

Relación entre funciones ejecutivas y trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con Alzheimer de diferente grado de severidad

Relationship Between Executive Functions and Neuropsychiatric Disorders in Patients with Alzheimer's Disease of Different Degrees of Severity

Relação entre funções executivas e transtornos neuropsiquiátricos em pacientes com Alzheimer de diferentes estágios de gravidade

Manuel Cañas Lucendo

Universidad Nacional de Chimborazo

María Victoria Perea Bartolomé

Valentina Ladera Fernandez

Universidad de Salamanca

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.10249>

Resumen

El objetivo del estudio fue investigar las funciones ejecutivas (FE) y los trastornos neuropsiquiátricos (TN) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), en función del grado de severidad, en comparación con sujetos sin deterioro cognitivo (SSDC). Se estudiaron 50 pacientes con EA y 60 SSDC en un estudio no experimental-transversal con un muestreo no probabilístico basado en una serie de criterios de inclusión. Se aplicó la batería de evaluación frontal y el inventario neuropsiquiátrico, y los resultados mostraron que existe

una relación negativa de intensidad moderada entre las FE y los TN, con independencia del grado de severidad de la EA. Se puede concluir que, en fase leve, la euforia se relaciona tanto con la sensibilidad hacia la interferencia como con el control inhibitorio; en fase moderada, la irritabilidad se relaciona de manera positiva con la sensibilidad hacia la interferencia, y en la fase moderadamente grave, la programación motora se relaciona de manera negativa con la agitación.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; funciones ejecutivas; trastornos neuropsiquiátricos.

Manuel Cañas Lucendo ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6700-6605>

María Victoria Perea Bartolomé ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-8480>

Valentina Ladera Fernandez ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4483>

Dirigir la correspondencia a Manuel Cañas Lucendo. Dirección: Departamento de Psicología Clínica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Chimborazo (UNACH). Riobamba (Ecuador). Campus Norte "Edison Riera R". Avda. Antonio José de Sucre, Km 1.5 Vía a Guano. Teléfono: +593961044057. Correo electrónico: mcanas@unach.edu.ec

Para citar este artículo: Cañas, M., Perea, M., & Ladera, V. (2022). Relación entre funciones ejecutivas y trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con Alzheimer de diferente grado de severidad. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 40(3), 1-16. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.10249>

Abstract

The aim of the study was to investigate executive functions (EF) and neuropsychiatric disorders (ND) in patients with Alzheimer's disease (AD) according to the degree of severity, compared to subjects without cognitive impairment (SWCI). Fifty patients with AD and 60 SWCI were studied in a non-experimental-cross-sectional study with non-probabilistic sampling based on a series of inclusion criteria. The frontal evaluation battery and the neuropsychiatric inventory were applied and the results showed that there is a negative relationship of moderate intensity between EF and ND, regardless of the degree of severity of AD. It can be concluded that, in the mild phase, euphoria is related both to sensitivity towards interference and to inhibitory control; in moderate phase irritability is positively related to sensitivity towards interference; and in the moderately severe phase, motor programming is negatively related to agitation.

Keywords: Alzheimer's disease; executive function; neuropsychiatric disorders.

Resumo

O objetivo do estudo foi investigar as funções executivas (FE) e os transtornos neuropsiquiátricos (TN) em pacientes com doença de Alzheimer (DA) de acordo com o estágio de gravidade, em comparação com sujeitos sem comprometimento cognitivo (SSCC). Foram avaliados 50 pacientes com DA e 60 SSCC em um estudo transversal não experimental com amostragem não probabilística baseada em uma série de critérios de inclusão. A bateria de avaliação frontal e o inventário neuropsiquiátrico foram aplicados e os resultados mostraram que existe uma relação negativa de intensidade moderada entre a FE e os TN, independente do estágio de gravidade da DA. Pode-se concluir que, na fase leve, a euforia está relacionada tanto à sensibilidade à interferência quanto ao controle inibitório; na fase moderada, a irritabilidade está positivamente relacionada à sensibilidade à interferência e; na fase moderadamente grave, a programação motora está negativamente relacionada à agitação.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; funções executivas; transtornos neuropsiquiátricos.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa caracterizada por la presencia de placas neuríticas de beta amiloide y ovillos neurofibrilares, evolución insidiosa y afectación de memoria episódica como síntoma nuclear (Navarro et al., 2015). Además de la alteración en la memoria, los pacientes con EA pueden tener afectados otros dominios cognitivos como el lenguaje, atención, orientación o las funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas (FE) son un constructo de naturaleza elusiva formada por múltiples procesos cognitivos vinculados con la planificación y regulación de la conducta orientada hacia la consecución de metas (Lezak, 2004). Existen diferentes componentes como la memoria de trabajo, planificación, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, fluencia léxica, razonamiento abstracto y toma de decisiones que forman parte de las FE (Stern et al., 2011). Se considera que el lóbulo frontal es la principal base neuroanatómica que sustenta el funcionamiento de las FE (Leh et al., 2010).

Diversos autores han afirmado que ciertas FE como el razonamiento abstracto, fluencia verbal, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio, están comprometidos en pacientes con EA (Cañas et al., 2022; Crawford & Higham, 2016; Guarino et al., 2019; Vasconcelos et al., 2014). Estas alteraciones pueden observarse en las etapas preclínicas de la EA (Grober et al., 2008) y se han considerado como un predictor de mortalidad, fragilidad y discapacidad asociada a la edad (Rosado-Artalejo et al., 2017), así como un marcador del declinamiento cognitivo observado en pacientes que progresan a EA (Hassenstab et al., 2015), por lo que su medición resulta de utilidad para realizar el diagnóstico clínico (Sperling et al., 2011). Se ha constatado que los pacientes con EA y prominentes síntomas ejecutivos tienen una aparición de inicio más precoz y progresión más rápida (Van der Flier et al., 2011), así como un patrón neuropatológico, neuroquímico y genético característico (Dickerson et al., 2011; Johnson et al., 1999; Talbot et al., 2000; Woodward et al., 2015).

Los trastornos neuropsiquiátricos (TN) o síntomas psicológicos y conductuales en la demencia (López & López, 2010), han sido definidos como “síntomas de la percepción alterada, el contenido del pensamiento, estado de ánimo o comportamiento que ocurren con frecuencia en los pacientes con demencia” (Finkel et al., 1997, p. 498). En un modelo de ecuaciones estructurales se determinó que existen tres factores de los TN: síntomas afectivos como la depresión, ansiedad y apatía; síntomas psicóticos que incluyen delirios, agitación e irritabilidad, y síntomas conductuales, que engloban la conducta motora aberrante, euforia y desinhibición (Wang et al., 2022). Existen otros tipos de TN como alteraciones del sueño y de la alimentación (Cummings et al., 1994). Los TN se exacerbaban en función de la severidad de los síntomas cognitivos (Romero & González Garrido, 2018), predicen la progresión de la demencia (Palmer et al., 2011) y se relacionan con la calidad de vida del paciente (Tatsumi et al., 2009). La prevalencia de los TN en la EA en España es superior al 80% (Robles Castiñeiras et al., 2012), y los pacientes presentan una mayor afectación en síntomas como la ansiedad, depresión, apatía, irritabilidad y agitación, en comparación con SSDC (Cañas et al., 2020). Desde un punto de vista anatómico, el lóbulo frontal supone uno de los principales determinantes de afectación conductual en las demencias (Olazarán et al., 2012).

Tanto las FE como los TN están mediados por el funcionamiento de circuitos y estructuras fronto-subcorticales (Tiel et al., 2019). En las FE procesos como la memoria de trabajo, requieren de la activación de la corteza prefrontal dorsolateral (Sherwood et al., 2016); el control inhibitorio del giro frontal inferior (Simmonds et al., 2008), y la flexibilidad cognitiva de la corteza prefrontal medial y lateral (Taylor et al., 2007).

En el caso de los TN, aspectos como las ideas delirantes, apatía y desinhibición se han asociado con hipometabolismo en la región frontal derecha y menor densidad de tejido en la corteza ventromedial y cingulada anterior (Brien et al., 2008;

Serra et al., 2010; Sultzer et al., 2003). Así que, una disfunción del lóbulo frontal en pacientes con EA es crucial en la aparición de trastornos disejecutivos y neuropsiquiátricos como la apatía y desinhibición (Peavy et al., 2013).

La relación entre FE y TN ha sido poco investigada en la EA. Algunos estudios afirman que aspectos del declinamiento cognitivo como la FE, está asociado de manera general con el deterioro en los TN, y de forma específica, con una mayor presencia de aparición de delirios y alucinaciones (Lü et al., 2021).

Chen et al. (1998) encontraron que bajos rendimientos ejecutivos están vinculados con un incremento en determinados TN como la agitación, desinhibición, ansiedad y depresión, ya que los test de las FE explicaban el 34-46% de la varianza total de los TN. Otros TN encontrados en pacientes con EA y un perfil de afectación disejecutiva son el embotamiento emocional, presencia de expresiones estereotipadas, cambios de personalidad y desinhibición en el comportamiento social (Larner, 2006). Tras comparar el perfil neuropsiquiátrico en pacientes con EA, con un fenotipo disejecutivo alterado frente a un grupo con un fenotipo ejecutivo preservado, Gleichgerrcht et al. (2011) demostraron que otro de los trastornos de conducta asociados a los pacientes con EA con disfunción ejecutiva, era la frecuencia de comportamientos estereotipados y repetitivos.

De acuerdo con diferentes autores la relación entre las FE y los TN puede ser de naturaleza negativa (Swanberg et al., 2004), positiva (Sotomayor, 2007), predictiva (García-Alberca et al., 2011) o incluso estar mediada por otras variables como las actividades de la vida diaria (Ikezaki et al., 2020), por lo que existe cierta controversia al respecto. Además, este tipo de relaciones no incorporan el grado de severidad de la demencia, por lo que se considera necesario aportar mayor evidencia empírica que permita delimitar con exactitud la existencia de este tipo de relaciones (Tschanz et al., 2011). Por esta razón, el objetivo del presente

trabajo de investigación consiste en establecer la relación entre diferentes funciones ejecutivas y trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con EA de diferente grado de severidad, en comparación con SSDC.

Metodología

Diseño

Se realizó un estudio correlacional de corte transversal con un muestreo no probabilístico, con base en una serie de criterios de inclusión.

Participantes

No se realizó un cálculo del tamaño muestral *a priori*, puesto que se contaba con reducidos casos de pacientes con diagnóstico de EA, pero sí se analizaron las diferencias mediante un cálculo *post hoc*.

Los criterios para formar parte del grupo con EA fueron los siguientes: diagnóstico clínico de demencia realizado por un neurólogo; cumplir con los criterios diagnósticos de demencia establecidos en el DSM-V (APA, 2013); cumplir con los criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer probable establecidos por el NINCDS-ADRDA (Sperling et al., 2011); no presentar más de 10 años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad; obtener una puntuación $<$ de 24 en el examen cognoscitivo mini mental (MMSE), adaptación española (Lobo et al., 2002); obtención de una puntuación de corte $= <$ de 69 en el examen cognitivo de Cambridge (CAMCOG), adaptación española (López-Pousa et al., 1990); diferente grado de severidad del cuadro según la Escala de Deterioro Global (GDS) (Reisberg et al., 1982); obtención de una puntuación de 3: severidad leve; 4: severidad moderada; 5: moderadamente grave; edad comprendida entre los 55 y 90 años; tener como mínimo 5 años de escolarización; no

presentar en su historia clínica alteraciones neurológicas y psicopatológicas, y no presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol o drogas. Todos los pacientes tenían como edad media aproximada de inicio de la enfermedad 65 años y recibían un tratamiento farmacológico de agonistas colinérgicos que se mantuvo estable durante todo el proceso de evaluación.

Fueron excluidos de este grupo 27 personas: 13 sujetos presentaban antecedentes neurológicos; 6 sujetos tenían antecedentes de trastornos psicopatológicos (depresión, ansiedad, etc.); 6 sujetos con un nivel de escolarización inferior a 5 años; 2 sujetos con historia de consumo de sustancias tóxicas.

Tras cumplir con los criterios de inclusión, la muestra final estuvo conformada por 110 participantes, 83 mujeres (75.5%) y 27 hombres (24.5%). La edad media de los sujetos es de 74.93 (DS = 8.98), con un rango desde los 55-90 años de edad y mediana de 77 años de edad. Se observa una asimetría negativa, es decir, más presencia de personas mayores, en especial a partir de los 75 años (59.1%). Las edades medias de hombres (74.41 + 8.92) y de mujeres (75.10 + 9.04) son muy similares, así como sus rangos (56-88 y 56-90, respectivamente).

El grupo 1 está compuesto por 50 pacientes con EA de diferente grado de severidad (EA leve, $n = 17$; EA moderada, $n = 17$, y EA moderadamente grave, $n = 16$), 37 mujeres (33.63%) y 13 hombres (11.81%) con EA, cuya edad media es de 79.64 años (DS = 7.33). El grupo 2 está formado por 60 SSDC, 46 mujeres (41.81%) y 14 hombres (12.72) sanos, cuya edad media es 71.00 años (DS = 8.34). Ambos grupos están equilibrados en cuanto a tamaño con $p > .05$ ($\chi^2 = 0.91$; 1 gl; $p = .340$). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con $p > .05$ en el género, estado civil, lateralidad, nivel de escolarización y años de escolarización y profesión, por lo que ambos grupos son equivalentes en dichas variables, a excepción de la variable

edad ($t = 5.71$; $p < .001$), de forma que los sujetos del grupo de comparación son más jóvenes (71 años) que los casos con EA (79.6); diferencia que se estima al 95 % de confianza entre 5.6 y 11.64 años (véase tabla 1). El cálculo del tamaño del efecto para dicha variable muestra un valor de D de Cohen de 1.10 con un tamaño de 0.48, próximo al nivel más elevado, por lo que dicha variable ejerce un efecto distorsionador muy importante.

Instrumentos

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

Batería breve de evaluación de las funciones del lóbulo frontal. Esta se compone de seis subpruebas: semejanzas (3 puntos), que mide la capacidad de razonamiento abstracto; fluencia lexical (3 puntos), la cual mide la flexibilidad cognitiva; series

Tabla 1.
Características sociodemográficas de la muestra

Variable	Categoría	Muestra total (N = 110)	EA (N = 50)	SSDC (N = 60)	Estadístico	Gl	p
Género	Mujer	75.5 % (83)	74.0 % (37)	76.7 % (46)	Chi ² = 0.11	1	.746 ^{NS}
	Hombre	24.5 % (27)	26.0 % (13)	23.3 % (14)			
Edad	Soltero	74.93 ± 8.98 2.7 % (3)	79.64 ± 7.33 -	71.00 ± 8.35 5.0 % (3)	t = 5.71	108	< .001**
Estado civil	Casado	59.1 % (65)	52.0 % (26)	65.0 % (39)	Chi ² = 5.59	2	.061 ^{NS}
	Viudo	38.2 % (42)	48.0 % (24)	30.0 % (18)			
Nivel educativo	Estud. Primarios	77.3 % (85)	76.0 % (38)	78.3 % (47)	Chi ² = 5.66	4	.059 ^{NS}
	Estud. Secundarios	16.4 % (18)	12.0 % (6)	20.0 % (12)			
	Estud. Superiores	6.4 % (7)	12.0 % (6)	1.7 % (1)			
Años escolarización		7.82 ± 3.35	7.92 ± 3.83	7.73 ± 2.91	t = 0.29	108	.772 ^{NS}
Profesión	Ama de casa	35.5 % (39)	36.0 % (18)	35.0 % (21)	Chi ² = 5.61	4	.231 ^{NS}
	Obrero empleado	33.6 % (37)	38.0 % (19)	30.0 % (18)			
	Cualificado	12.7 % (14)	10.0 % (5)	15.0 % (9)			
	Autónomo	13.6 % (15)	8.0 % (4)	18.3 % (11)			
	Profesional especialista	4.5 % (5)	8.0 % (4)	1.7 % (1)			
Lateralidad		95.5 % (105)	96.0 % (48)	95.0 % (57)	Chi ² = 0.20	2	.906 ^{NS}
		2.7 % (3)	2.0 % (1)	3.3 % (2)			
		1.9 % (2)	2.0 % (1)	1.7 % (1)			

Nota. NS = no significativo ($p > .05$) ** = altamente significativo al 1 % ($p < .01$). Abreviaciones: EA = enfermedad de Alzheimer; Estud. = estudios; Gl = grado de libertad; SSDC = sujetos sin deterioro cognitivo.

motoras (3 puntos), que evalúan la programación motora; instrucciones conflictivas (3 puntos), valora la sensibilidad a la interferencia; Go/No Go (3 puntos), mide la capacidad de control inhibitorio, y comportamiento prehensor (3 puntos), que mide la dependencia del contexto a estimular. La batería presenta una buena fiabilidad entre observadores ($k = .87$; $p < .001$), así como una adecuada consistencia interna ($\alpha = .78$) y una adecuada validez discriminante entre pacientes con disfunción frontal y sujetos normales (89.1 %) (Dubois et al., 2000). Resulta útil para discriminar con una sensibilidad de 77 % y una especificidad de 87 % entre demencias con un fenotipo disejecutivo y la EA (Dubois et al., 2000).

Inventario neuropsiquiátrico (NPI; Cummings et al., 1994)

El inventario neuropsiquiátrico (NPI) fue originalmente diseñado para registrar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos o neuroconductuales en la EA y otras demencias. Este cuestionario recoge la información suministrada por el cuidador acerca de la existencia, durante el mes anterior a la visita, de 12 manifestaciones psicológicas y conductuales (delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, trastorno del sueño y alimentación). La severidad de cada síntoma se puntúa en una escala de 0 a 3 puntos y la frecuencia entre 0 y 4 puntos. La intensidad del síntoma se obtiene multiplicando severidad por frecuencia (máximo 12 puntos por síntoma y 144 en la puntuación total). El coeficiente de consistencia interna para la puntuación total fue $\alpha = .88$ y para las subescalas de $.87$ y $.88$ (Cummings et al., 1994), y presenta una sensibilidad de 95.45 % para la escala de depresión, de 88.8 % para la escala de alucinaciones y de 100 % para todas las restantes en su adaptación al español (Vilalta et al., 1999).

Procedimiento

El proyecto de investigación se aprobó por el comité de ética del Departamento de Psicología básica, psicobiología y metodología de las ciencias del comportamiento de la Universidad de Salamanca —sometido a evaluación interna por el departamento de evaluación e información del Centro de Referencia Estatal de Atención a personas con enfermedad de Alzheimer (Salamanca)—. Tras la obtención del consentimiento informado por parte de los pacientes y familiares, se seleccionaron los pacientes con EA. El diagnóstico del grado de severidad fue realizado por un neurólogo. Posteriormente se realizó una anamnesis con el objetivo de registrar la información biográfica y médica, y se aplicó el protocolo de evaluación comenzando por la aplicación del MMSE y CAMCOG para determinar el grado del deterioro cognitivo, seguidamente de las pruebas para valorar los diferentes FE. Finalmente se utilizó el software IBM SPSS Statistic, versión 22, para realizar el análisis estadístico.

Análisis de datos

Para el estudio estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistic, versión 22, mediante el cual se han empleado una serie de técnicas y test estadísticos: test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) de bondad de ajuste al modelo de la curva normal de Gauss, consistente en determinar si se cumple el supuesto de distribución normal; test de Levene, para verificar el supuesto de homogeneidad de las varianzas o homocedasticidad, es decir, determinar que las varianzas sobre las medias de las variables dependientes seleccionadas en la muestra de estudio son idénticas o diferenciales; test de diferencia de medias en muestras independientes: t de Student, junto a las alternativas no paramétricas correspondientes; el test de Mann-Whitney, y análisis de covarianza, para el control de un posible

factor de distorsión cuantitativo de la variable edad. También se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman para el estudio de la relación existente entre las variables. Además, se usó el programa G Power para realizar un análisis *post hoc* y poder efectuar el coeficiente de determinación para la estimación del tamaño del efecto y el cálculo de la potencia estadística de las relaciones previamente estudiadas.

Resultados

Los coeficientes obtenidos entre el rendimiento ejecutivo y los TN (puntuación total de la FAB y del NPI, respectivamente), además de no alcanzar significación estadística ($p > .05$), son todos ellos menores a .100 (efecto: .01), por tanto, muy bajos en intensidad. Esto nos lleva a concluir que no hay relación entre estas variables, en ninguno de los niveles de severidad de la EA y en SSDC (tabla 2).

No obstante, cuando se efectúa un análisis correlacional no paramétrico de los diferentes componentes ejecutivos y diversos TN en función del grado de severidad de la EA, se evidencian diversos tipos de relaciones (tabla 3). En SSDC se constata una relación negativa de intensidad leve entre las instrucciones conflictivas y la apatía (-.257; $p < 0.05$) con un tamaño del efecto moderado (0.50). En la EA leve, se observa una relación negativa de intensidad moderada entre el ítem de semejanzas y la

irritabilidad (-.583) con un tamaño del efecto alto (0.76), y entre el comportamiento prehensor y la apatía (-.576; $p = .014$) (tamaño de efecto = 0.75); aspecto que podría indicar que un aumento de la frecuencia de irritabilidad y apatía estarían asociados con una disminución del nivel de abstracción y comportamiento prehensor, respectivamente.

En cuanto a la EA en fase moderada existen multitud de relaciones estadísticamente significativas, en comparación con los otros estadios evolutivos. La tendencia en la dirección (negativa) como la fuerza de la correlación (moderada), ha sido encontrada en los siguientes componentes: fluencia léxica con desinhibición (-.599; $p = 0.11$) (tamaño del efecto = 0.77); Go/No Go y euforia (-.517; $p = 0.34$) (tamaño del efecto = 0.71); instrucciones conflictivas con delirios (-.544) e instrucciones conflictivas con euforia (-.545), ambas con el mismo tamaño del efecto (0.73). En cambio, en la fase moderada existe una relación positiva, directamente proporcional de intensidad moderada entre las instrucciones conflictivas y la irritabilidad (509; $p = 0.37$; efecto = 0.71).

En los pacientes con EA moderadamente grave se constata la presencia de asociaciones negativas, de intensidad moderada y estadísticamente significativas ($p < .05$) entre Go/No Go y los síntomas de depresión (-.566; tamaño del efecto = 0.75); y entre el componente ejecutivo de la secuencia motora y agitación (-.504; $p = 0.47$; efecto = 0.70). En el resto de los componentes ejecutivos y los

Tabla 2. *Análisis correlacional bivariado. Asociación entre rendimiento ejecutivo y trastornos neuropsiquiátricos, según el grado de severidad del deterioro*

Asociación FAB / NPI	Método	SSDC		EA leve		EA moderado		EA moderado-grave	
		R	p	R	p	R	p	R	p
Rendimiento ejecutivo	Pearson	-.219	.092 ^{NS}	-.090	.365 ^{NS}	-.015	.477 ^{NS}	-.099	.357 ^{NS}
	Spearman	-.109	.406 ^{NS}	-.023	.465 ^{NS}	.025	.461 ^{NS}	.002	.497 ^{NS}

Nota. EA = enfermedad de Alzheimer; FAB = frontal assessment battery; NPI = neuropsychiatric inventory; NS = no significativo; P = valor de significación estadística; R = valor del coeficiente; SSDC = sujetos sin deterioro cognitivo.

Tabla 3. *Análisis correlacional bivariado. Asociación entre diferentes FE y TN, según el grado de severidad del deterioro*

FE/FAB	TN/NPI	SSDC			EA leve			EA moderada			EA moderada-grave		
		R	p	β	R	p	β	R	p	β	R	p	β
Semejanzas	Irritabilidad				-.583	.014*	0.76						
Comportamiento prehensor	Apatía				-.576	.015*	0.75						
Fluencia léxica	Desinhibición							-.599	.011*	0.77			
Go/No Go	Euforia							-.517	.034*	0.71			
	Depresión										-.566	.022*	0.75
Instrucciones conflictivas	Apatía	-.257	.047*	0.50									
	Delirios							-.544	.024*	0.73			
	Euforia							-.545	.024*	0.73			
	Irritabilidad							.509	.037*	0.71			
Secuencias motoras	Agitación										-.504	.047*	0.70

Nota. β = Beta, potencia estadística; EA = enfermedad de Alzheimer; FAB = frontal assessment battery; FE = función ejecutiva; NPI = neuropsiquiátrico inventory; TN = trastorno neuropsiquiátrico; P = valor de significación estadística; R = valor del coeficiente; SSDC = sujetos sin deterioro cognitivo.

*significación estadística (p < .05).

diferentes TN, los coeficientes obtenidos no han sido significativos (p > .05). El tamaño de la potencia estadística (1 - β) de todas las interacciones anteriores resulta de 0.99, por lo que se alcanza el valor de aceptabilidad sugerido (0.8) (Cárdenas et al., 2014).

Puesto que la variable “edad” ejercía un efecto modulador de los resultados inicialmente comentados, se efectuó un análisis de correlación parcial controlando el efecto de dicha covariable. Los resultados muestran que al controlar dicho efecto en el análisis, desaparece la interacción entre el subtest de semejanzas y la irritabilidad, Go/No Go y euforia, instrucciones conflictivas con delirios y euforia, y secuenciación motora con agitación. Sin embargo, se constata que las relaciones entre comportamiento prehensor y apatía en EA

leve, aumentan el nivel de significación estadística (-.644; p = 007) y el tamaño del efecto (0.80) en comparación con el caso anterior. De manera similar, en SSDC se observa que la interacción entre instrucciones conflictivas y apatía experimentan un aumento muy leve (-.321; p = .013; efecto = 0.56) y se aprecia la aparición de una relación estadísticamente significativa entre tareas de Go/No Go (-.277) y depresión que no existía con anterioridad (p = 0.34; efecto = 0.52). En pacientes con EA moderada la relación entre fluencia léxica y desinhibición (-.579; p = 019) experimentan una sutil disminución debido al efecto modulador de la variable edad (efecto = 0.76), y entre las instrucciones conflictivas e irritabilidad (565, p = 023) un ligero incremento en comparación con el análisis anterior (efecto = 0.75) (tabla 4).

Tabla 4.

Análisis correlacional bivariado parcial. Asociación entre diferentes FE y TN, según el grado de severidad del deterioro, controlando el efecto de la covariable edad

FE/FAB	Variable de control	TN/NPI	SSDC			EA leve			EA moderada			EA moderada-grave		
			R	p	β	R	P	β	R	p	β	R	p	β
Comportamiento prehensor	Edad	Apatía				-.644	.007*	0.80						
Fluencia léxica	Edad	Desinhibición							-.579	.019*	0.76			
Go/No Go	Edad	Depresión	-.277	.034*	0.52									
Instrucciones conflictivas	Edad	Apatía	-.321	.013*	0.56									
		Irritabilidad							.565	.023*	0.75			

Nota. β = Beta, potencia estadística; EA = enfermedad de Alzheimer; FAB = frontal assessment battery; FE = función ejecutiva; NPI = neuropsiquiatic inventory; TN = trastorno neuropsiquiátrico; P = valor de significación estadística; R = valor del coeficiente; SSDC = sujetos sin deterioro cognitivo.

*significación estadística (p < .05).

Discusión

Ante la relación establecida entre las FE y los TN, los resultados han demostrado la inexistencia de una correlación entre las variables seleccionadas (puntuación total de la FAB y puntuación total del NPI) con independencia de los SSDC y del grado de severidad de la EA (leve, moderada y moderadamente grave). No obstante, la puntuación total del NPI aumentó significativamente con un mayor grado de severidad en la EA (Hashimoto et al., 2015).

Nuestros hallazgos indican de manera generalizada una relación negativa entre las FE, los TN y el grado de severidad demencial. Otros estudios (Gleichgerrcht et al., 2011; Swanberg et al., 2004) consideran que el tipo de relación existente entre la FE y los TN es negativa, es decir, una disminución en determinadas FE está vinculada con un incremento en determinados TN, como la apatía y la depresión (Nakaaki et al., 2008).

En los SSDC existe una relación negativa de intensidad leve entre las instrucciones conflictivas y la apatía, y entre tareas que valoran Go/No Go y depresión, con independencia del efecto de la edad.

En los pacientes con fase leve existe una asociación negativa entre semejanzas (ítem que valora razonamiento abstracto) e irritabilidad, y entre el comportamiento prehensor y la apatía, con independencia del efecto modulador de la edad. El comportamiento prehensor permite valorar la dependencia del contexto a estimular y supone un aspecto que guarda una estrecha relación con la apatía, puesto que es caracterizada por una disminución de la iniciativa, tanto en su esfera conductual, cognitiva o afectiva (Agüera-Ortiz et al., 2011). Estudios previos han determinado que tanto reflejos de liberación frontal como el comportamiento prehensor y la apatía, están relacionados con el grado de severidad demencial (De la Espriella et al., 2013). Se ha demostrado que los pacientes de EA con apatía tuvieron un peor desempeño en FE que los pacientes con EA sin apatía (Esposito et al., 2010). De hecho, en otros estudios el rendimiento ejecutivo permitió clasificar de manera precisa al 75 % de los pacientes con EA apáticos (Back-Madruga et al., 2002). En contraposición a nuestros resultados, investigadores afirman que la fluencia verbal está relacionada

con la aparición de la apatía incluso en las fases prodrómicas de la EA (Drijgers et al., 2011).

En la fase moderada de la EA, los resultados obtenidos muestran relaciones negativas entre el ítem Go/No Go (que mide control inhibitorio) con la euforia y la depresión, y las instrucciones conflictivas (sensibilidad hacia la inferencia) con delirios, euforia e irritabilidad.

La relación entre fluencia verbal y desinhibición no parece estar mediada por el efecto de la edad, interacción que ha sido confirmada por otros estudios como Senanarong et al. (2005), quienes mencionan que una disminución de ciertos parámetros ejecutivos como el razonamiento abstracto, están asociados con el aumento de comportamientos mediados a su vez por el lóbulo frontal (agitación, apatía y desinhibición). No obstante, se ha documentado en una muestra con EA, que el 95.7% de los casos tenían desinhibición, síntoma relacionado de manera predictiva con la memoria operativa y el control inhibitorio (Ball et al., 2010). Según Béreau (2018), una explicación teórica del comportamiento de la desinhibición estaría mediada por múltiples circuitos neuronales que conectan regiones fronto-subcorticales.

Además, en la fase moderada existe una relación positiva entre las instrucciones conflictivas y la irritabilidad, por lo que dicho TN se relaciona de manera negativa con el razonamiento abstracto y de manera positiva con la sensibilidad hacia la interferencia. Se ha reportado que la interferencia está asociada a TN como la ansiedad y depresión (Rouch et al., 2020). En otros estudios se han encontrado correlaciones positivas entre la sensibilidad a la interferencia y alucinaciones; secuencias motoras, desinhibición y trastornos de alimentación; fluencia verbal y trastornos de alimentación, y Go-No go y euforia (Sotomayor, 2007).

No solamente se ha reportado una relación negativa o positiva entre las FE y los TN, sino que determinados test de las FE (fluencia verbal semántica y fluencia fonética), pueden ser buenos predictores de dichos trastornos (García-Alberca et al., 2011).

En la fase moderadamente grave se han encontrado relaciones negativas entre la programación motora y la agitación, y entre la depresión con el control inhibitorio —aspecto asociado con la falta de control de pensamientos, conductas o respuestas automáticas relativas a una situación y que suele verse afectado en las fases de mayor severidad de la EA (Cañaset al., 2020; Moraine, 2014)—. De hecho, la depresión es uno de los TN que más se ha relacionado de manera directa con la FE en la EA (Nakaaki et al., 2008).

Algunos de los TN que también se intensifican en función de la gravedad de la demencia son la euforia, irritabilidad y la agitación, en los que solo se observan cambios en los pacientes con EA moderadamente grave, aspecto que concuerda con los datos obtenidos por otros autores que mencionan a los delirios como un trastorno afectado en fases avanzadas (López et al., 2003). De manera complementaria, existen TN con valor predictivo significativo en la aparición de FE, como son los cambios en la personalidad y en el comportamiento (Ball et al., 2008).

La EA de inicio precoz, la presencia del genotipo de la APOE4, la progresión neuropatológica y el mayor deterioro cognitivo asociado a la severidad de la demencia (Drijgers et al., 2011), así como la disrupción y presencia de atrofia en las redes de conectividad fronto-parietal y subcortical, pueden ser causas explicativas de la relación establecida entre la FE y los TN en la EA (Dickerson et al., 2011; Park et al., 2015; Peavy et al., 2013).

El conocimiento de este tipo de relaciones tiene numerosas implicaciones teóricas, por lo que sería interesante determinar si el tratamiento farmacológico para los TN podría influir en las FE, o el diseño de programas de estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de las FE, podría disminuir la frecuencia y gravedad de aparición de los TN. Además, dicha interacción estaría relacionada con el estado de severidad de la EA, de manera que el control y manejo cognitivo conductual de determinados TN (irritabilidad, euforia, desinhibición,

depresión y apatía) en fases leves, podrían minimizar la evolución demencial. De manera similar, aspectos ejecutivos como el control inhibitorio y la resistencia a la interferencia pueden constituir variables predictivas de la aparición de determinados TN en fases de mayor severidad. Se considera pertinente la implementación de estudios longitudinales con mayor tamaño muestral que permitan determinar con más sensibilidad y especificidad, los cambios ejecutivos y neuropsiquiátricos asociados a las fases de severidad de la EA, razón por la cual se considera tener en reserva los resultados obtenidos. Una de las limitaciones inherentes al estudio es que los datos no pueden ser generalizados a la población debido a el reducido tamaño muestral, ya que este cálculo no fue realizado *a priori* se considera que la potencia estadística del estudio es relativamente baja.

Conclusiones

Los resultados han mostrado que existe una relación negativa de intensidad moderada entre las FE y los TN, con independencia del grado de severidad de la EA. En SSDC, procesos relacionados con mecanismos de tipo atencional (tareas Go/No Go e instrucciones conflictivas) están asociados con la apatía y la depresión, con independencia de la edad.

El efecto de la edad no afecta a las relaciones entre comportamiento prehensor y apatía, fluencia léxica y desinhibición, tareas Go/No Go con depresión e instrucciones conflictivas con apatía e irritabilidad.

En fase leve, la irritabilidad se relaciona de manera negativa con el razonamiento abstracto, y en fase moderada de manera positiva con la sensibilidad hacia la interferencia.

En la fase moderada existe mayor número de asociaciones entre las diferentes FE y los TN, en comparación con el resto de las fases evolutivas de la EA.

En fase moderada, la euforia se relaciona tanto con la sensibilidad hacia la interferencia como con el control inhibitorio. Las instrucciones conflictivas son erigidas como el componente ejecutivo que presenta mayor asociación con los TN en la fase leve, y el control inhibitorio en las fases moderadas y graves de la enfermedad. En la fase moderadamente grave, la programación motora se relaciona de manera negativa con la agitación.

Referencias

- Agüera-Ortiz, L. F., Cruz-Orduna, I., Ramos-García, M. I., Valentí-Soler, M., Gil-Ruiz, N., Osorio-Suárez, R. M., Dobato, J., Olarzán-Rodríguez, J., León-Salas, B., & Martínez-Martin, P. (2011). Proceso de creación de la escala APADEM-NH para la medición de la apatía en pacientes con demencia institucionalizados. *Psicogeriatría*, 3(1), 29-36. https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0301/PSICO_0301_029_O_2611006_Aguera.pdf
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) (DSM-V)*. American Psychiatric Publishing.
- Back-Madruga, C., Boone, K. B., Briere, J., Cummings, J., McPherson, S., Fairbanks, L., & Thompson, E. (2002). Functional ability in executive variant Alzheimer's disease and typical Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 331-340. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.331.13846>
- Ball, S. L., Holland, A. J., Treppner, P., Watson, P. C., & Huppert, F. A. (2008). Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *British Journal of Clinical Psychology*, 47(1), 1-29. <https://doi.org/10.1348/014466507X230967>
- Ball, S. L., Holland, A. J., Watson, P. C., & Huppert, F. A. (2010). Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and

- executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: Potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(4), 320-336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01261.x>
- Béreau M. (2018). Hipersexualidad en trastornos neurológicos: Desde la disinhibición hasta la impulsividad. *Neurológico-Psiquiátrico Síndromes in Focus-Part I*, 41, 71-76. <https://doi.org/10.1159/000475693>
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(9), 2455-2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>
- Cañas, M., Perea, M. V., Ladera, V., & Pinillos, M. (2020). Inhibitory control and the resistance to interference with dementia of the Alzheimer type patients of different degree of severity. *Test: Engineering & Management*, 83, 25853-25863. <https://acortar.link/26gbjO>
- Cañas, M., Perea, M. V., & Ladera, V. (2022). Memoria de trabajo, control inhibitorio y flexibilidad cognitiva en pacientes con diferentes grados de severidad en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 14(2), 49-63. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/racc/article/view/30675>
- Cárdenas, M., & Arancibia, H. (2014). Potencia estadística y cálculo del tamaño del efecto en G*power: complementos a las pruebas de significación estadística y su aplicación en psicología. *Salud & Sociedad*, 5(2), 210-224. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4945415>
- Chen, T. F., Chen, Y. F., Cheng, T. W., Hua, M. S., Liu, H. M., & Chiu, M. J. (2009). Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3826-3836. <https://doi.org/10.1002/hbm.20810>
- Crawford, T. J., & Higham, S. (2016). Distinguishing between impairments of working memory and inhibitory control in cases of early dementia. *Neuropsychologia*, 81, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.007>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- De la Espriella, R. A., Hernández, J. F., & Espejo, L. M. (2013). Signos de liberación cortical en pacientes con esquizofrenia, trastornos depresivos, trastorno afectivo bipolar, demencia y enfermedad cerebrovascular. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 42(4), 311-319. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(13\)70027-1](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(13)70027-1)
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(1), 45-51. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.199505>
- Drijgers, R. L., Verhey, F. R., Leentjens, A. F., Kohler, S., & Aalten, P. (2011). Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: The role of executive functioning. *International Psychogeriatrics*, 23(8), 1327-1333. <https://doi.org/10.1017/S1041610211001037>
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>
- Esposito, F., Rochat, L., Van der Linden, A. C., Lekeu, F., Quittre, A., Charnallet, A., & Van der Linden, M. (2010). Apathy and executive dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(2), 131-137. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181c9c168>

- Finkel, S., Silva, J. C. E., Cohen, G., Miller, S., & Sartorius, N. (1997). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 8(23), 497-500. <https://doi.org/10.1017/S1041610297003943>
- García-Alberca, J. M., Lara, J. P., Berthier, M. L., Cruz, B., Barbancho, M. A., Green, C., & Gonzalez-Baron, S. (2011). Can impairment in memory, language and executive functions predict neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD)? Findings from a cross-sectional study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(3), 264-269. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.05.004>
- Gleichgerricht, E., Chade, A., Torralva, T., Roca, M., & Manes, F. (2011). Comparing the neuropsychiatric profile of patients with Alzheimer disease who present spared versus impaired executive functioning. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, Article 514059. <https://doi.org/10.1155/2011/514059>
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International of Neuropsychology Society*, 14(2), 266-278. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080302>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer Disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, Artículo 437. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Hashimoto, H., Monserratt, L., Nguyen, P., Feil, D., Harwood, D., Mandelkern, M. A., & Sultzer, D. L. (2006). Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(4), 521-528. <https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.521>
- Hassenstab, J., Monsell, S. E., Mock, C., Roe, C. M., Cairns, N. J., Morris, J. C., & Kukull, W. (2015). Neuropsychological markers of cognitive decline in persons with Alzheimer disease neuropathology. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 74(11), 1086-1092. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000254>
- Ikezaki, H., Hashimoto, M., Ishikawa, T., Fukuhara, R., Tanaka, H., Yuki, S., Kuribayashi, K., Hotta, M., Koyama, A., Ikeda, M., & Takebayashi, M. (2020). Relationship between executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms and impaired instrumental activities of daily living among patients with very mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(8), 877-887. <https://doi.org/10.1002/gps.5308>
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(10), 1233-1239. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1233>
- Larner, A. J. (2006). "Frontal variant Alzheimer's disease": A reappraisal. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(7), 705-708. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.07.001>
- Leh, S. E., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 70-85. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.88>
- Lezak, M. D. (2004). Executive functions and motor performance. En M. D. Lezak, D. B. Howieson & D. W. Loring (Eds.), *Neuropsychological assessment* (pp. 611-646). Oxford University Press.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., & Grupo ZARADEMP. (2002). *Examen cognoscitivo mini-mental*. TEA Ediciones.
- López, R., & López, J. A. (2010). Síntomas neuropsiquiátricos en residencias de ancianos. In G. Gregorio (Ed.), *Tratado de neuropsicogeriatría* (pp. 621-634). Ergon.

- López-Pousa, S., Llinás, J., Amiel, J., Vidal, C., & Vilalta. (1990). CAMDEX: una nueva entrevista psicogeriatrica. *Actas Luso-españolas Neurología y Psiquiatría*, 18(5), 290-295.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Sweet, R. A., Klunk, W., Kaufer, D. I., Saxton, J., Habeych, M. D., & DeKosky, S. T. (2003). Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 15(3), 346-353. <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.15.3.346>
- Lü, W., Duan, J., Zhang, W., Yang, W., & Yu, W. (2021). Relationship between neuropsychiatric symptoms and cognitive functions in patients with cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 21(5), 773-782. <https://doi.org/10.1111/psyg.12738>
- Moraine, P. (2014). *Las funciones ejecutivas del estudiante: mejorar la atención, la memoria, la organización y otras funciones para facilitar el aprendizaje*. Narcea Ediciones.
- Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., Shinagawa, Y., Hongo, J., Tatsumi, H., Hirono, N., Mimura, M., & Furukawa, T. A. (2008). Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(5), 964-975. <https://doi.org/10.1017/S1041610208007308>
- Navarro, E., Conde, M., & Villanueva, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11(72), 4306-4315. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.01.002>
- Olazarán, J., Agüera, L. F., & Muñoz, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 55(10), 598-608. <https://pavlov.psyciencia.com/2012/12/olazaran.pdf>
- Palmer, K., Lupo, F., Perri, R., Salamone, G., Fadda, L., Caltagirone, C., Mussicco, M., & Cravello, L. (2011). Predicting disease progression in Alzheimer's disease: The role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(1), 35-45. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-101836>
- Park, H. K., Choi, S. H., Park, S. A., Kim, H. J., Lee, Y., Han, S. H., Kim, E., Kim, B., Han, H., Moon, S., Yang, D., Park, K. W., Park, K. H., Yoon, B., Seo, S., Na, D., Na, H., & Lee, J. H. (2015). Cognitive profiles and neuropsychiatric symptoms in Korean early-onset Alzheimer's disease patients: A CREDOS study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 661-673. <https://doi.org/10.3233/JAD-141011>
- Peavy, G. M., Salmon, D. P., Edland, S. D., Tam, S., Hansen, L. A., Masliah, E., Galasko, D., & Hamilton, J. M. (2013). Neuropsychiatric features of frontal lobe dysfunction in autopsy-confirmed patients with lewy bodies and "pure" Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(6), 509-519. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.10.022>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., De León, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Robles Castiñeiras, A., Díaz Grávalos, G. J., Reinoso Hermida, S., López González, A., Vázquez Gil, C., & García Caballero, A. A. (2012). Prevalence of neuropsychiatric symptoms and associated factors in institutionalised dementia patients: A multicentre cross-sectional study. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 47(3), 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.002>
- Romero, A. P., & González Garrido, S. (2018). La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 33(6), 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.024>
- Rosado-Artalejo, C., Carnicero, J. A., Losa-Reyna, J., Castillo, C., Cobos-Antoranz, B., Alfaro-Acha, A., Rodríguez-Mañas, L., & García-García, F. J. (2017). Global performance of executive function is predictor of risk of frailty and disability in older adults. *The Journal of Nutrition*,

- Health & Aging*, 21(9), 980-987. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0895-2>
- Rouch, I., Padovan, C., Boublay, N., Pongan, E., Laurent, B., Trombert-Paviot, B., Krolak-Salmon, P., & Dorey, J. M. (2020). Association between executive function and the evolution of behavioral disorders in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(9), 1043-1050. <https://doi.org/10.1002/gps.5327>
- Senanarong, V., Cummings, J. L., Fairbanks, L., Mega, M., Masterman, D. M., O'Connor, S. M., & Strickland, T. L. (2004). Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(1-2), 14-20. <https://doi.org/10.1159/000074080>
- Serra, L., Perri, R., Cercignani, M., Spano, B., Fadda, L., Marra, C., Carlesimo, G., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2010). Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *Journal of Alzheimer's Disease*, 21(2), 627-639. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-100048>
- Sherwood, M. S., Kane, J. H., Weisend, M. P., & Parker, J. G. (2016). Enhanced control of dorsolateral prefrontal cortex neurophysiology with real-time functional magnetic resonance imaging (rt-fMRI) neurofeedback training and working memory practice. *Neuroimage*, 124, 214-223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.074>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>
- Sotomayor, P. A. (2007). Correlación entre la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos y de disfunción ejecutiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer: estudio exploratorio. *Persona*, 10, 125-159. <https://doi.org/10.26439/persona2007.n010.916>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C., Kaye, J., Montine, T., Park, D., Reiman, E., Rowe, C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carillo, M., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Stern, R. A., Andersen, S. L., & Gavett, B. E. (2011). Executive Functioning. En A. E. Budson & N. W. Kowall (Eds.), *The handbook of Alzheimer's disease and other dementias* (pp. 1-47). Blackwell Publishing Ltd.
- Sultzer, D. L., Brown, C. V., Mandelkern, M. A., Mahler, M. E., Méndez, M. F., Chen, S. T., & Cummings, J. L. (2003). Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 341-349. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.341>
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61(4), 556-560. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.556>
- Taylor, S. F., Stern, E. R., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: Recent findings and theoretical perspectives. *The Neuroscientist*, 13(2), 160-172. <https://doi.org/10.1177/1073858406298184>
- Talbot, K., Young, R. A., Jolly-Tornetta, C., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., & Wolf, B. A. (2000). A frontal variant of Alzheimer's disease exhibits decreased calcium-independent phospholipase A2 activity in the prefrontal cortex. *Neurochemistry International*, 37(1), 17-31. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00006-1](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00006-1)
- Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y., Sato, J., Mimura, M., & Furukawa, T. A. (2009). Neuropsychiatric

- symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: A two-year follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 63(3), 374-384. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01955.x>
- Tiel, C., Sudo, F. K., & Calmon, A. B. (2019). Neuropsychiatric symptoms and executive function impairments in Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of subcortical circuits. *Dementia & Neuropsychologia*, 13(3), 293-298. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-030005>
- Tschanz, J. T., Corcoran, C. D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R. C., Norton, M. C., Mielke, M., Piercy, K., Steinberg, M., Rabins, P., Leoutsakos, J.-M., Welsh-Bohmer, K., Breitner, J., & Lyketsos, C. G. (2011). Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: The Cache County Dementia Progression study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(6), 532-542. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181faec23>
- Van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: The case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurology*, 10(3), 280-288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70306-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70306-9)
- Vasconcelos, L. G., Jackowski, A. P., Oliveira, M. O., Ribeiro Flor, Y. M., Souza, A. A., Bueno, O. F., & Brucki, S. M. (2014). The thickness of posterior cortical areas is related to executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Clinics*, 69(1), 28-37. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(01\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(01)05)
- Vilalta-Franch, J., Lozano-Gallego, M., Hernández-Ferrándiz, M., Llinas-Regla, J., López-Pousa, S., & López, O. L. (1999). The Neuropsychiatric Inventory. Psychometric properties of its adaptation into Spanish. *Revista de Neurología*, 29(1), 15-19. <https://europepmc.org/article/med/10528303>
- Wang, Q., Chen, B., Zhong, X., Zhou, H., Zhang, M., Mai, N., Wu, Z., Chen, X., Yang, M., Zhang, S., Lin, G., Hummel, T., & Ning, Y. (2022). Neuropsychiatric symptoms mediated the relationship between odor identification and cognition in Alzheimer's Disease spectrum: A structural equation model analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, Article 732840. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.732840>
- Woodward, M. C., Rowe, C. C., Jones, G., Villemagne, V. L., & Varos, T. A. (2015). Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 233-242. <https://doi.org/10.3233/JAD-141110>

Recibido: mayo 14, 2021
Aprobado: septiembre 30, 2022