

Memoria de trabajo, control inhibitorio y flexibilidad cognitiva en pacientes con diferentes grados de severidad en la Enfermedad de Alzheimer

Agosto 2022, Vol. 14,
N°2, 49-63

revistas.unc.edu.ar/index.php/racc

Cañas Lucendo, Manuel*^a; Perea Bartolomé, María Victoria^b, Ladera Fernandez, Valentina^b

Artículo Original

Resumen

El objetivo del estudio consistió en investigar las Funciones Ejecutivas (FE) en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) en función del grado de severidad. Se estudiaron 50 pacientes con EA y 60 Sujetos sin deterioro cognitivo (SSDC) en un estudio no experimental- transversal con un muestreo no probabilístico. Los resultados demostraron que: la ejecución del test de dígitos que valora memoria de trabajo, no diferencia entre los pacientes con EA leve y los SSDC; el control inhibitorio, evaluado mediante el test de Stroop, permite diferenciar a los pacientes con EA en fase moderada y grave; y en la flexibilidad cognitiva, medida a través de diferentes variables, existen diferencias inconsistentes. Los pacientes con EA tienen mayor afectación en tareas que evalúan memoria de trabajo, control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva, con independencia del grado de severidad y de la edad, en comparación con SSDC.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, función ejecutiva, memoria de trabajo.

Abstract

Working memory, inhibitory control and cognitive flexibility in patients with different degrees of severity in Alzheimer's disease. The objective of the study was to investigate the Executive Functions (EF) in patients with Alzheimer's Disease (AD) according to the degree of severity. 50 patients with AD and 60 Subjects Without Cognitive Impairment (SWCI) were studied in a non-experimental-cross-sectional study with a non-probabilistic sampling. The results showed that: the execution of the digit test that assesses working memory does not differentiate between patients with mild AD and SWCI; inhibitory control, evaluated by the Stroop test, allows differentiating patients with AD in moderate and severe phase; and in cognitive flexibility, measured through different variables, there are inconsistent differences. Patients with AD are more affected in tasks that assess working memory, inhibitory control and cognitive flexibility, regardless of the degree of severity and age, compared with SWCI.

Keywords: Alzheimer disease, cognitive flexibility, executive function, inhibitory control, working memory.

Tabla de Contenido

Introducción	49
Método	51
Diseño	51
Participantes	51
Instrumentos	53
Procedimiento	54
Análisis de datos	54
Resultados	54
Discusión	50
Referencias	60

Recibido el 27 de octubre de 2020; Aceptado el 17 de febrero de 2021

Editaron este artículo: Josefina Rubiales, Paula Abate, Tamara Kobic y Natalia Mancini

Introducción

Las Funciones Ejecutivas (FE) constituyen una constelación de procesos cognitivos relacionados con la planificación de la conducta orientada hacia la consecución de un determinado objetivo. El principal substrato neuroanatómico que sustenta las FE es la corteza prefrontal (Leh, Petrides, & Strafella, 2010). Existen diferentes componentes que se consideran ejecutivos como

la memoria de trabajo, planificación y organización, inhibición y control del impulso, flexibilidad cognitiva, abstracción y toma de decisiones (Stern, Andersen, & Gavett, 2011). Existen diferentes modelos sobre la FE, unos de naturaleza unitaria, jerárquicos, otros que postulan la existencia de componentes independientes, y otros integrativos como el de Miyake y Friedman

^a Universidad Nacional de Chimborazo (UNACH), Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Psicología Clínica, Riobamba, Ecuador.

^b Universidad de Salamanca (USAL), Facultad de Psicología, Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento, Salamanca, España.

* Enviar correspondencia a: Cañas Lucendo, M. E-mail: mcanas@unach.edu.ec

Citar este artículo como: Cañas Lucendo, M., Perea Bartolomé, M. V., & Ladera Fernandez, 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

(2012), que postulan tres tipos de tareas o componentes que reflejan la unidad y diversidad conceptual de las FE (Figura 1).

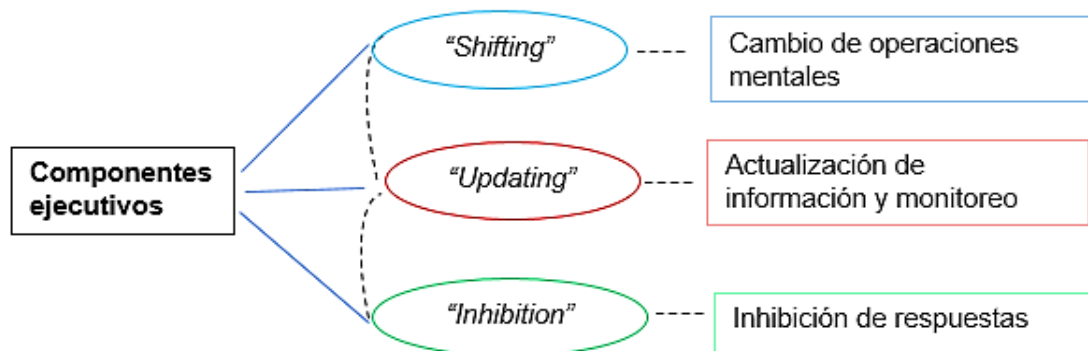


Figura 1. Componentes de las funciones ejecutivas según el modelo de Miyake y Friedman (2012).

Debido a su análisis factorial confirmatorio (Miyake et al., 2000) y al apoyo recibido por otros autores constituye uno de los modelos más utilizados para la evaluación neuropsicológica de los componentes ejecutivos (Tirapu, García, Ríos, & Ardila, 2011). Debido a la conceptualización de la FE como una estructura fraccionada, no existe una única prueba que permita explorarlo de manera integral y completa, por lo que se quiere de la utilización de múltiples pruebas como el Test de colores y palabras de Stroop, la prueba de la Torre de Hanoi, el Trail Making Test A y B, el Test de las tarjetas de clasificación de Wisconsin, etc. Debido a la dificultad de medición de la FE es necesario utilizar diferentes pruebas para cada componente y enfocarse en tests que tengan mayor validez ecológica y permitan detectar la capacidad del sujeto para comportarse en situaciones reales (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998).

El concepto de Memoria de Trabajo (MT) hace referencia a la capacidad que permite la actualización (*updating*) y manipulación de información durante un determinado intervalo de tiempo. Baddeley y Hitch (1994) plantean que "constituye un sistema de capacidad limitada enfocado a mantener de manera temporal, información necesaria para un amplio rango de actividades cognitivas complejas como la lectura, el cálculo, el razonamiento y la comprensión del lenguaje" (p. 87). El control inhibitorio (CI) se define como la capacidad de inhibir o controlar deliberadamente un comportamiento, un pensamiento o una respuesta automática según la situación (Moraine, 2014) y la flexibilidad cognitiva (FC) también conocida como *shifting*, se refiere a

la capacidad para cambiar entre diferentes conjuntos de tareas u operaciones mentales (Miyake & Friedman, 2012).

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa cortical, primaria caracterizada a nivel neuropatológico por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de beta amiloide, con un curso lentamente progresivo e irreversible y con la afectación de memoria episódica como síntoma cognitivo más común y temprano (Navarro Merino, Conde Sendin, & Villanueva Osorio, 2015). Sin embargo, diversos autores han afirmado que determinadas FE como la MT, la FC y CI están comprometidos en pacientes con EA (Baudic et al., 2006; Crawford & Higham, 2016; Vasconcelos et al., 2014).

La prevalencia de los síntomas ejecutivos en pacientes con EA puede estimarse desde el 37% hasta el 80% (Gleichgerrcht, Chade, Torralva, Roca, & Manes, 2011; Godefroy et al., 2014). Los pacientes con EA que presentan esta sintomatología tienen antecedentes de historia familiar previa (Leuba et al., 2009), aparición de inicio precoz (Van der Flier, Pijnenburg, Fox, & Scheltens, 2011), un patrón neuropatológico (Johnson, Head, Kim, Starr, & Cotman, 1999), neuroquímico (Talbot et al., 2000), genético (APOE4; Dickerson, Wolk, & Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2011), neuropsicológico y de neuroimagen (Woodward, Rowe, Jones, Villemagne, & Varos, 2015) distintivo, en comparación con el patrón típico de afectación observado en la EA de aparición típica (Fernández-Calvo, Ramos, & Menezes de Lucena, 2013).

Hasta hace poco no se consideraba el déficit ejecutivo como característico en la EA (Allain, Etcharry-Bouyx, & Verny, 2013), sin embargo, en los últimos años se ha confirmado la presencia de este tipo de alteraciones (Cañas, 2016; Guarino et al., 2018). Las alteraciones en la MT, FC y CI pueden observarse en las etapas preclínicas de la EA (Grober et al., 2008) y se han considerado como uno de los marcadores neuropsicológicos del declinamiento cognitivo observados en pacientes con cambios neuropatológicos que progresan a la EA (Hassenstab et al., 2015), por lo que su medición resulta de utilidad para realizar el diagnóstico clínico (McKhann et al., 2011), determinar la supervivencia de este tipo de pacientes (Zhou et al., 2010) y se ha constatado que los pacientes con EA con prominentes síntomas ejecutivos tienen una progresión más rápida de la gravedad de los síntomas (Dickerson et al., 2011). Existe discrepancia sobre la afectación de los componentes ejecutivos en función del grado de severidad de la EA. Por un lado, la MT es un componente afectado en la EA en fases moderadas y graves de la enfermedad (Mandel & Green, 2011) y por otro lado otros autores consideran que es más característica su alteración en las fases iniciales de la EA (Joubert et al., 2016). De manera similar, el CI suele comenzar a deteriorarse en las fases iniciales, en comparación con sujetos controles (Hutchison, Balota, & Duchek, 2010) y con respecto a la FC, existen hallazgos que afirman que supone una variable significativa para detectar la evolución del rendimiento ejecutivo en diferentes fases de la enfermedad, en comparación con sujetos con deterioro cognitivo leve (Belleville, Bherer, Lepage, Chertkow, & Gauthier, 2008). A pesar de estos hallazgos, es necesario determinar qué FE específicas (MT, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio) estarían más afectadas en pacientes con EA en función de diferentes grados de severidad (leve, moderado, moderadamente grave), en comparación con sujetos sin deterioro cognitivo (SSDC).

Método

Diseño

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

Participantes

Los criterios para formar parte del grupo con EA son los siguientes: diagnóstico clínico de demencia realizado por el neurólogo del Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias; cumplir con los criterios diagnósticos de demencia establecidos en el DSM-V (American Psychiatric Association, 2013); cumplir con los criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer probable establecidos por el NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011). Además, el diagnóstico se confirmó tras realizar el protocolo de valoración multidisciplinar (médica, psiquiátrica, neurológica, enfermera, neuropsicológica, fisioterapéutica, etc.) junto con las diferentes pruebas aportadas al historial clínico como analítica, tomografía computarizada, resonancia magnética, análisis del líquido cefalorraquídeo con presencia de proteína beta amiloide, análisis genético con presencia del gen de la apolipoproteína y valoración neuropsicológica con perfil de afectación típico en memoria, etc. Los pacientes no debían presentar más de 10 años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad. El neuropsicólogo del centro aplicó el Examen Cognoscitivo Mini Mental adaptación española (MMSE; Lobo, Saz, Marcos, & ZARADEMP, 2002) para obtener como punto de corte una puntuación igual o inferior a 24; el Examen Cognitivo de Cambridge adaptación española (CAMCOG; López-Pousa, Llinás, Amiel, Vidal, & Vilalta, 1990) para obtener una puntuación de corte = < de 69. El investigador principal aplicó el Test de alteración de memoria-T@M (Rami, Molinuevo, Sanchez-Valle, Bosch, & Villar, 2007) para determinar la presencia de alteración objetiva de memoria mediante la obtención de una puntuación igual o menor a 31 puntos. El diagnóstico del grado de severidad de la EA fue realizado por el neurólogo según la Escala de Deterioro Global (GDS; Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982); obtención de una puntuación de 3: severidad leve; 4: severidad moderada; 5: moderadamente grave; edad comprendida entre los 55- 90 años; tener como mínimo 5 años de escolarización; no presentar en su historia clínica alteraciones neurológicas ni psicopatológicas; no presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol y/o drogas.

Fueron excluidos de este grupo 27: 13 sujetos presentaban antecedentes neurológicos; seis sujetos tenían antecedentes de trastornos

psicopatológicos (depresión, ansiedad, etc.); seis sujetos con un nivel de escolarización inferior a cinco años; dos sujetos con historia de consumo de sustancias tóxicas.

Tras cumplir con los criterios de inclusión, la muestra final estuvo formada por 110 participantes, 83 mujeres (75.5 %) y 23 hombres (24.5 %). La edad media de los sujetos es de 74.93 ($DE = 8.97$), con un rango entre los 55-90 años de edad y mediana de 77 años de edad. Se

observa una muy ligera 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) de manera que no existen diferencias significativas entre ellos con $p > .05$ ($t_{(108)} = -0.34$; $p = .731$) (Tabla 1).

Tabla 1.

Características sociodemográficas de la muestra

Variable	Categoría	Muestra total (N = 110)	EA (N = 50)	SSDC (N = 60)	Estadístico	P
GÉNERO	Mujer	75.5% (83)	74.0% (37)	76.7% (46)	Chi ² = 0.11 $t = 5.71$	1.746 ^{NS} .000**
	Hombre	24.5% (27)	26% (13)	75.5% (83)		
EDAD		74.93 ± 8.98	79.64 ± 7.33	71.00 ± 8.35		
ESTADO CIVIL	Soltero	59.1% (65)	52.0% (26)	65.0% (39)	Chi ² = 5.59	.061 ^{NS}
	Casado	38.2% (42)	48.0% (24)	30.0% (18)		
	Viudo	77.3% (85)	76.0% (38)	78.3% (47)		
NIVEL EDUCATIVO	Estud. Primarios	77.3% (85)	76.0% (38)	78.3% (47)	Chi ² = 5.66	.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 DE ESCOLARIZACION		7.82 ± 3.35	7.92 ± 3.83	7.73 ± 2.91	$t = 0.29$.772 ^{NS}
PROFESIÓN	Ama de casa	35.5% (39)	36.0% (18)	35.0% (21)	Chi ² = 5.61	.231 ^{NS}
	Obrero	33.6% (37)	38.0% (19)	30.0% (18)		
	Empleado 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	Diestra	95.5% (105)	96.0% (48)	95.0% (57)	Chi ² = 0.20	.906 ^{NS}
	Zurda	2.7% (3)	2.0% (1)	3.3% (2)		
	Ambidiestra	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; N = muestra; P = p-value `sig ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$); SSDC = Sujetos sin deterioro cognitivo.

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 ($DE= 7.33$). 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 ($DE= 8.34$). Ambos grupos están equilibrados en cuanto a tamaño con $p > .05$ ($\chi^2_{(1)} = 0.91$; $p = .340$). No existen diferencias

estadísticamente significativas entre los diferentes 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 (Tabla 1).

Instrumentos

Batería de evaluación frontal (FAB; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000). Batería de screening para la valoración ejecutiva compuesta de diferentes ítems: semejanzas, fluencia lexical, series motoras, instrucciones conflictivas, control inhibitorio y autonomía medioambiental. La batería presenta una buena fiabilidad entre observadores ($k = .87$; $p < .001$), así como una adecuada consistencia interna ($\alpha = .78$) y permite discriminar entre pacientes con afectación ejecutiva y sujetos normales y pacientes con EA (89.1 %) (Dubois et al., 2000).

Subtest de Span de dígitos en orden directo e inverso (WAIS-III) (Wechsler, 1999). El subtest está formado por dos tareas: dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan) y dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado). Se aumenta progresivamente la longitud de la serie hasta que el sujeto cometa dos errores de manera consecutiva. En los dígitos en orden directo, un resultado de 5 o 6 elementos se considera normal, 4 o 3 apunta a la existencia de problemas de span en la MT. En los dígitos en orden inverso una puntuación de 2 es claramente deficitaria mientras que una amplitud de 3 es dudosa, por lo que el rango normal de ejecución es 6 ± 1 (Wechsler, 1999). La prueba de dígitos directos evalúa principalmente atención verbal y MT (Lezak, 2004) y la prueba de dígitos inversos evalúa control atencional, procesos verbales y MT (Larrabee & Kane, 1986).

Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, versión abreviada (W8CST-64; Kongs, Thompson, Iverson, & Heaton, 2000). El test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) es sensible a los daños en las regiones frontales (Lezak, 2004). Se considera una medida

de la FE en tanto que requiere de habilidad para desarrollar y mantener una estrategia adecuada para resolver un problema, mientras cambian las condiciones estímulares. Consiste en cuatro tarjetas estímulo, 64 tarjetas en la versión abreviada, que contienen figuras de varias formas (círculos, cruces, triángulos y estrellas), colores (amarillo, rojo, azul o verde), y números (1, 2, 3, 4). Al sujeto se le da la consigna de que debe emparejar cada tarjeta con una de las cuatro tarjetas estímulos, con cualquiera que él crea que se empareja. Únicamente se dice al sujeto si cada emparejamiento es correcto o incorrecto, y nunca se le dice cuál es el principio de clasificación. Una vez que consigue un determinado número consecutivo de emparejamientos correctos (diez ensayos), se modifica el criterio de clasificación sin avisarlo, lo que implica que tiene que utilizar el feedback del examinador para desarrollar una nueva estrategia de clasificación (Grant & Berg, 1948).

Trail Making Test (Army Individual Test Battery, 1944). El Trail Making Test es una medida de velocidad visuomotora, rastreo visual, atención, función motora, MT, velocidad de procesamiento y FE (Lezak, 2004). Está constituida por dos variantes (TMT A y TMT B), precedidas por ensayos de prueba para garantizar la comprensión de la instrucción y en ambas se registra tanto el tiempo de reacción como el número de errores. El TMT B está formada por trece números y trece letras que el sujeto debe unir de manera alternativa (1-A; 2-B; 3-C; 4-D). La ejecución de la prueba B se utiliza para medir atención alternante y funciones ejecutivas, concretamente flexibilidad cognitiva (Kortte, Horner, & Windham, 2002).

Stroop. Test de colores y palabras (Golden, 1994). Test utilizado para evaluar los procesos atencionales complejos como la capacidad de inhibición. La prueba consta de 3 láminas: la primera consiste en la lectura de nombres de colores escritos en tinta negra (primera prueba), denominación del color de impresión de unas letras (XXXX) (segunda prueba), y denominación del color de impresión de los nombres de los colores, obviando el contenido verbal (tercera parte), cuando nunca es congruente el contenido verbal con el color de la impresión. En cada condición se registran el número total de estímulos durante un intervalo temporal de 45 segundos, en los que si el sujeto comete un error

se le interrumpe y se le solicita de nuevo la ejecución del elemento en cuestión. La interferencia en la tercera condición o efecto stroop se basa en la premisa de que la lectura de palabras es una respuesta verbal automática que compite o interfiere con la lectura de colores, por lo que ante una situación de incongruencia se debe inhibir dicho procesamiento automático en disposición de favorecer la denominación del color. Una mayor puntuación en la tercera condición se traduce en una menor susceptibilidad a la interferencia (Golden, 1994).

Procedimiento

El presente trabajo es parte de lo estudiado en la tesis: *Disfunción ejecutiva en pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Relación con los trastornos neuroconductuales y las capacidades funcionales* (Cañas, 2016). El proyecto de investigación estuvo aprobado por el comité de ética del Departamento de Psicología básica, psicobiología y metodología de las ciencias del comportamiento de la Universidad de Salamanca y 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). El equipo multidisciplinar realizó una valoración integral de cada participante. El diagnóstico de la demencia y del grado de severidad fue realizado por un neurólogo. El neuropsicólogo del centro aplicó el MMSE y CAMCOG para determinar el grado del deterioro cognitivo y determinar si cumplía con dichos criterios de inclusión. Tras la obtención del consentimiento informado por parte de los pacientes y familiares, se seleccionaron a los pacientes con EA. Posteriormente se realizó una anamnesis con el objetivo de registrar la información biográfica y médica y seguidamente el investigador principal aplicó el T@M junto con el resto de las pruebas de evaluación ejecutiva, por lo que no existen diferencias inter evaluadores. Finalmente se utilizó el software IBM SPSS Statistics versión 22 (IBM Corp., 2013), para realizar el análisis estadístico.

Análisis de datos

Para el estudio estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistics versión 22 (IBM Corp., 2013), mediante el cual se han empleado una serie de técnicas y test estadísticos: test de Kolmogorov-Smirnov (KW) 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; Análisis de covarianza, para el control de un posible factor de distorsión cuantitativo de la variable edad.

Resultados

Rendimiento ejecutivo global

Puntuación total de la Batería de evaluación frontal (FAB). Al analizar el rendimiento ejecutivo global en función del grado de severidad se constata la existencia de las diferencias altamente significativas para $p < .001$ con, incluso, un tamaño del efecto fuerte (.766). Estas diferencias se confirman con la alternativa no-paramétrica de KW. Los test múltiples *a posteriori* indican que los casos con EA sean cual sea su nivel puntúan por debajo de los SSDC, así como que entre los tres grados de severidad también hay diferencias significativas ($f = 115.45$; $p < .001$) de manera que se puede comprobar que cuanto más elevado sea el grado de severidad, menor es la puntuación alcanzada en la variable (Tabla 2).

Control inhibitorio

Puntuación en la condición Palabra-Color (STROOP). Los sujetos con EA tienen una media (Tabla 3) que es significativamente menor ($t = -6.90$; $p < .001$) que las medias de los SSDC, con un tamaño del efecto elevado (.308). Analizando según el grado de severidad (Tabla 4) se siguen encontrado diferencias significativas ($f = 21.94$; $p < .001$) con un tamaño del efecto algo superior al ya indicado (.385). Los test *a posteriori* señalan que las medias de todos los casos con EA en cualquier nivel son inferiores ($p < .01$) a los SSDC; y además que los EA moderadamente grave tienen una media menor ($p < .01$) tanto con los EA leve como incluso con los EA moderada. Al controlar la edad (Tabla 5) se comprueba que esta no tiene efecto alguno ($p > .05$) y que por ello no modifica los resultados anteriores ($f = 19.56$; $p <$

.001) con un tamaño del efecto que sigue siendo elevado (.361).

Tabla 2.

Rendimientos ejecutivos en función del grado de severidad de la EA en comparación con SSDC

Variable	Grupo	Media (DE)	Anova de 1 factor	P	Análisis post hoc	Test KW	P2	Tamaño del efecto
FAB puntuación total	SSDC	16.23 (1.71)	115.45	.000**	Leve < SSDC **	75.60	.000**	.766
	Leve	12.00 (3.16)			Mod < SSDC **			
	Moderado	9.41 (2.17)			M-G < SSDC**			
	M-G	6.06 (1.88)			M-G < Mod < Leve **			

Nota. ** = Altamente significativo al 1% (P < .01); FAB = Frontal Assessment Battery; KW = Kruskal and Wallis; M-G = Moderadamente grave; P = p-value sig; SSDC = Sujetos sin deterioro cognitivo.

Puntuación en la condición Interferencia (STROOP). Se observa que ni al comparar las medias en dos grupos (Tabla 3) ni en los grupos según el grado de EA (Tabla 4), aparecen diferencias que se puedan considerar como significativas ($p > .05$). Al controlar la edad (Tabla 5) aunque se aprecia efecto ($p < .05$) de esta, no altera los resultados anteriores que mantienen su falta de significación ($p > .05$).

Flexibilidad cognitiva

Puntuación número total de aciertos (WCST-64). Se ha encontrado una diferencia altamente significativa ($t = -5.24$; $p < .001$) según la cual los casos EA puntúan menos que los SSDC (Tabla 3) con un tamaño del efecto moderado alto (.205). Incorporando el grado de severidad (Tabla 4) se mantiene la significación de las diferencias ($f = 9.12$; $p < .001$) así como el tamaño del efecto (.207). Los test de pares indican que sujetos SSDC puntúan por encima ($p < .001$) de todos los grupos con EA independientemente de su nivel de gravedad, sin que entre los niveles existan diferencias. El control de la edad (Tabla 5) mediante Ancova revela un efecto significativo de la misma ($p < .01$) sobre esta variable que tiene alguna consecuencia en el anterior análisis puesto que cuando se le elimina este efecto, la diferencia anterior reduce tanto su significación ($f = 3.70$; $p < .05$) como el tamaño de su efecto, bajo (.096).

Puntuación número total de errores (WCST-64). Se ha encontrado (Tabla 3) que los casos con EA presentan una media significativamente mayor ($t = 4.99$; $p < .001$) que los sujetos SSDC con un tamaño del efecto

moderado (.189). En la comparación de los casos por el grado de severidad (Tabla 4) se mantiene la significación de las diferencias ($f = 8.25$; $p < .001$) con un tamaño casi idéntico (.191). En los contrastes múltiples por pares, los SSDC tienen siempre una media menor ($p < .05$ y $p < .01$) con respecto a los casos EA de cualquier nivel. Entre los grupos, no existen diferencias significativas ($p > .05$). El control de la edad (Tabla 5) muestra de nuevo un efecto significativo ($p < .01$) que sí tiene consecuencias, dado que su control, reduce tanto la significación ($f = 3.29$; $p < .05$) como el tamaño de su efecto, con tendencia a ser bajo (.087).

Puntuación número de respuestas perseverativas (WCST-64). Los casos EA tienen una media superior a los sujetos SSDC (Tabla 3) diferencia que alcanza significación estadística ($t = 3.24$; $p < .01$) con un tamaño del efecto moderado bajo (.098). Incluyendo el grado de severidad del deterioro (Tabla 4) se mantiene la significación ($f = 4.16$; $p < .01$) y la magnitud del tamaño del efecto (.106). Los test de pares indican que solamente habría un par significativo ($p < .05$) según el cual solo los EA moderados-graves tiene una media superior a los sujetos SSDC. Sin embargo, los resultados del Ancova para el control de la edad indican que esta tiene un efecto significativo ($p < .05$) (Tabla 5) que ejerce una clara distorsión sobre los resultados anteriores, puesto que, al eliminarlo, las diferencias antes comentadas pierden su significación ($p > .05$) por lo que en realidad no habrá diferencias entre los casos SSDC y los EA.

Tabla 3.

Test de diferencia entre 2 medias. Componentes ejecutivos en función del grupo

Variable	Grupo	Media (DE)	T de Student	P	Test Mann-W	P2	Tamaño del efecto (Beta)
STROOP – Palabra color	EA	24.65 (7.40)	- 6.9	.000**	6.26	.003**	.308
	SSDC	34.28 (7.12)					
STROOP – Interferencia	EA	2.33 (6.70)	1.19	.235 ^{NS}	0.98	.328 ^{NS}	--
	SSDC	0.67 (7.61)					
Núm. aciertos WCST-64	EA	29.20 (8.81)	- 5.24	.000**	4.76	.000**	.205
	SSDC	37.41 (7.54)					
Núm. errores WCST-64	EA	34.84 (9.48)	4.99	.000**	4.51	.000**	.189
	SSDC	26.78 (7.36)					
Resp. Perseverativas WCST-64	EA	25.84 (14.42)	3.24	.002**	2.93	.003**	.098
	SSDC	17.93 (9.73)					
Núm. errores TMT B	EA	4.30 (1.97)	8.58	.000**	6.81	.000**	.440
	SSDC	1.50 (1.20)					
Dígitos Directo WAIS III	EA	5.12 (1.27)	- 6.02	.000**	5.35	.000**	.252
	SSDC	6.77 (1.54)					
Dígitos Inverso WAIS III	EA	2.82 (1.10)	- 4.17	.000**	4.26	.000**	.165
	SSDC	3.93 (1.38)					
Dígitos Total WAIS III	EA	7.94 (1.94)	- 6.59	.000**	5.70	.003**	.286
	SSDC	10.70 (2.37)					
Núm. Fallos WCST-64	EA	1.00 (1.17)	1.92	.059 ^{NS}	1.23	.218 ^{NS}	--
	SSDC	0.63 (0.71)					

Nota. NS = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$). EA = Enfermedad de Alzheimer; SSDC = Sujetos sin deterioro cognitivo.

Puntuación número de errores en el TMT B.

Los casos con EA tienen una media (Tabla 3) significativamente superior ($t = 8.58$; $p < .001$) que los SSDC, con un tamaño del efecto muy grande (.440). Al detallar el contraste con el grado de severidad (Tabla 4) se mantiene la significación ($f = 44.53$; $p < .001$) incrementándose el tamaño del efecto de forma notable (.565). Los test post-hoc indican que todos los casos con EA sean cual sea su grado tienen una media superior ($p < .01$) a los sujetos SSDC y también los EA moderada y moderada-grave ($p < .01$) a los EA leve. El control de la edad (Tabla 5) indica que esta no tiene efecto ($p > .05$) y no altera la significación anterior ($f = 68.37$; $p < .001$ y tamaño del efecto muy grande: .503).

Memoria de trabajo

Puntuación número total de dígitos en orden directo (WAIS-III).

Los sujetos con EA puntúan menos que los SSDC de forma significativa ($t = -6.02$; $p < .001$) con un tamaño del efecto moderado (.252) (Tabla 3). Según el grado de severidad (Tabla 4) se mantiene la significación ($f = 14.53$; $p < .001$) y el tamaño del efecto, aunque algo mayor (.291). En los contrastes por pares, se comprueba que todas las diferencias significativas ($p < .01$) se dan entre los sujetos SSDC con la media más elevada y los sujetos con EA sea cual sea su severidad, mientras que entre ellos no hay significación ($p > .05$). El Ancova (Tabla 5) revela un efecto significativo de la edad ($p < .05$), aunque las diferencias se mantienen tanto en su significación ($f = 17.26$; $p < .001$) como en el tamaño de su efecto, aunque este se reduzca algo (.206).

Tabla 4.

Test de diferencia entre 2 medias. Componentes ejecutivos en función del grado de severidad de la EA

Variable	Grupo	Media (DE)	T de Student	P	Test Mann-W	P2	Tamaño del efecto (Beta)
STROOP – Palabra color	SSDC	34.28 (7.12)	21.94	.000**	49.38	.000**	.385
	Leve	29.12 (5.66)					
	Moderado	24.12 (9.39)					
	M-G	20.44 (3.29)					
STROOP – Interferencia	SSDC	0.67 (7.61)	0.61	.610 NS	2.63	.542 NS	--
	Leve	1.70 (7.73)					
	Moderado	2.05 (8.24)					
	M-G	3.29 (3.30)					
Núm. aciertos WCST-64	SSDC	37.42 (7.54)	9.12	.000**	22.92	.000**	.207
	Leve	28.53 (9.72)					
	Moderado	30.06 (9.43)					
	M-G	29.06 (7.57)					
Núm. errores WCST-64	SSDC	26.78 (7.36)	8.25	.000**	20.98	.000**	.191
	Leve	35.47 (9.72)					
	Moderado	34.06 (11.35)					
	M-G	34.94 (5.57)					
Resp. Perseverativas WCST-64	SSDC	17.93 (9.73)	4.16	.008**	8.95	.030*	.106
	Leve	26.12 (14.28)					
	Moderado	23.56 (12.59)					
	M-G	27.81 (16.73)					
Núm. errores TMT B	SSDC	1.50 (1.20)	44.53	.000**	55.88	.000**	.565
	Leve	2.82 (1.59)					
	Moderado	5.00 (1.58)					
	M-G	5.30 (1.80)					
Dígitos Directo WAIS III	SSDC	6.77 (1.54)	14.53	.000**	3.27	.000**	.291
	Leve	6.77 (1.37)					
	Moderado	5.29 (0.92)					
	M-G	4.44 (1.26)					
Dígitos Inverso WAIS III	SSDC	3.93 (1.38)	9.35	.000**	23.09	.000**	.209
	Leve	3.29 (1.21)					
	Moderado	2.88 (0.86)					
	M-G	2.25(1.00)					
Dígitos Total WAIS III	SSDC	10.70 (2.37)	18.46	.000**	37.68	.000**	.343
	Leve	8.88 (1.90)					
	Moderado	8.18 (1.33)					
	M-G	6.69 (1.95)					
Núm. Fallos WCST-64	SSDC	0.63 (0.71)	1.51	.215 NS	3.31	.346 NS	--
	Leve	1.00 (1.22)					
	Moderado	0.88 (1.31)					
	M-G	1.12 (1.02)					

Nota. NS = NO significativo (P >.05) * = Significativo al 5% (P < .05) ** = Altamente significativo al 1% (P < .01). SSDC = Sujetos sin deterioro cognitivo.

Tabla 5.

Análisis de Covarianza. Componentes ejecutivos en función de la severidad, controlando el efecto de la edad

Variable	Factor	ECM	F	P	Beta parcial
STROOP- Palabra-color	Severidad	935.17	19.56	.000**	.361
	Edad	19.91	0.42	.520 ^{NS}	--
STROOP – interferencia	Severidad	11.41	0.22	.880 ^{NS}	--
	Edad	261.79	5.14	.025*	.047
Núm. aciertos WCST-64	Severidad	231.74	3.70	.014*	.096
	Edad	541.24	8.64	.004**	.077
Núm. errores WCST-64	Severidad	220.09	3.29	.024**	.087
	Edad	531.76	7.94	.006**	.071
Resp. Perseverativas WCST-64	Severidad	210.86	1.51	.217 ^{NS}	--
	Edad	888.15	6.35	.013*	.058
Núm. errores TMT B	Severidad	68.37	34.44	.000**	.503
	Edad	1.74	0.88	.351 ^{NS}	--
Dígitos Directo WAIS III	Severidad	17.26	9.08	.000**	.206
	Edad	8.75	4.51	.034*	.042
Dígitos Inverso WAIS III	Severidad	9.40	6.23	.001**	.151
	Edad	2.44	2.44	.122 ^{NS}	--
Total Dígitos WAIS III	Severidad	51.90	12.04	.000**	.256
	Edad	23.77	5.52	.021*	.050
Núm. Fallos WCST-64	Severidad	2.03	2.27	.085 ^{NS}	--
	Edad	2.10	2.35	.129 ^{NS}	--

Nota. NS = NO significativo ($P > .05$) * = Significativo al 5% ($P < .05$) ** = Altamente significativo al 1% ($P < .01$)

Puntuación número total de dígitos en orden inverso (WAIS-III). Surge una diferencia altamente significativa entre los grupos ($t = -4.17$; $p < .001$) por la cual los casos con EA tienen puntuaciones inferiores que los SSDC (Tabla 3) con un tamaño del efecto moderado (.165). Analizando según el nivel de severidad (Tabla 4) se mantiene la significación ($f = 9.35$; $p < .001$) con un tamaño del efecto algo superior (.209). Los test a posteriori indican que solo los casos con EA moderado y moderadamente grave tienen una media menor que los SSDC. Al controlar la influencia de la edad (Tabla 5) esta no ejerce significación ($p > .05$) por lo que no modifica apenas el análisis anterior ($f = 6.23$; $p < .001$; tamaño del efecto moderado: .151).

Puntuación número total de dígitos (WAIS-III). Se observan diferencias significativas, de forma que los casos EA tienen una media menor que los participantes del grupo de comparación (Tabla 3) siendo la diferencia altamente

significativa ($t = -6.59$; $p < .001$) con un tamaño del efecto moderado alto (.286). Separando los casos por su grado de severidad (Tabla 4) se mantiene la significación ($f = 18.46$; $p < .001$) y se incrementa el efecto hasta un nivel casi elevado (.343). Los test múltiples entre pares indican que todos los casos EA sea cual sea su grado puntúan por debajo ($p < .01$) que los sujetos SSDC y además que los EA moderadamente grave también puntúan menos que los EA leve ($p < .05$). En el análisis destinado a controlar la edad (Tabla 5), aunque esta tiene un efecto significativo ($p < .05$) con la variable medida, este efecto no altera los resultados anteriores que se mantienen similares ($f = 51.90$; $p < .001$) aunque reduce el tamaño del efecto hasta un nivel moderado (.256).

Puntuación Número de fallos para mantener la actitud del WCST-64. No existen diferencias significativas ($p > .05$) entre los grupos, ni efecto alguno (Tablas 3, 4 y 5).

Discusión

Los resultados ponen de manifiesto que los pacientes con EA tienen problemas ejecutivos en comparación con los sujetos con envejecimiento normal y varían en función del grado de severidad, de forma que a mayor grado de severidad se produce una mayor afectación ejecutiva (Baudic et al., 2006; Collete, Van der Linden, & Salmon, 1999). Se ha demostrado que los pacientes con EA moderadamente grave presentan rendimientos por debajo en tareas de control inhibitorio, MT y flexibilidad cognitiva en comparación con los SSDC y con los que presentan EA leve y moderada. En los procesos de control de la inhibición autores previos mencionan que supone uno de los factores ejecutivos más afectados en la EA (Collete et al., 1999). Otras investigaciones que han utilizado el test de Stroop revelan que estos pacientes presentan mayor tiempo de reacción y mayor comisión de errores debido a los problemas de inhibición en su ejecución (Belanger, Belleville, & Gauthier, 2010; Vasconcelos et al., 2014).

Estudios recientes confirman nuestros hallazgos, es decir, que el control inhibitorio afecta en mayor medida a los pacientes con EA severa y moderada, en comparación con los que tienen EA leve y SSDC, efecto no relacionado con la variable edad (Cañas, Perea, & Ladera, 2020). Por este motivo, una de las implicaciones del estudio actual apunta a que la ejecución del test de Stroop podría relacionarse con la evolución de la severidad de la EA, hipótesis que ya ha sido postulada en la conversión de sujetos sanos a EA (Balota et al., 2010). Los correlatos anatómicos demuestran que la ejecución deficiente del test de Stroop en pacientes con EA se relaciona con la implicación de estructuras del lóbulo temporal superior, parietal inferior y frontales mediales (Bondi et al., 2002).

Con respecto a la MT, los pacientes con EA presentan diferencias significativas tanto en tareas de dígitos en orden directo como inverso, pero la diferencia estriba en que en las tareas de orden inverso existe una relación de mayor significación en función del grado de severidad, resultados que han sido corroborados por otros estudios que han afirmado que los sujetos con EA cometen mayor número de errores de intromisión y reproducen menor número de elementos (Benjamin, Cifelli, Garrard, Caine, & Jones, 2015; Crawford &

Higham, 2016; Vasconcelos et al., 2014). De manera similar, en tareas de recuerdo alfabético, se evidencia que los pacientes con EA tienen mayores problemas en la ejecución de la tarea en orden inverso, lo que indica un mayor compromiso en la MT (Belleville, Chertkow, & Gauthier, 2007). Nuestros hallazgos sugieren que no existen diferencias consistentes entre los pacientes con EA leve y los SSDC. Joubert et al. (2016), afirman que la afectación de la MT es más característica en las fases iniciales de la enfermedad y que su alteración no diferencia de forma significativa entre la EA de inicio precoz y la EA de inicio tardío, aspecto que podría estar relacionado con la edad.

Con respecto a la flexibilidad cognitiva, los resultados demuestran en general que los pacientes con EA, con independencia del grado de severidad y del subítem seleccionado, presentan rendimientos inferiores que los SSDC. No obstante, existe cierta controversia en algunas variables como los aciertos y errores del WCST-64, en las que se constata que no hay diferencia entre los pacientes con EA. No obstante, en paradigmas que requieren el cambio flexible entre tareas conceptuales y espaciales se ha demostrado que los pacientes con EA tardan más tiempo y cometen mayor número de errores que el grupo control (Belleville et al., 2008). Estos datos también han sido confirmados en la ejecución de la parte B del Trail Making Test (Baudic et al., 2006) y nuestros datos indican que existen diferencias entre los pacientes con EA moderadamente grave, moderada y leve, por lo que dicho test puede ser un marcador más fiable para la valoración de la flexibilidad cognitiva (Kortte et al., 2002). En la variable de respuestas perseverativas del WCST 64, solo existen diferencias entre los pacientes con EA moderadamente grave en comparación con los SSDC, aspecto que podría indicar que la conducta perseverativa tiende a exacerbarse en las fases de mayor evolución. Estudios previos que han utilizado el test de las tarjetas de clasificación de Wisconsin afirman que los pacientes con EA de mayor severidad cometen mayor número de errores perseverativos en la categoría de clasificación incorrecta (Chen et al., 2009). Según un estudio reciente que utilizaba la tarea numérica plusminus se constató que los pacientes con EA que tienen menor flexibilidad cognitiva producen un mayor número de errores y similitudes entre el

pensamiento del pasado y del futuro, lo que dificulta la combinación entre la memoria episódica y la flexibilidad cognitiva, procesos mediatizados por estructuras hipocampales y del lóbulo frontal (El Haj, Antoine, & Kapogiannis, 2015).

Se puede concluir, por tanto, que el rendimiento obtenido en las pruebas que valoran MT, control inhibitorio y flexibilidad cognitiva es menor en sujetos con EA, en comparación con los SSDC. Los pacientes con mayor grado de severidad de la EA presentan mayor alteración ejecutiva tanto en los test de Stroop, WCST-64, TMT B y dígitos en orden directo e inverso, con independencia de la edad. La MT evaluada mediante el test de dígitos en orden directo e inverso, se encuentra afectada en pacientes con EA en fase leve, moderada y moderadamente grave, aunque no existen diferencias entre los pacientes con EA leve y los SSDC, por lo que no se consideran indicadores fiables para el diagnóstico de la EA. El control inhibitorio, evaluado mediante la puntuación en la condición palabra-color del test de Stroop, permite diferenciar a los pacientes con EA en fase moderada y grave en contraste con los que se encuentran en estadio leve y en los SSDC, por lo que su medición puede ser de utilidad para la detección del grado de evolución demencial. Con respecto a la flexibilidad cognitiva, medida a través de diferentes variables del WCST-64 (número de aciertos, errores, respuestas perseverativas) y errores del TMT B, existen diferencias inconsistentes entre los diferentes grados de severidad, a excepción de las encontradas entre los pacientes con EA leve y moderado y entre los moderadamente graves con los SSDC.

Se plantean como posibles investigaciones futuras la realización de estudios longitudinales para determinar la evolución de los componentes ejecutivos más afectados tanto en SSDC como en la EA. Asimismo, se ha demostrado que los componentes ejecutivos están relacionados con el estado de severidad de la EA, por lo que una intervención farmacológica temprana podría ser eficaz para frenar la evolución de dicha sintomatología junto con el cuadro demencial. Sin lugar a duda, el control de los componentes ejecutivos por parte del equipo sanitario podría modular el curso y evolución de la demencia y repercutir de forma significativa sobre los

trastornos neuropsiquiátricos, las actividades funcionales de la vida diaria y por ende en la calidad de vida del paciente, aspecto que puede estar relacionado con la disfunción ejecutiva (Cañas, 2016). De manera prospectiva, se pretende ampliar la investigación mediante estudios que realicen un análisis cualitativo de los principales errores obtenidos en las pruebas de evaluación y permitan discernir si estos pueden estar vinculados con aspectos ecológicos como la autonomía e independencia funcional. En este trabajo no se han incorporado dichas variables porque se ha partido de una metodología de naturaleza cuantitativa y su inclusión sería objeto de análisis de otras investigaciones dedicadas a tal efecto.

Al respecto, se considera fundamental el análisis exhaustivo de los componentes ejecutivos más frecuentes en sujetos con EA, para determinar cuáles son las características diferenciales en las alteraciones en el control inhibitorio, MT y flexibilidad cognitiva en comparación con otras entidades clínicas. Además, se considera pertinente el diseño de programas de entrenamiento del control inhibitorio, MT y flexibilidad cognitiva en función de los diferentes grados de severidad en fase leve con el objetivo de disminuir la evolución progresiva.

Se considera pertinente la inclusión de baterías de evaluación ejecutiva que sean aplicadas por médicos de atención primaria de los centros de atención sanitaria a sujetos con envejecimiento normal a partir de los 65 años para realizar un diagnóstico precoz.

Referencias

- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Revue Neurologique*, 169(10), 695-708. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.020.
- American Psychiatric Association (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5ª ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Army Individual Test Battery. (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485-493. doi: 10.1037/0894-4105.8.4.485.
- Balota, D. A., Tse, C. S., Hutchison, K. A., Spieler, D. H., Duchek, J. M., & Morris, J. C. (2010). Predicting

- conversion to dementia of the Alzheimer's type in a healthy control sample: the power of errors in Stroop color naming. *Psychology and Aging*, 25(1), 208-218. doi: 10.1037/a0017474.
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21. doi: 10.1016/j.acn.2005.07.002.
- Belanger, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48(2), 581-590. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.021.
- Belleville, S., Bherer, L., Lepage, E., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2008). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 46(8), 2225-2233. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.012.
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458-469. doi: 10.1037/0894-4105.21.4.458.
- Benjamin, M. J., Cifelli, A., Garrard, P., Caine, D., & Jones, F. W. (2015). The role of working memory and verbal fluency in autobiographical memory in early Alzheimer's disease and matched controls. *Neuropsychologia*, 78, 115-21. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.006.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersohn-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., & Salmon, D. P. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(3), 335-343. doi: 10.1037/0894-4105.16.3.335.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal International of Neuropsychological Society*, 4(6), 447-458. doi: 10.1017/s1355617798466037.
- Cañas, M. (2016). *Disfunción ejecutiva en pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Relación con los trastornos neuroconductuales y las capacidades funcionales*. (Tesis doctoral). Recuperada de: https://www.gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/132905/DPBPMCC_Ca%c3%b1asLucendoM_Disfunci%c3%b3nejecutiva.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Cañas, M., Perea, M. V., & Ladera, V. (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.
- 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. doi: 10.1002/hbm.20810.
- Collete, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35(1), 57-72. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70785-8.
- Crawford, T. J., & Higham, S. (2016). Distinguishing between impairments of working memory and Inhibitory control in cases of early dementia. *Neuropsychologia*, 81, 61-67. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.007.
- Dickerson, B. C., Wolk, D. A., & Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging (2011). Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(1), 45-51. doi: 10.1136/jnnp.2009.199505.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621.
- El Haj, M., Antoine, P., & Kapogiannis, D. (2015). Flexibility decline contributes to similarity of past and future thinking in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 25(11), 1447-55. doi: 10.1002/hipo.22465.
- Fernández-Calvo, B., Ramos, F., & Menezes de Lucena, V. (2013). Frontal variant of Alzheimer's disease and typical Alzheimer's disease: A comparative study. *Anales de Psicología*, 29(1), 293-300. doi: 10.6018/analesps.29.1.138231.
- Gleichgerricht, E., Chade, A., Torralva, T., Roca, M., & Manes, F. (2011). Comparing the Neuropsychiatric Profile of Patients with Alzheimer Disease Who Present Sparing versus Impaired Executive Functioning. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2011, 514059. doi: 10.1155/2011/514059.
- Godefroy, O., Martinaud, O., Verny, M., Mosca, C., Lenoir, H., Bretault, E., & Roussel, M. (2014). The dysexecutive syndrome of Alzheimer's disease: the GREFEX study. *Journal of Alzheimers Disease*, 42(4), 1203-1208. doi: 10.3233/jad-140585.
- Golden, C. J. (1994). *STROOP. Test de Colores y Palabras. Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411. doi: 10.1037/h0059831.

- 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 International of Neuropsychology Society*, 14(2), 266-278. doi: 10.1017/s1355617708080302.
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2018). Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 437. doi: 10.3389/fnagi.2018.00437.
- 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 and Experimental Neurology*, 74(11), 1086-1092. doi: 10.1097/NEN.0000000000000254.
- Hutchison, K. A., Balota, D. A., & Duchek, J. M. (2010). The Utility of Stroop Task Switching as a Marker for Early Stage Alzheimer's Disease. *Psychology and Aging*, 25(3), 545-559. doi: 10.1037/a0018498.
- IBM Corp. (2013). *IBM SPSS Statistics for Windows, 22.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
- 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. doi: 10.1001/archneur.56.10.1233
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L., ... Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-32. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.014
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2000). *WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test-64 Card version. Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set?. *Applied Neuropsychology*, 9(2), 106-109. doi: 10.1207/S15324826AN0902_5
- Larrabee, G. J., & Kane, R. L. (1986). Reversed digit repetition involves visual and verbal processes. *International Journal of Neuroscience*, 30(1-2), 11-15. doi: 10.3109/00207458608985649.
- 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. doi: 10.1038/npp.2009.88.
- Leuba, G., Vernay, A., Zimmermann, V., Saini, K., Kraftsik, R. & Savioz, A. (2009). Differential damage in the frontal cortex with aging, sporadic and familial Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 80(4-5), 196-202. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.06.009.
- 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). New York: Oxford University Press.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., & ZARADEMP (2002). *Examen Cognoscitivo Mini-Mental*. Madrid: TEA.
- López-Pousa, S., Llinás, J., Amiel, J., Vidal, C., & Vilalta, J. (1990). CAMDEX: una nueva entrevista psicogerítrica. *Actas Luso-españolas Neurología, Psiquiatría y ciencias afines*, 18(5), 290-295.
- Mandell, A. M., & Green, R. C. (2011). Alzheimer's Disease. En A. E. Budson, & N. W. Kowall (Eds.), *The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias* (pp. 1-90). Oxford: Blackwell. doi: 10.1002/9781444344110.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., ... 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. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14. doi: 10.1177/0963721411429458.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734.
- Moraine, P. (2014). *Las funciones ejecutivas del estudiante: mejorar la atención, la memoria, la organización y otras funciones para facilitar el aprendizaje*. Madrid: Narcea.
- Navarro Merino, E., Conde Sendin, M., & Villanueva Osorio, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 11(72), 4306-4315. doi: 10.1016/j.med.2015.01.002.
- Rami, L., Molinuevo, J. L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(4), 294-304. doi: 10.1002/gps.1672.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136.
- 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). Oxford: Blackwell Publishing.
- 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. doi: 10.1016/s0197-0186(00)00006-1.
- Tirapu, J., García, A., Ríos, M., & Ardila, A. (2011). *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. Barcelona: Viguera Ediciones.
- 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 $\epsilon 4$ allele. *Lancet Neurology*, 10(3), 280-288. doi: 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. doi: 10.6061/clinics/2014(01)05.
- Wechsler, D. (1999). *WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III*. Manual Técnico. Madrid: TEA.
- 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 Alzheimers Disease*, 44(1), 233-242. doi: 10.3233/JAD-141110.
- Zhou, B., Zhao, Q., Teramukai, S., Ding, D., Guo, Q., Fukushima, M., & Hong, Z. (2010). Executive function predicts survival in Alzheimer disease: a study in Shanghai. *Journal of Alzheimers Disease*, 22(2), 673-682. doi: 10.3233/JAD-2010-100318.