿Rechaza la ayuda?</i>
5	<i>¿Ha empeorado su carácter y se enfurece más fácilmente?</i>
6	<i>¿Se ha vuelto más difícil convivir con él/ella, busca pleitos frecuentemente?</i>
7	<i>¿Grita, azota puertas o avienta las cosas?</i>
8	<i>¿Amenaza a quienes le rodean? ¿Ha llegado a golpear a alguien?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 6, se valorará de manera más detallada el dominio “hiperactividad, distractibilidad, impulsividad” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

6. Hiperactividad, distractibilidad, impulsividad	
1	<i>¿Tiene él/ella dificultades para quedarse sentado/a tranquilamente sin hacer nada?</i>
2	<i>¿Se mantiene inquieto/a y da vueltas por toda la casa sin razón aparente?</i>
3	<i>¿Husmea por todos lados y vacía los cajones o los muebles?</i>
4	<i>¿Habla demasiado y cambia fácilmente de un tema a otro aunque no tengan que ver?</i>
5	<i>¿Se le dificulta hacer únicamente una sola cosa?</i>
6	<i>¿Pasa de una actividad a otra sin una razón aparente?</i>
7	<i>¿Se comporta de manera impulsiva y sin pensar?</i>
8	<i>¿Se comporta de forma impredecible?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 7, se valorará de manera más detallada el dominio “perseveraciones y estereotipias” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

7. Perseveraciones y estereotipias	
1	<i>¿Repite él/ella actividades idénticas día tras día?</i>
2	<i>¿Se le dificulta más que a la mayoría de la gente cambiar de actividad o de comportamiento, incluso si ya terminó lo que hacía y las circunstancias justifican un cambio?</i>
3	<i>¿No hace más que actividades rutinarias, repetitivas?</i>
4	<i>¿Hace ciertas cosas siempre de la misma manera y con el mismo orden?</i>
5	<i>¿Su conversación gira sobre las mismas ideas o los mismos temas, sin tomar en cuenta la situación?</i>
6	<i>¿Se le dificulta dejar de hacer alguna cosa, incluso si sabe que no debería de hacerla?</i>
7	<i>¿Repite palabras o frases automáticamente o sin querer aunque no tengan que ver con la situación?</i>
8	<i>¿Repite sin parar un mismo movimiento sin poderse detener?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 8, se valorará de manera más detallada el dominio “dependencia ambiental” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

8. Dependencia ambiental	
1	<i>¿Hace él/ella lo mismo que las personas que están a su alrededor? por ejemplo, ¿sale del elevador o del transporte público solo porque alguien más lo hizo?</i>
2	<i>¿Agarra las cosas solamente porque están a su alrededor?</i>
3	<i>¿Se distrae fácilmente cuando alguien pasa y lo sigue con la mirada?</i>
4	<i>¿Se entromete en pláticas de personas desconocidas o responde las preguntas que le hacen a otros?</i>
5	<i>¿Colecciona objetos raros que no habría coleccionado antes?</i>
6	<i>¿Tararea más que antes las canciones que escucha en la radio o la televisión?</i>
7	<i>¿Repite lo que se le acaba de preguntar o palabras que acaba de escuchar?</i>
8	<i>¿Se identifica de forma exagerada con los personajes de la televisión?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 9, se valorará de manera más detallada el dominio “anosognosia, anosodiaforia” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

9. Anosognosia, anosodiaforia	
1	<i>¿Tiende él/ella a minimizar sus dificultades intelectuales, por ejemplo sus problemas de memoria?</i>
2	<i>¿Tiende a minimizar los problemas en su conducta?</i>
3	<i>¿Tiende a minimizar sus dificultades para moverse, ver u oír?</i>
4	<i>¿Es indiferente a sus dificultades aunque impactan su vida cotidiana?</i>
5	<i>¿Le echa la culpa de sus dificultades a otras personas o a la situación?</i>
6	<i>¿Niega sus dificultades aunque todos los demás se den cuenta que las tiene?</i>
7	<i>¿Hace como si no estuviera enfermo/a y no necesitara ninguna ayuda?</i>
8	<i>¿Hace planes poco realistas? ¿Piensa equivocadamente que podría retomar sus actividades previas?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 10, se valorará de manera más detallada el dominio “confabulaciones” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

10. Confabulaciones	
1	<i>¿Cree él/ella que está en otro lugar en vez de en el que se encuentra (por ejemplo, en Guadalajara en vez de la Ciudad de México, o en la casa en vez del hospital)?</i>
2	<i>¿Cree vivir en una época diferente a la actual?</i>
3	<i>¿Confunde a la gente que conoce?</i>
4	<i>¿Cree reconocer a gente que jamás ha visto?</i>
5	<i>¿Cree haber hecho el día anterior cosas que no pudo haber hecho (por ejemplo, haber ido a trabajar siendo que estaba en el hospital)?</i>
6	<i>¿Pareciera estar volviendo a vivir eventos de su pasado?</i>
7	<i>¿Cree que personas que ya fallecieron aún se encuentran vivas?</i>
8	<i>¿Habla de eventos que nunca sucedieron como si realmente hubieran pasado?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta inicial número 11, se valorará de manera más detallada el dominio “problemas de la conducta social” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

11. Problemas de la conducta social	
1	<i>¿Tiene él/ella problemas para respetar las normas sociales?</i>
2	<i>¿Exige que se cumplan de forma inmediata sus deseos sin importarle los demás?</i>
3	<i>¿Hace o dice cosas vergonzosas para quienes le rodean?</i>
4	<i>¿Aleja a personas de su familia o amigos porque su manera de actuar les lastima o irrita?</i>
5	<i>¿Tiene conflictos frecuentes con quienes le rodean o con sus vecinos?</i>
6	<i>¿Tiene conductas riesgosas (manejar demasiado rápido, tomar alcohol...) que pueden ser peligrosas para él/ella o para los demás?</i>
7	<i>¿Es indiferente a las consecuencias de sus actos?</i>
8	<i>¿Ha llegado a romper las leyes?</i>

Si se ha respondido “sí” a la pregunta inicial número 12, se valorará de manera más detallada el dominio “problemas de las conductas sexuales, alimentarias y de control de esfínteres” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

12. Problemas de las conductas sexuales, alimentarias y de control de esfínteres	
1	<i>¿Tiene él/ella un aumento de sus conductas sexuales?</i>
2	<i>¿Hace peticiones sexuales que no había hecho en el pasado?</i>
3	<i>¿Tiene comportamientos sexuales socialmente inapropiados como hacer proposiciones inadecuadas en público?</i>
4	<i>¿Tiene un aumento de apetito y come todo lo que tiene al alcance de sus manos?</i>
5	<i>¿Tiene incontinencia urinaria y/o fecal que no se explica por un problema orgánico?</i>
6	<i>¿Orina en lugares inapropiados?</i>

12.5 Artículos derivados de la investigación

- Flores-Vázquez, J. F., Ramírez-García, G., Marrufo-Meléndez, O. R., Alcalá-Lozano, R., Lietz, M. P., Rodríguez-Agudelo, Y., Acosta-Castillo, G. I., Renken, R. J., Aleman, A., Enriquez-Geppert, S., & Sosa-Ortiz, A. L. (2021). **Anosognosia in Amnesic Mild Cognitive Impairment Is Related to Diminished Hippocampal Volume Comparable to Alzheimer’s Disease Dementia : Preliminary MRI Findings.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13(October), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.73942>.

12.6 Asesoría y dirección de tesis de posgrado

- **Relación entre los dominios del síndrome disejecutivo conductual y el síndrome de sobrecarga del cuidador en pacientes geriátricos con trastorno neurocognitivo del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez** (2017). Tesis para obtener el grado en psiquiatría de la alumna Castelán Campos, María de los Ángeles (Asesor teórico). Universidad Nacional Autónoma de México.
- **Hallazgos en resonancia magnética funcional en reposo y su asociación con la presencia de confabulaciones en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer** (2019). Tesis para obtener el diploma del curso de alta especialidad en envejecimiento cognitivo y demencias de la alumna Patricia Gutiérrez Plascencia (Codirección de tesis). Universidad Nacional Autónoma de México.
- **‘Connecting the Dots’, Reduced frontoparietal Theta Connectivity in Subjective Cognitive Decline** (2020). Tesis para obtener el grado de Maestro en Neurociencias Cognitivas y Conductuales del alumno Morten P. Lietz (Codirección de tesis). Universidad de Groningen, Holanda.
- **Asociación entre la reserva cognitiva y la reserva cerebral con el desempeño cognitivo en adultos mayores mexicanos sanos, con deterioro cognitivo subjetivo y deterioro cognitivo leve** (2021). Tesis para obtener el diploma del curso de alta especialidad en envejecimiento cognitivo y demencias de la alumna Diana Saraí López González (Codirección de tesis). Universidad Nacional Autónoma de México.
- **Redes funcionales por resonancia magnética funcional en reposo, en adultos mayores con: depresión subsindromática, deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo subjetivo** (2021). Tesis para obtener el diploma del curso de alta especialidad en envejecimiento cognitivo y demencias de la alumna Karla Patricia Gutiérrez Sánchez (Codirección de tesis). Universidad Nacional Autónoma de México.
- **Apatía y cambios cerebrales estructurales medidos por resonancia magnética en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer** (2022). Tesis para obtener el grado en psiquiatría del alumno Gómez Martínez, Rodrigo (Asesor metodológico, en proceso). Universidad Nacional Autónoma de México.

12.7 Presentaciones en congresos

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE (julio 2017) Poster: **White matter fractional anisotropy analysis of behavioral and cognitive dysexecutive syndromes in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a Mexican pilot study**
- SEMINARIO EN GEROTECNOLOGÍA Y NEUROPSICOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO, INSTITUTO NACIONAL DE GERIATRÍA, CIUDAD DE MÉXICO (septiembre 2017 Ponente del tema: **Uncovering the Neural Basis of Dysexecutive Disorders in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment**
- PRIMER CONGRESO DE TÓPICOS DE IMAGENOLOGÍA PSIQUIÁTRICA, HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ" (noviembre 2017) Conferencista: **Técnicas de neuroimagen avanzadas en la evaluación de las demencias**
- 15a REUNIÓN DE ESPECIALISTAS EN DEMENCIAS DE MÉXICO (febrero 2020) Conferencista: **Nuevas directrices en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: Neuroimagen**