

**ALTERACIONES DE LA MEMORIA EPISÓDICA VERBAL EN FASES PREVIAS DE
LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR PRECOZ**

SARA JULIETA ROMERO VANEGAS



**UNIVERSIDAD PONTIFICIA BOLIVARIANA
ESCUELA DE CIENCIAS SOCIALES
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
BUCARAMANGA**

2010

ALTERACIONES DE LA MEMORIA EPISÓDICA VERBAL EN FASES PREVIAS DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR PRECOZ

Presentado por:

SARA JULIETA ROMERO VANEGAS

Asesores teóricos:

CLAUDIA MARCELA VALENCIA MARÍN

Psicóloga, Universidad de Antioquia.

Grupo de Neurociencias de Antioquia

Grupo de Investigación en Psicología Cognitiva

FRANCISCO LOPERA RESTREPO, MD.

Neurólogo, Universidad de Antioquia.

Coordinador del Grupo de Neurociencias de Antioquia

Asesor estadístico:

DANIEL CAMILO AGUIRRE

Estadístico- Magíster Epidemiología

Proyecto de Grado para optar el título de Psicóloga

Universidad Pontificia Bolivariana

Escuela de Ciencias Sociales

Facultad de Psicología

Floridablanca

2010

Nota de Aceptación _____

Presidente del Jurado _____

Jurado 1 _____

Jurado 2 _____

Floridablanca, _____

Agradecimientos

- En primera instancia agradezco a mi familia, principalmente a mi papá, por su apoyo permanente en cada acción e ideas que quiero ejecutar, pues sin su ayuda y paciencia no habría tenido motivo para seguir adelante.

- A la facultad de Psicología de la Universidad Pontificia Bolivariana, por la formación profesional, apoyo y particularmente, por concederme llevar a cabo este proyecto como tesis de grado.

- Al grupo de Neurociencias y Comportamiento UIS-UPB, muy especialmente al docente Edward Leonel Prada Sarmiento, por su orientación académica, apoyo constante, animo, fé y paciencia durante todos estos años; a los directores del grupo, los doctores Carlos Conde y Silvia Botelho, por compartir sus conocimientos y tiempo, para orientarme en el quehacer investigativo.

- Al grupo de Neurociencias de Antioquia, quienes me han acogido, acompañado, enseñando y apoyado en mi formación investigativa, específicamente en el área de la neuropsicología.

- A Claudia Marcela Valencia Marín, por su colaboración, compromiso, paciencia, y apoyo incondicional en la elaboración de este trabajo, ya que pese a las múltiples dificultades se logró concluir.

- Al Dr. Francisco Lopera, por su apoyo, aportes y críticas permanentes, tanto para la vida como en el ámbito académico y profesional.

- Al estadístico Daniel Camilo Aguirre por su paciencia, tolerancia y aporte teórico para los análisis estadísticos de esta investigación.

- Se agradece también a la Universidad de Antioquia y COLCIENCIAS, pues esta investigación se desarrollo gracias a la financiación de ambas entidades, en el proyecto investigativo “Neuroimagenes funcionales como marcadores tempranos del deterioro cognitivo leve y demencia”, código 1115-343-19127

- Y finalmente, a todos los participantes y familias, quienes abrieron un espacio y brindaron su colaboración y disposición, para este proyecto, pues si ellos no se habría podido llevar a cabo.

Tabla de Contenido

Resumen	12
Abstract	13
Introducción	14
Planteamiento del problema	17
Justificación	24
Objetivos	27
Hipótesis	28
Referente Conceptual	28
Memoria	28
La Memoria Episódica	29
Tipos de memoria episódica	30
Pruebas para evaluar la METV	30
El Control del procesamiento cognitivo y el recuerdo facilitado	31
Procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado en el MIS y MCT	32
Memoria Semántica	32
Fases de la Memoria	33
Codificación de la Información	33
Almacenamiento o Retención	34
Evocación, Recuerdo o Recuperación	34
¿Por qué hay dificultades en la evocación?	35
Modelo de Memoria: “Sistema de Procesamiento General Abstracto y Principio de Codificación Específica de la Memoria Episódica”	36
Enfermedad de Alzheimer	39

Enfermedad de Alzheimer tipo Familiar	39
Mutación E280A en el gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14	40
Fases de la enfermedad de Alzheimer	40
Fase silente	40
Fase preclínica	41
Deterioro Cognitivo Leve	42
Criterios diagnósticos del DCL	42
Heterogeneidad etiológica y clínica	43
Tratamiento	44
Diferencias cognitivas entre sujetos sanos y con DCL	44
La Memoria en el DCL y en la EA	45
Evaluación neuropsicológica	46
Evaluación neuropsicológica de la METV en el envejecimiento, DCL y EA	47
Método	47
Diseño	47
Población de estudio	48
Participantes	48
Aspectos éticos de la investigación	49
Criterios de Selección	49
Instrumentos	51
Instrumentos utilizados para la selección de la muestra	51
Instrumentos empleados para la evaluación de la memoria episódica de tipo verbal	52
Procedimiento	56
Análisis de Datos	66
Resultados	67

Memoria episódica verbal en fases previas de EA	8
Discusión	74
Conclusiones	88
Recomendaciones	900
Referencias Bibliográficas	922

Índice de Esquemas

Esquema 1. Resumen del modelo de memoria, adaptación según Tulving (1973), Baddeley (1992) y Buschke (1999)	38
Esquema 2. Selección de la muestra poblacional	48

Índice de Tablas

Tabla 1. Cuadro de porcentajes de tipicidad	57
Tabla 2. Cuadro de operacionalización de variables demográficas	59
Tabla 3. Cuadro de operacionalización de las variables de análisis	59
Tabla 4. Cuadro de operacionalización de las variables de análisis del Memory Impairment Screen	60
Tabla 5. Cuadro de operacionalización de las variables de análisis del test de Dígito Símbolo	60
Tabla 6. Cuadro de operacionalización de las variables de análisis del Memory Capacity Test	61
Tabla 7. Control de sesgos de Información	64
Tabla 8. Características sociodemográficas de los participantes: No portadores sanos, portadores asintomáticos y portadores con DCL de la mutación E280A en la PS1.	67
Tabla 9. Comparación del desempeño en el Memory Capacity Test entre los tres grupos de estudio.	68
Tabla 10. Comparación del desempeño en el Memory Impairment Screen entre los 3 grupos de estudio	70
Tabla 11. Comparación del desempeño en el test de Dígito Símbolo entre los tres grupos de estudio.	722

Índice de Anexos

Anexo I. Formato de consentimiento informado	112
Anexo II. Examen Del Estado Mental	1188
Anexo III. Escala global de deterioro (EDG)	121
Anexo IV. Evaluacion Del Estado Funcional (FAST)	1233
Anexo V. Escala de trastornos de memoria	1266
Anexo VI. Formato del protocolo de trastornos de memoria episodica de tipo verbal	127

Resumen

ALTERACIONES DE LA MEMORIA EPISÓDICA VERBAL EN FASES PREVIAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR PRECOZ

Sara Julieta Romero Vanegas
Ps. Claudia Marcela Valencia Marín
Facultad de Psicología
Universidad Pontificia Bolivariana
Floridablanca

Introducción. Obtener un diagnóstico temprano o preclínico es uno de los mayores retos que se presentan en la investigación de demencias. Hasta el momento, se han descrito varios marcadores cognitivos; sin embargo, la memoria episódica verbal, no ha sido ampliamente estudiada en poblaciones con marcadores biológicos. **Objetivo.** Determinar si existen alteraciones tempranas en la memoria episódica de tipo verbal, en una muestra de participantes con riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer Familiar Precoz, al ser comparados con un grupo control en dos pruebas de memoria episódica verbal, el MIS y el MCT. **Pacientes y métodos.** La muestra se conformó de 3 grupos: 1.) 14 participantes portadores asintomáticos, 2.) 11 pacientes portadores con DCL y, 3.) 23 sujetos sanos no portadores. Para la selección, se utilizó el minimal, las escalas de EDG, FAST y la escala subjetiva de quejas de memoria. Posteriormente, se administró el MIS y el MCT y se analizaron las variables de recuerdo libre y facilitado. **Resultados.** Se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de portadores (con y sin DCL), los cuales obtuvieron un bajo desempeño comparado con el grupo control. Específicamente, el grupo 2, evidencia una alteración en la METV, principalmente, por fallas en la fase de codificación. Al contrario, en el grupo 1, se observó que dicha alteración, se debe a problemas en la fase de evocación. **Conclusiones.** El MIS y MCT fueron de gran utilidad para discriminar entre portadores con DCL y portadores sanos. Sin embargo, no se observó tanta sensibilidad para identificar problemas de METV en fase preclínica, es decir, para diferenciar entre participantes portadores asintomáticos y controles. Estos test se caracterizan por ser breves, fáciles de administrar y de bajo costo. Se sugiere que sean empleados en protocolos de evaluación neuropsicológica, destinados a evaluar demencias y DCL. De igual forma, se sugiere validar los test al contexto colombiano, y aumentar el tamaño de la muestra.

Palabras Clave: Diagnóstico precoz, Enfermedad de Alzheimer Familiar, Marcadores preclínicos, Memoria episódica de tipo verbal, Memory Impairment Screen, Memory Capacity test y Mutación E280A en el gen de la presenilina 1.

PRECLINICAL ALTERATIONS TO THE EPISODIC VERBAL MEMORY IN EARLY PHASES OF THE FAMILIAL ALZHEIMER'S DISEASE

Sara Julieta Romero Vanegas
Ps. Claudia Marcela Valencia Marín
Facultad de Psicología
Universidad Pontificia Bolivariana
Floridablanca

Abstract

Early preclinical diagnosis is the greatest challenge faced by researchers into dementia. Until the moment reported several cognitive markers, however, the episodic verbal memory, has not been widely studied in populations with biological markers. Aim. The aim of this study was determine the possible alterations in early episodic verbal memory in a two groups of participants at risk of developing Early Familial Alzheimer's disease. when compared With a control group in two test: the MIS and the MCT. Patients and methods. The sample was made up of 48 participants who were genotyped for the E280A PS1 mutations and divided into three groups: 14 asymptomatic carriers, 11 carriers subjects with MCI and 23 healthy non-carriers. Selection was performed using the Minimental and the GDS, FAST scales and scale subjective memory complaints. Subsequently administered the MIS and the MCT and variables such as free recall and facilitated. Results. Significant differences between groups of carriers, obtaining evidence MCI group that has an alteration in the episodic verbal memory, originated in the encoding phase. However, in asymptomatic carrier group was observed that the alteration is in the evocation phase. Conclusions. The MIS and MCT were useful to discriminate between carriers with MCI and healthy carriers. However, not observed such sensitivity for identifying problems METV preclinical stage, ie to differentiate between asymptomatic carriers and control participants. These tests are characterized by short, easy to administer and low cost. It is suggested to be used in protocols neuropsychological assessment, to assess and preclinical dementia. Similarly, it is suggested validate the test to the Colombian context, and increase sample size.

Keywords: Early diagnosis, Familial Alzheimer disease, preclinical markers to episodic verbal memory, Memory Impairment Screen Memory Capacity test and E280A PS1 mutation.

Introducción

Cada vez es más notable la frecuencia con que se reporta un aumento a nivel mundial de personas afectadas con enfermedad de Alzheimer –EA-, lo que constituye un grave problema para la salud pública, pues una alteración de tal naturaleza repercute en el sistema de atención de salud, en la sociedad, en los individuos que la padecen y en sus núcleos familiares. El conocimiento de esta situación es lo que induce a los investigadores a indagar sobre sus causas, métodos de prevención, diagnóstico preclínico y tratamientos para dicha enfermedad.

Actualmente, se ha hecho especial énfasis en el estudio de las fases previas a la EA (deterioro cognitivo leve y fase preclínica), pues se reporta que la identificación de marcadores preclínicos o tempranos de la enfermedad ayudaría a reconocer a aquellas personas con riesgo de desarrollarla y, con ello, se favorecería la implementación de algunos tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que han demostrado efectos positivos para mejorar el funcionamiento cognitivo y/o retrasar la progresión neuropatológica y sintomática de esta enfermedad. De lograrse esto, se podría mejorar la calidad de vida del paciente, de manera que se postergaría su institucionalización y contribuiría a mitigar los costos de la enfermedad.

Durante las dos últimas décadas, según reportes científicos, muchas investigaciones han observado que en fases previas existen alteraciones en diferentes procesos cognitivos como: la memoria semántica, las funciones ejecutivas, la atención, las habilidades viso-espaciales, la velocidad psicomotora, la memoria verbal y la memoria episódica –ME– (Backman, Small & Fratiglioni, 2001; Backman, Jones, Berger, Laukka, Small. 2005).

Precisamente, los estudios que han examinado la memoria episódica –ME- en etapas previas a la EA reportan que existe una alteración en este sistema de memoria, especialmente en la ME de tipo verbal –METV-, manifestando que, en sujetos con Deterioro Cognitivo Leve –DCL-, específicamente el de tipo amnésico –DCL-, existe un déficit en la fase de codificación de la información; además, de presentar dificultades de aprendizaje, lo cual podría ser debido a que dichos sujetos no emplean estrategias semánticas ni seriales para registrar la información y, por tanto, tiene dificultades para almacenarla o evocarla (Garrido, Furuie, Buchpiguel, Bottino,

Almeida, Cid., et al., 2002; Greenaway, Lacritz, Binengar, Weiner, Lipton & Munro, 2006; Ribeiro, Guerreiro & De Sousa, 2007; Ebert & Anderson, 2009).

En relación con los estudios realizados sobre la fase preclínica –FP– de la EA, se puede decir que existe menos consenso en la literatura respecto a la presencia de deterioro en la METV, pues los pocos estudios realizados hasta ahora, han arrojado resultados contradictorios (Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda & Lopera, 2008; Lange et al., 2002; Backman et al., 2001; Palmer, Backman, Winblad & Fratiglioni, 2003), debidos quizás a algunas fallas metodológicas. Por tanto, surgió la idea de estudiar e identificar si existen alteraciones en la METV en una muestra de sujetos portadores de la mutación E280A en el gen de la presenilina 1, en el cromosoma 14, sabiendo que dicha mutación es altamente determinante para desarrollar la EA y que no existen estudios previos en la población colombiana, donde se pretenda analizar este proceso en fases previas.

Partiendo de esa idea, se decidió evaluar la METV mediante la administración de dos test, el MIS y el MCT, los cuales, según lo reportado en la literatura (Buschke, Sliwinski, Kuslansky & Lipton, 1995; Buschke et al., 1999; Peña-Casanova, Manero, Terrón, Gramunt & Badenas, 2003; Verghese, Buschke, Kuslansky, Katz, Weidenheim, Lipton, et al., 2003; Pérez-Martínez, Baztán, González-Becerra & Socorro, 2005; Buschke et al., 2006), han demostrado ser de gran utilidad para el diagnóstico temprano del DCL y la DTA, pues emplean técnicas de aprendizaje controlado y de recuerdo selectivamente facilitado, para optimizar la codificación, lo cual favorece tanto el almacenamiento de la información como la evocación de la misma. Dichos test han demostrado tener una alta sensibilidad, validez y especificidad, además de tener bajos costos y ser de rápida aplicación.

Una vez aplicados los instrumentos (MIS y MCT), la muestra se dividió en tres grupos de participantes: 1.) 14 portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la PS1, en el cromosoma 14; 2.) 11 portadores de dicha mutación con DCL, y 3.) 23 participantes no portadores sanos. Se analizaron las tareas de recuerdo facilitado y libre, y posteriormente, se analizó el tipo de interferencia. Los análisis fueron realizados por medio del paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15.0®, y el programa GrapPad PRISMA 5.0, teniendo en cuenta tanto el status clínico como el genético.

Con la realización de esta investigación, se pretendió demostrar que la METV se encuentra alterada en sujetos con riesgo de desarrollar EA, aunque el déficit observado en los grupos de portadores de la mutación E280A, se encuentra en diferentes fases del proceso de memoria. Finalmente, también se pudo demostrar la existencia del fenómeno de interferencia en los tres grupos de estudio, siendo en mayor medida en el grupo portador con DCL.

Planteamiento del problema

Varios estudios han reportado la alteración de la Memoria Episódica –ME– como un primer síntoma cognitivo de la enfermedad de Alzheimer –EA– (Alberca Serrano & López-Pousa, 2006; Backman, Small & Fratiglioni, 2001), especialmente, la Memoria Episódica de tipo verbal –METV– (Garrido, Furuie, Buchpiguel, Bottino, Almeida, Cid., et al. 2002). Esta alteración se caracteriza por dificultades de aprendizaje de información verbal y por olvidar rápidamente la información aprendida (rápida tasa de olvido). Por tal motivo, los investigadores se han centrado en estudiar el deterioro de este tipo de memoria en las diferentes fases de la EA, incluso en sus fases previas, tales como: 1. El Deterioro Cognitivo Leve, tipo amnésico –DCLa–, entidad clínica asociada a una fase previa a la demencia tipo Alzheimer, y, 2. La fase preclínica –FP–, la cual se caracteriza por un deterioro sutil en el funcionamiento cognitivo, que puede ser detectado incluso hasta 20 años antes del diagnóstico de la EA (Ferri, Prince, Brayne, Brodaty, Fratiglioni, Ganguli et al. 2005).

Para analizar el déficit de la METV, tanto en etapas clínicas como en etapas previas de la EA, se emplean diversos instrumentos y algunas tareas donde se puede manipular: 1) la fase de codificación (fonémico versus semántico); 2) la duración del intervalo de recuerdo (inmediato versus diferido); 3) el contenido del material (verbal versus no verbal); 4) el tipo de material (el no organizado: listas de palabras versus listas de palabras organizadas por categorías semánticas), y 5) las condiciones de recuperación, por medio de los paradigmas de recuerdo libre, recuerdo facilitado y reconocimiento (Llorente-Vizcaino & Cejudo-Bolívar, 1999). Así mismo, para su evaluación, también están presentes dos métodos de análisis, cuantitativos y cualitativos. Estos últimos se han centrado en la observación de los tipos de errores (intrusiones) (Delis, Freeland, Kramer & Kaplan, 1988; Fuld et al. 1990; Morris & Kopelman, 1986; Small et al. 1997; Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda & Lopera, 2008), y de los fenómenos de interferencia en la evocación de listas de palabras (Ebert & Anderson, 2009). Por el contrario, los métodos cuantitativos se han utilizado para correlacionar y determinar diferencias entre sujetos afectados y otros sanos, según el número de palabras expresadas en tareas de evocación libre (Grober, Lipton, Hall & Crystal, 2000; Howieson, Dame, Camicioli, Sexton, Payami & Kaye, 1997), reconocimiento (Fuld et al. 1990; Small et al. 1997), y evocación facilitada (Backman & Small, 1998; Barrero-Hernández, Vives-Montero & Morales-Gordo, 2006; Böhm, Peña-Casanova,

Manero, Terrón, Gramunt & Badenas, 2005; Buschke, Kuslansky, Katz, Stewart, Sliwinski, Eckholdt, et al. 1999; Buschke, Sliwinski, Kuslansky, Katz, Verghese & Lipton, 2006; Lipton., Katz., Kuslansky., Sliwinski., Stewart., Verghese., et al. 2003; Peña-Casanova, 2003; Rojas, 2008).

En fases clínicas, se reporta que el déficit en la METV yace en la fase de codificación o registro de la información (Backman, 2008; Fox, Olin, Erblich, Ippen & Schneider, 1998a; Fox, Warrington, Seiffer, Agnew & Rossor, 1998b; Martín-Carrasco, Agüera-Ortiz & Cervilla-Ballesteros, 2002; Small, Fratiglioni, Viitanen, Winblad & Backman, 2000) y por ello, se afecta tanto el almacenamiento como la evocación de la información. En contraste, actualmente no se ha estudiado consistentemente el proceso que se altera de la METV en las fases previas de la EA.

Así pues, dentro de los estudios sobre la METV realizados en población con DCLa se destacan los de Greenaway, Lacritz, Binengar, Weiner, Lipton & Munro (2006) quienes realizaron un exhaustivo estudio empleando el Test de Aprendizaje Verbal de California –TAVEC–. Dichos investigadores hallaron que los sujetos con DCLa presentan un patrón de alteraciones caracterizado por aprendizaje reducido, rápida tasa de olvido y un aumento de los errores de intrusión. Adicionalmente, Ribeiro, Guerreiro & De Sousa (2007) empleando el mismo test, encontraron que los sujetos con DCLa tienen notorias dificultades para adquirir y emplear estrategias seriales y semánticas (categorías). De allí se pudo concluir que el déficit en la METV tiene su génesis en la fase de codificación, al igual que lo reportado en las fases clínicas.

Adicional a estos hallazgos, Ebert & Anderson (2009) analizaron los fenómenos de interferencia retroactiva y proactiva empleando el TAVEC en una muestra de 22 participantes adultos mayores, en 22 participantes adultos jóvenes y 14 sujetos con DCLa. La exploración se realizó mediante el aprendizaje de dos listas de palabras. La primera lista comprendía 12 pares de palabras, las cuales se iban aprendiendo con una categoría semántica; la segunda lista constaba de nuevas palabras, pero con la misma ayuda semántica que la primera lista; el aprendizaje de esta lista se realizó veinte 20 minutos después de la primera lista. Aunque los investigadores hallaron ciertas diferencias significativas en el desempeño de la prueba en general, no encontraron diferencias en la medida de interferencia retroactiva entre el grupo de adultos mayores y el grupo

con DCLa; no obstante, sí notaron ciertas diferencias en la medida de interferencia proactiva, evidenciando que fue mayor en el grupo con DCLa, en comparación con el grupo de adultos mayores y el grupo de adultos jóvenes. En síntesis, los autores pudieron concluir que la interferencia proactiva se puede observar en sujetos con DCLa; adicionalmente, el TAVEC demostró ser un test sensible para identificar esa interferencia, lo cual podría ayudar a la detección temprana de la EA.

Por otro lado, Bohm, Peña-Casanova, Manero, Terrón, Gramunt & Badenas (2003) también estudiaron la METV, pero empleando el Memory Impairment Screen –MIS– de Herman Buschke. Este test se basa en una premisa: si mejora la eficacia en el registro por medio de claves semánticas, se favorecerán la atención, la transformación semántica y la codificación específica, ocasionando como resultado que la información sea almacenada en diferentes vías (visual, verbal y semántica) (Buschke et al., 1999). Los autores administraron el test a 119 pacientes con EA, a 69 con DCL y 215 participantes sanos, encontrando diferencias significativas ($p < 0.05$) a favor de los controles en las variables de recuerdo libre, recuerdo facilitado y puntuación total del MIS, cuando fueron comparados con el grupo con DCL y el grupo con EA. Se tomó un punto de corte de cuatro, y se evidenció un efecto techo en las variables de lectura e identificación (Böhm et al., 2003). Sin embargo, este resultado pudo ser debido a que los participantes presentaban una escolaridad superior a los nueve años.

Pérez-Martínez, Baztán, González-Becerra & Socorro (2005) emplearon este mismo test (MIS), con el objetivo adicional de validarlo en población española. Para ello, evaluaron una muestra de 91 sujetos mayores de 60 años, los cuales acudieron a consulta para una valoración cognitiva. A todos se les aplicó la versión española del MIS, y luego se dividieron en tres grupos: el primero de 48 pacientes con DCL, el segundo de 29 pacientes con demencia, y el tercero de 43 sujetos de control. El análisis de los datos se realizó mediante curvas ROC (*receiver operating characteristic*), y se encontró que de los sujetos diagnosticados con demencia, un 69,0% cumplieron criterios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Assotiation) para EA probable –EAP–; un 20,8% presentaron criterios para DCL, según Petersen (1999) y los restantes presentaron otro tipo de demencia. Finalmente, los investigadores pudieron concluir que el MIS

presenta una sensibilidad del 95%, especificidad de 96% para EA, y una sensibilidad y especificidad de 95% y 81% respectivamente, para DCL. Estos hallazgos fueron corroborados luego por otros investigadores que hallaron una alta sensibilidad y especificidad en el MIS para detectar EAP y DCL, tanto en poblaciones de habla hispana (Böhm et al. 2005; Rojas, 2008), como inglesa (Buschke et al., 1999; Verghese, Buschke, Kuslansky, Katz, Weidenheim, Lipton, et al. 2003; Buschke et al. 2006).

Recientemente, Buschke (2006) creó un test que contempla la misma metodología del MIS: el Memory Capacity Test –MCT–. Dicho instrumento, aunque no ha sido publicado en la literatura, se han expuesto algunos resultados de un estudio de corte retrospectivo en el congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología –SLAN–, que tuvo lugar en Argentina, en el año 2006. Allí se manifestó que, por ser la versión extensa del MIS, aporta un mayor conocimiento sobre el deterioro de la METV (Buschke, 2006). Por tanto, sería de gran utilidad realizar más estudios donde se emplee este test, con el propósito de dar mayor soporte a los resultados hallados previamente.

En suma, se puede manifestar que el MIS y el MCT, a pesar de ser muy novedosos, han demostrado una alta validez, confiabilidad, especificidad y sensibilidad, en comparación con otros test (Buschke et al. 1999; Buschke, Sliwinski, Kuslansky & Lipton, 1995; Buschke et al. 2006), pues analizan las diferentes fases de la METV (codificación, almacenamiento y evocación). De igual forma, han demostrado ser una herramienta de barrido (*screening*), ya que, si bien no suministran un diagnóstico, sí proporcionan un índice confiable del deterioro e inducen a realizar una evaluación neuropsicológica más detallada. Asimismo, han demostrado ser de enorme utilidad para discriminar entre los sujetos sanos y los enfermos (Barrero-Hernández et al. 2006; Böhm, 2005; Buschke et al. 1999; Buschke, 2006). Sin embargo, son pocas las investigaciones que se han realizado hasta ahora con este tipo de test en fases previas de la EA; por ello, resulta conveniente ampliar los estudios con los test, con el fin de dar mayor validez a los estudios previos.

Ahora, si bien las pruebas mencionadas se han empleado en poblaciones con EA y DCL, algunas de ellas también se han administrado en FP, la cual es susceptible de estudiarse en sujetos

asintomáticos portadores de marcadores biológicos determinantes para desarrollar EA, o en sujetos a los cuales se les hizo un seguimiento durante varios años y que desarrollaron EA. A partir de ello, se estudió su desempeño previo (estudios longitudinales de corte retrospectivo), (Almkvist, 1996; Linn, et al. 1995). En esta fase, también se ha observado un déficit en la METV, el cual fue observado por investigadores como Lange, et al (2002), quienes realizaron un estudio con una muestra que tenía un factor de riesgo para desarrollar EA, la mutación Apoe- ϵ 4. Los investigadores emplearon el TAVEC y analizaron el desempeño de 156 sujetos, de los cuales 20 eran portadores asintomáticos de la mutación Apoe- ϵ 4; 53 que presentaban EAP, de los cuales, 20 tenían la mutación, y 83 participantes eran sanos. A todos se les realizó un seguimiento durante un año. Los resultados de la investigación mostraron diferencias a favor de los sujetos sanos cuando fueron comparados con el grupo de portadores asintomáticos, portadores con EAP, y no portadores con EAP, en las variables de evocación libre a corto y largo plazo, y reconocimiento.

A partir de estos hallazgos se expresó que la METV se encuentra deteriorada sutilmente, antes de la aparición de la demencia, y que sólo se muestran cambios significativos en etapas clínicas. No obstante, este estudio debe ser observado con cautela, pues se demostró que la existencia del alelo Apoe- ϵ 4 no es determinante para desarrollar EA, sino sólo un factor de riesgo; por tanto, su uso como herramienta de diagnóstico precoz no es muy útil en esta fase (Bertram, McQueen, Mullin, Blacker & Tanzi, 2007).

Sin embargo, los hallazgos de Lange et al. (2002) concuerdan con lo postulado por Backman et al. (2001) quienes también estudiaron la METV, pero mediante el test de memoria de una lista de palabras del CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). Este test fue administrado a 189 sujetos mayores de 65 años, a los cuales se les realizó un seguimiento durante 6 años. Durante ese período 15 sujetos presentaron EA y 105 continuaron sanos. Cuando se realizaron las comparaciones entre los sujetos afectados y los sanos (controles), se hallaron diferencias significativas en evocación libre ($P < 0,001$), y en reconocimiento a favor del grupo control. Esto permitió a los autores concluir que existe un déficit en METV en etapas previas a la EA, déficit que se puso en evidencia al hacer un seguimiento de varios años con anterioridad al diagnóstico clínico de la EA. No obstante, estos resultados deben ser interpretados con

precaución, ya que en este estudio no se tenían datos sobre del rendimiento cognitivo previo de los participantes y además, la muestra poblacional no fue significativa (Backman et al., 2001; Backman, 2008).

En relación a los estudios con marcadores genéticos, en Colombia se identificó el grupo poblacional más grande del mundo con una forma genética de Alzheimer Familiar Precoz – EAFP– altamente determinante: la mutación E280A en el gen de la presenilina 1, en el cromosoma 14, mejor conocida como mutación paisa (Lopera, Tobón, Arcos-Burgos, Vargas, Gutiérrez, Rosselli et al., 1999). En esta población, se han realizado estudios donde se evaluó los déficit en la memoria semántica y del lenguaje; y para ello, han empleado pruebas de METV, como el test de memoria de una lista de palabras del CERAD, pero se han centrado en analizar aspectos como los tipos de errores, la evocación diferida y el reconocimiento.

Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda & Lopera (2008), aplicaron en una muestra de 39 participantes portadores asintomáticos de la mutación E280A para EA familiar –EAF–, 30 no portadores asintomáticos, y 21 pacientes portadores de dicha mutación con EAF, el test de memoria de una lista de palabras del CERAD y compararon la puntuación total en el test, la evocación diferida, intrusiones y reconocimiento, hallando diferencias significativas ($p < 0,05$) en todas las variables a favor del grupo control, notando más marcado el deterioro en los sujetos con EAF. Este estudio concluyó que en sujetos portadores asintomáticos se evidencia un déficit leve en la METV, la cual se encuentra alterada de manera significativa en sujetos con EAF.

De igual forma, Arango-Lasprilla, Cuetos, Valencia, Uribe & Lopera (2007) examinaron el desempeño de 19 participantes portadores de la mutación E280A y 21 no portadores en 11 tareas que evalúan diferentes niveles del sistema de procesamiento lingüístico. Dentro de estas tareas, se encontró en la prueba de denominación de personajes famosos, la cual valora aspectos de la memoria verbal y episódica, puntuaciones significativamente más bajas en el grupo de participantes portadores comparado con el grupo de participantes no portadores ($p < 0.01$), razón por la cual se concluyó que probablemente esta prueba sea útil para detectar alteraciones en la ME en la FP de EAF.

Como se mencionó anteriormente, el test de memoria de una lista de palabras, es de utilidad para discriminar sujetos sanos de afectados, según las investigaciones realizadas por Tirado et al. (2008) y Backman et al (2001). No obstante, esto no se observó en el estudio de Palmer, Backman, Winblad & Fratiglioni (2003) quienes evaluaron una muestra más representativa de 1.435 sujetos sanos, a los cuales se les realizó un seguimiento por tres años. Durante ese período, 146 de los participantes presentaron EA, pero sólo se lograron identificar 31 casos con el test, por lo cual este estudio postuló que la prueba no fue lo suficientemente predictiva; por tanto, los autores manifestaron que este hallazgo probablemente se debía a la diferencia en el número de participantes y a la baja sensibilidad del test (21%). En consecuencia, los investigadores sugirieron la posibilidad de emplear otras herramientas de diagnóstico, como la neuroimagen, test más sensibles o marcadores biológicos con los cuales quizás se puedan hallar resultados más significativos (Palmer et al. 2003).

En resumen, teniendo en cuenta los estudios realizados en Colombia, las sugerencias de Palmer et al. (2003) y ante los resultados obtenidos con las diversas pruebas que miden la METV, surge la necesidad de estudiar este proceso en una muestra portadora de la mutación E280A, con test sensibles, de screening, bajo costo, rápida y fácil administración, como lo son el MIS y el MCT, pruebas que, si bien aún no han sido empleados en el país, ni en poblaciones con riesgo de desarrollar EA (portadores asintomáticos y DCL), han demostrado ser de utilidad diagnóstica para seleccionar poblaciones afectadas y con DCL. En tal sentido, administrarlos en una muestra con riesgo de desarrollar EA tendría ventajas, puesto que el déficit se debe a características propias de la fase previa a la EA y no a otra patología.

De acuerdo a lo anterior, los interrogantes propuestos en el presente proyecto de investigación son: 1. ¿Qué tipo de alteraciones se presentan en la memoria episódica de tipo verbal, en una muestra de participantes con riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer Familiar Precoz en Antioquia, evaluadas con el MIS y el MCT?; 2. ¿Cuáles son las diferencias que se presentan en las variables de recuerdo libre y facilitado del MIS y MCT, si se comparan los desempeños de un grupo con riesgo de desarrollar EAF con participantes sanos?, y 3. ¿Qué tipo de interferencia (proactiva o retroactiva) se presenta al comparar los desempeños de los participantes con riesgo de desarrollar EAF con sujetos sanos en el MCT?

Justificación

Es de señalar que dentro de todas las demencias, la EA es la más común. Ésta se caracteriza por una gran variedad de alteraciones funcionales, comportamentales, neurológicas y psiquiátricas (American Psychiatric Association, 2000), que suponen unos gastos muy elevados, tanto en cuidados como en tratamientos para la salud pública de muchos países (Boada, Pena-Casanova, Bermejo, Guillen, Hart, Espinosa, et al. 1999). Hasta la fecha no se ha encontrado cura y, adicionalmente, esta enfermedad puede ocasionar dificultades psicológicas en el ambiente familiar y/o cuidador del paciente.

Se estima que más de 24 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad, cifra que se duplicará cada 20 años hasta superar los 80 millones en el año 2040 (Ferri, Prince, Brayne, Brodaty, Fratiglioni, Ganguli et al. 2005). Ante tales pronósticos, un gran número de investigadores se ha dedicado a estudiar las fases previas de la enfermedad, las cuales han adquirido importancia con el paso del tiempo, y estudiarlas representa uno de los mayores retos en la investigación de las demencias (Van, Van Gool & Walstra, 1999), ya que establecer un diagnóstico temprano permitiría optimizar la eficacia de algunos tratamientos, tanto farmacológicos (anticolinesterásicos) como no farmacológicos (estimulación cognitiva); pues su implementación en fases previas, ha demostrado efectos positivos para detener o desacelerar el deterioro propio de la EA (Tirado, Muñoz, Aguirre, Pineda & Lopera, 2004).

Llegar a detectar la FP de la EA depende de dos aspectos básicos: 1. El desarrollo y empleo de pruebas sensibles, válidas y específicas que puedan revelar dificultades en la cognición, especialmente, en la METV por asociarse al primer síntoma de la EA, y 2. Identificar factores biológicos que permitan definir las poblaciones con riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Con base en el desarrollo de pruebas, actualmente se han creado dos tipos de test: el MIS y el MCT que evalúan la METV. Los investigadores que los han empleado aseguran que son válidos, sensibles, confiables, con alta validez discriminativa y gran especificidad como test de cribado (screening) para DCL, EA y otras demencias, y también han resultado ser fiables como método de detección temprana de la DTA para indagar sobre el desarrollo de métodos para la detección precoz de la demencia (Buschke et al., 1995; Buschke et al., 1997; Buschke et al., 1999; Lipton et

al., 2003; Sliwinski et al. 2003). En estos estudios se ha demostrado que el MIS presenta una sensibilidad del 95%, y especificidad de 81% para DCL (Barrero-Hernández et al. 2006; Böhm. et al. 2005; Buschke et al. 1999; Buschke et al. 2006; Lipton et al. 2003; Peña-Casanova, 2003; Rojas, 2008; Sliwinski et al. 2003; Verghese et al. 2003; Pérez-Martínez, et al. 2005).

En relación con lo anterior, se puede plantear que tanto el MIS como el MCT presentan grandes ventajas al utilizarse, ya que son breves, sencillos, de bajo costo, y dan un informe preciso de la alteración de la METV. Asimismo, han sido catalogados como los únicos test diseñados para coordinar la adquisición y la recuperación mediante el uso de señales para controlar el aprendizaje y obtener un recuerdo efectivo (Menor, Peraita & Elosúa, 2001). De igual forma, por sus altos niveles discriminativos y de validez para el diagnóstico del DCL, EA y de predicción del desarrollo de futuras demencias, dichos test estarían en capacidad de proporcionar una medida de memoria que no sea confundida con posibles dificultades de la atención o del funcionamiento ejecutivo (Zimmerman, Pan, Hetherington, Katz, Verghese, Buschke, et al. 2008).

Ahora, en cuanto a los marcadores biológicos en Colombia, específicamente en Antioquia, se descubrió el foco poblacional más grande del mundo con enfermedad de EAF, asociada a una alteración genética en el gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14, y presenta una penetrancia del 100% (Lopera et al. 1999), convirtiendo esta mutación en un factor de riesgo altamente determinante para el desarrollo de esta enfermedad en los sujetos portadores.

Hasta el momento se han identificado 22 extensas genealogías con más de 5.000 herederos (Lopera, Ardilla, Martínez, Madrigal, Arango, Lemere et al. 1997). Por tal motivo, es de gran importancia estudiar esta población e identificar los marcadores más tempranos de inicio de la EA, para ofrecer los tratamientos más indicados y así, desacelerar o retrasar el progreso de las alteraciones propias de esta enfermedad.

Aunque en la actualidad se han reportado marcadores preclínicos en diferentes funciones cognitivas como: las funciones ejecutivas (Albert, Moss, Tanzi & Jones, 2001), los procesos atencionales (Estévez-González et al. 2003; Linn et al. 1995; Rapp & Reischies, 2005),

habilidades viso-espaciales (Small et Al., 1997), la velocidad psicomotora (Masur et al., 1994), la memoria semántica (Tirado et al. 2004; Lara-Useche, Pineda, Henao-Arboleda, Arboleda-Ramírez, Aguirre-Acevedo, & Lopera, 2006), y el lenguaje (Arango-Lasprilla et al. 2007); en la misma medida se ha postulado que la alteración en la METV, es un potente factor predictivo de EA (Backman et al., 2001; Backman, Jones, Berger, Laukka & Small, 2005), lo cual está soportado por trabajos realizados sobre portadores asintomáticos de genes causantes de la EA, estudios epidemiológicos sobre casos incidentes y estudios longitudinales de pacientes con DCL y EAP, en los que se afirma que el déficit de METV constituye la mayoría de las veces la primera manifestación de EA (Caltagirone, Perri, Carlesimo & Fadda, 2001; Small, Erkinjuntti, Kurz & Lilienfeld, 2003). Sin embargo, son escasos los estudios en fases previas de la EA, en muestras con factores determinantes e instrumentos sensibles y específicos.

En relación con las investigaciones realizadas con algunas muestras de portadores asintomáticos de la mutación E280A, se reportan estudios sobre memoria semántica y lenguaje; no obstante, aún no se ha estudiado la METV ni se ha empleado test alguno que permita evaluar este componente con metodologías que controlen las fases de codificación y evocación, como el MIS y el MCT, los cuales están diseñados para coordinar la adquisición y recuperación de la información, optimizando la codificación mediante claves categoriales y favoreciendo la evocación, no sólo en los sujetos sanos, sino también en los pacientes con DCL y EA, pues todos se benefician del aprendizaje con clave categorial. Sin embargo, el desempeño de los afectados no resulta muy significativo cuando se comparan con sujetos sanos (Buschke et al., 1995; Buschke, Sliwinski, Kuslansky & Lipton, 1997; Buschke et al., 1999; Lipton et al., 2003; Sliwinski et al., 2003; Buschke et al., 2006; Lange et al., 2002).

Con base en todo lo anteriormente expuesto, con la ejecución del presente proyecto de investigación, se pretende determinar si existen alteraciones tempranas en la METV, en una muestra de participantes con riesgo de desarrollar EAFP, a partir de la administración del MIS y el MCT, que aunque no tienen baremos ajustados para la población colombiana, el grupo de control permitirá establecer las comparaciones necesarias. Adicionalmente, en Colombia no existen test con alta sensibilidad, especificidad, breves y de bajo costo que permitan evaluar la METV. Y, si bien se han realizado estudios que permiten evaluar este proceso, no se ha utilizado

una metodología que emplee categorías semánticas para favorecer el registro de la información y, por tanto, el almacenamiento y evocación. Asimismo, el MIS y el MCT aún no han sido empleados en una población con riesgo de presentar EAF, la cual ha sido previamente genotipificada; además, hay que tener en cuenta que los individuos presentan características sociodemográficas y culturales homogéneas, sabiendo de antemano que tanto el DCL como la FP se deben específicamente a la EA, y no a otra patología, lo cual evita la presencia de ciertos sesgos que contaminen el estudio; esto permitiría identificar las dificultades asociadas directamente a la enfermedad.

Finalmente, el realizar este proyecto permitiría identificar un perfil de deterioro de la METV, con métodos mas sencillos y abreviados, facilitando el reconocimiento temprano de posibles personas con riesgo de desarrollar esta enfermedad y con ello, la implementación de los tratamientos actuales para la misma.

Objetivos

Objetivo General

Determinar si existen alteraciones tempranas en la memoria episódica de tipo verbal, en una muestra de participantes con riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer Familiar Precoz.

Objetivos Específicos

1) Evaluar la memoria episódica de tipo verbal por medio del Memory Capacity Test (MCT) y del Memory Impairment Screen (MIS), en tres grupos de participantes: a. un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A del gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14; b. un grupo portador de dicha mutación con deterioro cognitivo leve (DCL), y c. un grupo control.

2) Comparar el desempeño de los tres grupos de estudio en las pruebas del MIS y MCT, en las variables de recuerdo libre y recuerdo facilitado con clave semántica.

3) Determinar qué tipo de interferencia (proactiva o retroactiva) se presenta en los tres grupos de participantes evaluados, según los resultados del MCT.

Hipótesis

Los grupos de portadores de la mutación E280A (asintomáticos y DCL), mostrarán un menor desempeño en las pruebas de METV, a diferencia de los participantes del grupo control, que mostrarán un mayor rendimiento.

Si se encuentra alterada la fase de codificación en sujetos con DCL, se espera que su rendimiento sea menor que el de los participantes sanos y participantes portadores asintomáticos, en las tareas de evocación con clave del MCT y el MIS.

El grupo de portadores asintomáticos mostrará un bajo desempeño en la tarea de recuerdo libre y en la prueba del MCT, a diferencia de los participantes no portadores sanos, que mostrarán un mayor desempeño en dicha tarea.

Se espera que en los tres grupos de estudio se evidencie el fenómeno de interferencia proactiva, no obstante, se pronostica que el grupo portador con DCL presentará una interferencia mayor a la del grupo asintomático portadores y a la del grupo control.

Referente Conceptual

Memoria

En relación a que el presente estudio se basa en los postulados de Tulving, las definiciones del referente conceptual se apoyan en lo reportado actualmente por este autor. Así pues, según Tulving (2002) el proceso de memoria es un conjunto de propiedades mnésicas interrelacionadas (duración, capacidad, tipos de representaciones, modos de codificación y recuperación) que poseen un sustrato neural, donde están implicadas ciertas bases neuroanatómicas, psicológicas y neurofisiológicas complejas, que resultan básicas para el aprendizaje y el pensamiento.

Este proceso está integrado por tres niveles de procesamiento distintos: uno sensorial, uno a corto plazo (MCP), y otro a largo plazo (MLP) (Atkinson & Shiffrin, 1971). Estos niveles se enmarcan dentro de los parámetros de la memoria (ver esquema 1).

En cuanto a la MLP, se puede manifestar que es la encargada de almacenar el conocimiento en forma verbal y visual. Es aquella que corresponde a todo lo que sabemos o lo que hemos aprendido; es un sistema que almacena gran cantidad de información y la mantiene durante años o, incluso, por toda la vida (Craik, 1975; Tulving, 1987). Según el tipo de información, la MLP se clasifica en ME y MS (Tulving, 1974; Tulving, 1973).

La Memoria Episódica

Es un sistema de memoria que ha evolucionado recientemente, tanto a nivel filogenético como ontogenético. Se cataloga como un complejo neurocognitivo (cerebro/mente), diferente de otros sistemas de memoria, que permite a los seres humanos recordar experiencias personales (recientes y pasadas) e información aprendida recientemente, en una matriz de acontecimientos personales y de tiempo subjetivo (Tulving, 1995).

La ME se estudia por medio de tareas en las cuales pueden manipularse los siguientes aspectos: 1) el registro o codificación (fonémico frente a semántico); 2) la duración del intervalo de recuerdo (inmediato frente a diferido); 3) el contenido del material (verbal frente a no verbal); 4) el tipo de material (no organizado: listas de palabras frente al material organizado en categorías semánticas, donde cada palabra es un miniepisodio personal del pasado (Rieu, Lorne & Barba, 2001); listas de palabras en categorías semánticas frente a material verbal más estructurado: textos), y 5) las condiciones de recuperación por medio de los paradigmas de recuerdo libre, el recuerdo con índices y reconocimiento (Tulving, 1974; Tulving, 1984; Tulving, 2002; Tulving, 1998; Tulving, 1973).

Dentro de las pruebas para medir la ME, las más utilizadas en su exploración son el aprendizaje y el recuerdo de listas de palabras o de textos, frecuentemente con material verbal. Entre las tareas de aprendizaje de listas de palabras, se destaca el test de aprendizaje verbal de Rey (RAVLT, del inglés *Rey Auditory Verbal Learning Test*) (Rey, 1964); el TAVEC, o prueba de aprendizaje seriado de Luria (Luria, 1966); la prueba de recuerdo selectivo de Buschke (*Buschke Selective Reminding Test*) (Buschke et al., 1999), y la prueba de recuerdo con índices de Grober (*Enhanced Cued Recall*) (Grober, Buschke, Crystal, Bang & Dresner, 1988).

En cuanto a los hallazgos encontrados con este tipo de instrumentos, se han podido observar algunas alteraciones específicas en FP y DCL, como:

1. *Un efecto de rescencia*: el cual es la tendencia a recordar sólo los últimos estímulos de una lista de palabras presentada recientemente. Se debe a la dificultad que tienen pacientes para pasar la información del sistema de memoria a corto plazo al de memoria a largo plazo (Caik, 1975).
2. *Rápida tasa de olvido*: es cuando la información aprendida desaparece en forma muy rápida (Sohlberg & Mateer, 2001).

Tipos de Memoria Episódica

La ME puede ser de dos tipos: 1) ME de tipo no verbal –METNV-, la cual se refiere a procesos o habilidades implícitas, y 2) METV, que incluye la retención de series verbales, con interferencia homogénea tanto a nivel fonológico como semántico. Este tipo de memoria se plantea que es verbal, porque, tanto el registro como la evocación de la información se realizan de forma declarativa, intencional o de forma conciente. En la MEV, el sujeto hace un intento por recordar un acontecimiento pasado (dado en un contexto y tiempo determinados), utilizando una estrategia semántica o conceptual (Quintanar & Toribio, 1998).

Pruebas para evaluar la METV

Por lo general se emplean dos tipos de pruebas para evaluar la METV: 1) El recuerdo de historias o textos, y 2) El aprendizaje y recuerdo de listas de palabras. Los dos han mostrado ser una medida sensible para detectar alteraciones en estadios iniciales de EA, e incluso en las fases previas de la enfermedad (Locascio, Growdon & Corkin, 1995; Perry, Watson & Hodges, 2000). Son pocos los test de memoria creados para medir procesos de aprendizaje, empleo de estrategias efectivas o ineficaces, y los tipos de errores que los sujetos tienden más a cometer (Delis et al. 1988).

Dentro de los test más utilizados, se encuentran los test que incluyen listas de palabras como los mencionados anteriormente (RAVLT, TAVEC, test de aprendizaje seriado de Luria, prueba de recuerdo selectivo de Buschke, o la prueba de recuerdo con índices de Grober), Sin embargo, en la actualidad se están empleando test como el MIS y el MCT, los cuales utilizan claves

semánticas para favorecer la codificación y, por ende, optimizar la evocación de la misma; estos test han sido de notoria utilidad para distinguir entre sujetos con DCL o EA de aquellos sanos (Elías, Beiser, Wolf, Au, White & D'Agostino, 2000; Zakzanis, Leach & Moscovitch, 1999).

El Control del procesamiento cognitivo y el recuerdo facilitado

El recuerdo selectivamente facilitado permite analizar, paralelamente, la codificación, el almacenamiento y la evocación, desde el almacén a largo plazo, mientras el paciente aprende una lista de palabras para así poder comprender la génesis de su déficit de memoria y aprendizaje (Buschke & Fuld, 1974).

La identificación e interpretación de los déficits dependen de un adecuado aprendizaje y memorización de la información, ya que, en su base, las alteraciones en la memoria pueden ser causadas por dificultades en procesos atencionales o en alguna de las formas de procesamiento de la información. Por tanto, para realizar un procesamiento cognitivo efectivo, es necesario controlarlo (Buschke et al. 1997; Craik et al. 1996; Craik, 1975; Tulving, 1974; Tulving, 1973). Como resultado, se postuló que una efectiva codificación aumentaría la capacidad de evocación (Craik et al. 1975): es decir, si la información se procesa de forma adecuada, tendrá mayor probabilidad de ser evocada que la procesada de forma superficial. De allí que el procesamiento semántico resulte más eficaz, pues representa un nivel más profundo de análisis que el procesamiento fonológico u ortográfico (Soderlund, Parker, Schwartz & Tulving, 2005; Tulving, 1990; Tulving, 1974; Tulving, 1977; Tulving, 1973).

En referencia a lo anterior, Tulving (1973) y Buschke et al (1999), llegaron a afirmar que la clave optimiza la evocación de un material codificado. Pero también aclararon que la clave de evocación sólo será efectiva cuando dicha clave se haya codificado con la palabra de la lista durante el aprendizaje; es decir, si a una persona se le brinda un apoyo cognitivo durante el aprendizaje, es probable que tenga una alta probabilidad para evocar el recuerdo (Baddeley, 1982).

En suma, se puede manifestar que la evaluación de la METV emplea por lo general el sistema semántico, lo cual acarrea un procesamiento controlado para asegurar que lo que se aprende y se memoriza es el concepto representado por cada ítem, y no tan sólo la palabra (Macht & Buschke, 1984). Por otro lado, la evocación facilitada es necesaria para conocer el alcance del almacenamiento y el recuerdo, puesto que en la evocación libre puede que no se lleguen a

recuperar todas las unidades de memoria disponibles en el almacén, Finalmente, el recuerdo facilitado evidencia un aprendizaje que no se evidencia en el recuerdo libre (Grober y Buschke, 1988), ya que como se mencionó anteriormente, proporciona la máxima estimación del almacén, e identifica alteraciones en el recuerdo debidas a un déficit en la evocación libre. Así, tanto el almacenamiento como la evocación pueden ser evaluados de forma precisa (Burke & Light, 1981; Buschke & Fuld, 1974; Buschke, 1984).

Procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado en el MIS y MCT

Buschke et al. (1999) y Kuslansky, Buschke, Katz, Sliwinski & Lipton (2002) proponen con el MIS y MCT un procedimiento de evaluación de la METV, mediante dos tareas de recuerdo: 1) recuerdo libre, y 2) recuerdo selectivamente facilitado, con el fin de obtener una evaluación más completa del aprendizaje y de la METV.

Estos test utilizan mediante el recuerdo libre, evalúan la capacidad de evocación, y añaden una forma efectiva de recuerdo facilitado para evaluar la capacidad de codificación y retención, pues se asegura que la codificación y la evocación deben estar coordinadas, para que puedan producir un recuerdo adecuado. Además, el aprendizaje controlado durante la adquisición asegura la focalización de la atención en el material a aprender; muestra la capacidad para identificar cada ítem con su clave semántica y asegura un procesamiento para todos los ítems, induciendo a que todos los sujetos procesen los elementos de la misma forma (Tulving, 1973).

Memoria Semántica

Es el sistema de memoria propio de los humanos, que permite el aprendizaje y el recuerdo de información de hechos objetivos; es decir, que almacena y evoca información sobre el conocimiento general del mundo, como contenidos didácticos (geográficos, generales), acontecimientos históricos, fechas, celebridades y los modelos sobre el mundo. También se ha reportado que es el tipo de memoria más resistente en los síndromes amnésicos (Lopera, 2001).

Para valorar la MS, se utilizan determinadas tareas que evalúan distintas vías de acceso al conocimiento sobre el mundo, como el subtest de información de la escala Weschler de inteligencia.

En cuando a las alteraciones observadas en fases previas a desarrollar EA se encuentra:

1. *Desorganización semántica de la memoria*, que se explica posiblemente por el daño en la corteza de asociación (Cummings & Benson, 1992; Montañés, Goldblum & Boller, 1996).
2. *Mejor desempeño de la pruebas de fluidez fonológica*, que en las pruebas de fluidez semántica (Cummings & Benson, 1992; Montañés et al., 1996).
3. *Pérdida inicial de los atributos más específicos de una categoría*, en contraste con una relativa preservación del conocimiento supracordinado o más general.
4. *Alteración de la denominación de objetos*, debido a un trastorno en el procesamiento semántico (Cummings & Benson, 1992; Montañés et al., 1996).
5. *Hay más pérdida en la memoria semántica que problemas de acceso a la información semántica*, lo cual se evidencia por una dificultad persistente para denominar, parear o generar las palabras (Cummings & Benson, 1992; Montañés et al., 1996).

Fases de la Memoria

El proceso de la memoria consiste en una serie de fases sucesivas que difieren en el volumen de engramas que pueden ser fijados (Tulving, 1974; Tulving, 1973), y también en la duración de su almacenamiento. Este proceso es dividido en tres subprocesos secuenciales: 1) codificación, 2) almacenamiento, y 3) evocación o recuerdo de la información. A continuación se profundiza cada uno de ellos.

Codificación de la Información

Es la fase inicial por la que los estímulos sensoriales se transforman en una representación mental almacenada (Delis et al., 1988), dicha fase es de vital importancia para el óptimo funcionamiento de la memoria a largo plazo, ya que la participación de las reglas de codificación de los datos de entrada, es necesaria para que, por un lado, esos datos lleguen a almacenarse y, por otro, para que

el propio sistema mnésico tenga accesibilidad a ellos en cualquier momento a través de la recuperación (Tulving, 1983).

La fase de codificación implica la formación del engrama, el cual es específico y está influido por otra información almacenada en la memoria y relacionada con él. Esta información es de dos tipos: episodios relacionados en forma autobiográfica y/o espacio-temporalmente con el episodio que es objeto de codificación, y conceptos relacionados con la memoria semántica (Tulving, 1983). Esto implica la creación de relaciones semánticas que permiten codificar el material a través de más dimensiones que las que proporciona la codificación fonológica o visual (Craik, Govoni, Naveh-Benjamin & Anderson, 1996).

Almacenamiento o Retención

Hace referencia a lo que le ocurre a la información almacenada en la memoria hasta el momento en que es recuperada (Manzanero, 2006); es decir, son los procesos u operaciones que tienen lugar después de la codificación de un suceso original y que provocan cambios en el engrama. Esta condición es esencial para que se produzca la recodificación de un engrama, donde la información nueva guardará similitud con la representada en el mismo. Por otro lado, Tulving (1983) postula que hay dos variables que provocan la modificación de las huellas de memoria: el paso del tiempo y las nuevas entradas de información, manifestando que, a mayor periodo en la retención de la información, mayor será el deterioro del engrama.

Evocación, Recuerdo o Recuperación

Para que se genere la evocación de la información, es necesario que se den las siguientes condiciones: 1) el sistema debe estar en posición de recuperación; y 2) debe presentarse un indicio (clave) de recuperación adecuado. La recuperación depende de los indicios empleados para codificar. Según el principio de codificación específica (Tulving, 1973), únicamente se puede recuperar aquella información que previamente ha sido almacenada, y la forma en que puede ser recuperada dependerá de cómo fue codificada. Así, para acceder a la información almacenada en la memoria se necesitan los indicios adecuados que se utilizaron en su codificación, que son los que van a servir como “pistas” para localizarla.

En esta fase de recuperación, aparece un indicio que interactúa con la huella de memoria, mediante el cual se solicita el acceso a la información anterior; dicha interacción dará lugar a la experiencia del recuerdo, como imagen mental, o también en forma indirecta, a través de un proceso de conversión, dará lugar a una respuesta o conducta de memoria (Tulving, 1989).

Esta fase puede evaluarse por medio de tres tipos de tareas: 1) reconocimiento; 2) recuerdo libre, en el cual no se proporcionan indicios, y consiste en reproducir un material presentado con anterioridad, en el orden que se quiera y sin ayuda externa. Implica mayor dificultad que el reconocimiento; y 3) recuerdo con indicios, en el cual se facilitan indicios o claves relacionadas contextual y/o conceptualmente con el ítem original, para que el sujeto evoque la información.

¿Por qué hay dificultades en la evocación?

El olvido es producido por defectos en los procesos de memorización; a continuación se describen brevemente algunos de estos:

1. *Codificación insuficiente o pseudo olvido*: se presenta cuando el registro de la información se da de forma inadecuada o incompleta; es decir, cuando la huella no está disponible y, por tanto, facilita su pérdida (Tulving, 2002).

2. *Interferencia proactiva o asociativa*: designa una alteración en el aprendizaje de una nueva información, ocasionada por la contaminación ejercida por la información precedente; esto es, que se produce cuando el nuevo aprendizaje es viciado por viejos aprendizajes.

3. *Índices o pistas de recuperación inadecuados*: se trata verdaderamente de un olvido, pues se sabe, que la información se encuentra almacenada en alguna parte, pero no es posible acceder a ella (Tulving, 2002).

En el próximo apartado se mencionara el modelo de memoria empleado, pues abarca tanto las fases de la memoria como los sistemas de memoria semántica y episódica.

Modelo de Memoria: “Sistema de Procesamiento General Abstracto y Principio de Codificación Específica de la Memoria Episódica”

La neuropsicología cognitiva surgió en la década de los ochenta, con el propósito de investigar la estructura cognitiva de los procesos normales a partir de patrones de ejecución alterados. Específicamente, la neuropsicología cognitiva de la memoria humana ha demostrado la existencia de distintos tipos de almacenamiento, sistemas y fases, cada uno con características, funciones y procesos propios, pero que se complementan entre sí para formar un todo (Schacter, 1996).

Actualmente, el proceso de memoria se clasifica según unos parámetros establecidos: 1) el parámetro temporal, que clasifica la memoria en función del tiempo (memoria a corto y largo plazo); 2) el parámetro secuencial, que divide el proceso en fases (codificación, almacenamiento y evocación), y 3) el parámetro de dominio, que clasifica la memoria en declarativa y no declarativa (Álvarez, 2005; Smith & Kosslyn, 2008).

Teniendo en cuenta estos parámetros, el psicólogo Endel Tulving (1975) manifiesta que el proceso de memoria se divide en dos sistemas: memoria semántica –MS- y memoria episódica –ME-. El autor se centra principalmente en el estudio de la ME, la cual siguiendo la clasificación de los parámetros, se enmarca dentro de la memoria a largo plazo, sistema mediante el cual la información se mantiene en la memoria por un periodo de tiempo prolongado. Asimismo, hace parte de la memoria declarativa, en que la información se manifiesta de forma consciente, explícita o verbal; y, finalmente, está la ME, la cual también se compone por las tres fases del procesamiento de la información anteriormente mencionadas.

A medida que avanzaba Tulving (1967) en sus estudios sobre la ME, se percató de la importancia de la evocación de la información almacenada, debido a que la memoria dispone de una gran cantidad de información, pero también halló que en ocasiones no se puede acceder a ella, en especial cuando no se cuenta con las señales adecuadas para lograr una evocación o un recuerdo efectivo.

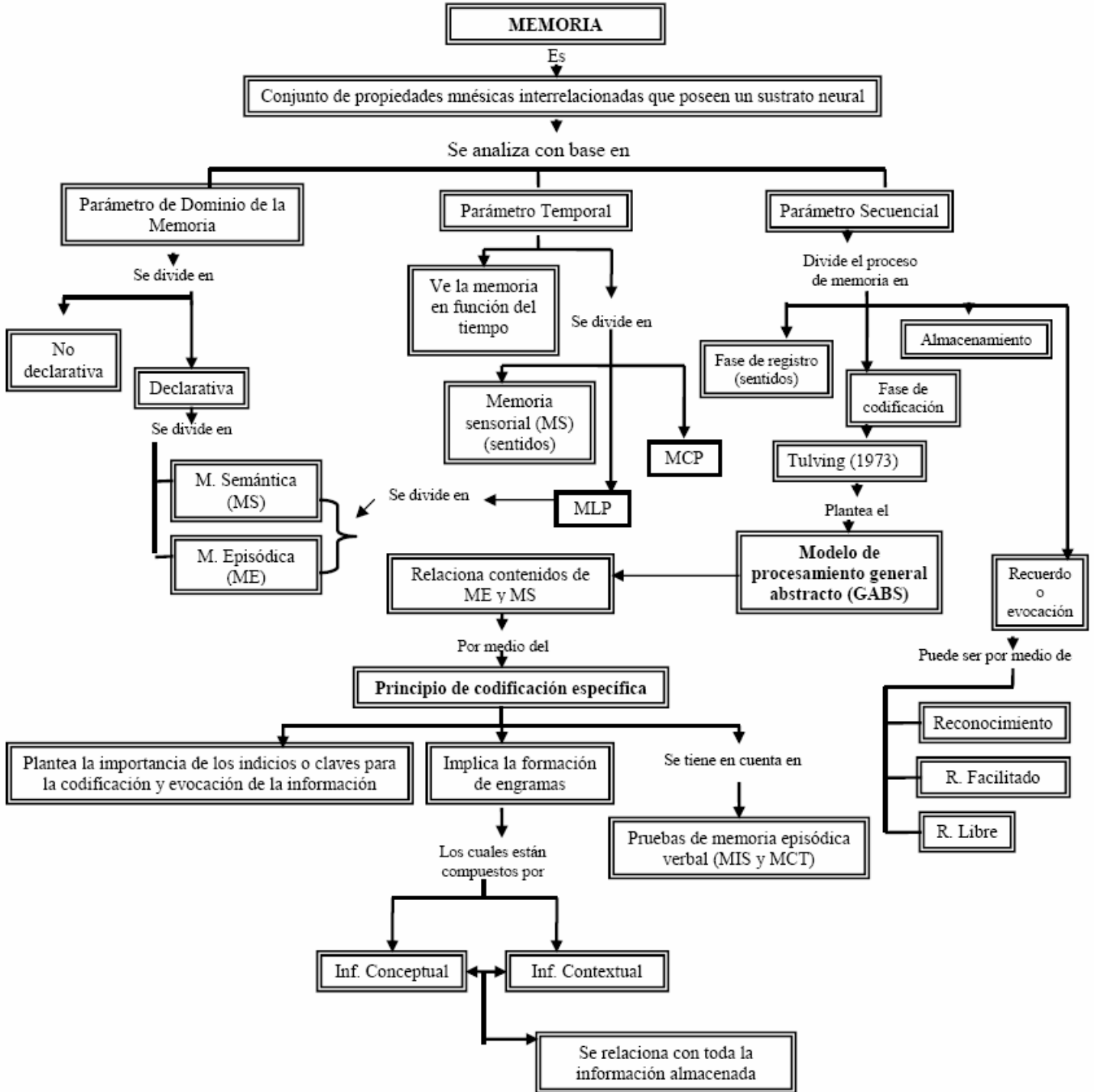
Con base en lo anterior, Tulving postula el *Modelo de procesamiento general abstracto* (GAPS) (del inglés, General Abstract Processing System), (Tulving, 1973; Tulving, 2002), donde integra su hipótesis manifestando que la memoria es un sistema general de procesamiento de la

información, integrado por el sistema de ME, perteneciente al plano de la experiencia del sujeto; es decir, que la información perceptiva es única e irrepetible, que captura información de tiempo y espacio (qué, cuándo y dónde) (Clayton & Dickinson, 1998; Nyberg, McIntosh, Cabeza, Habib, Houle & Tulving, 1996a; Nyberg, McIntosh, Houle, Nilsson & Tulving, 1996b); y por el sistema de MS, que hace referencia a la naturaleza cognitiva necesaria para el uso del lenguaje y a la recuperación de información que no necesariamente es aprendida (Tulving & Osler, 1967; Tulving, 1973; Tulving, Markowitsch, Craik, Habib & Houle, 1996).

Cada uno de estos sistemas maneja un tipo de información específica, y Tulving postula que la unidad básica de la información que maneja la ME es el episodio o la información aprendida (palabras o ítems que se deben aprender), y que la unidad básica de la MS es la información conceptual (conceptos, características físicas y asociaciones relacionadas con los ítems aprendidos o palabras) (Tulving, 1983). La articulación de estos dos tipos de información es la que genera el recuerdo efectivo. Aunque Tulving demostró que sólo se podrá recordar la información que ha sido registrada en ambos sistemas. En relación con esto, postuló *el principio de codificación específica* (Tulving & Thomson, 1973), manifestando que una codificación enriquecida mediante el empleo de los dos tipos de información (episódica y semántica), conlleva invariablemente a crear una huella de memoria, denominada engrama (Tulving, 1984), que es la encargada de almacenar la información en más de una dimensión; es decir, de forma paralela en los sistemas de memoria, haciéndola resistente al olvido. Esto conlleva un incremento pronunciado en el número de posibles rutas de evocación, de modo que cuando se requiera acceder a la información la evocación será eficaz (ver esquema 1).

Finalmente, en relación con el modelo y principio de codificación de Tulving, se han creado diversos instrumentos de METV eficaces para su estudio, como el MIS y el MCT, pruebas que emplean asociaciones de contenidos semánticos tanto para registrar como para evocar la información, demostrando que el empleo de claves o asociaciones semánticas son una herramienta útil tanto para el registro como para la evocación de la información.

Esquema 1. Resumen del Modelo de Memoria, adaptación según Tulving (1973), Baddeley (1992) y Buschke (1999).



Enfermedad de Alzheimer

La EA es una alteración de carácter neurodegenerativo, y es considerada como la principal causa de demencia (Ostrosky-Solis, 2003). Está catalogada como una demencia cortical e irreversible, y constituye el 56% de todas las demencias. La EA puede ser de forma precoz (antes de los 65 años de edad); tardía (después de los 65 años); de forma familiar (cuando se presentan antecedentes familiares de la enfermedad), o esporádica (Velásquez, Arcos-Burgos, Toro, Castano, Madrigal, Moreno, et al., 2000). En este trabajo se dará prioridad a la EAF, por las características de la muestra evaluada. Sin embargo, vale la pena mencionar que la EA se ha descrito en todos los períodos de la vida adulta, y que la mayor proporción de los afectados se registra a la edad de 60 años o más; también hay un número menor en una edad inferior o igual a los 50 años (Harwood, Barrer, Ownby, Bravo, Agüero & Duara, 2000).

Para ser más específicos, la tasa de incidencia de EA diagnosticada desde el punto de vista clínico es semejante en todo el mundo, y aumenta de manera exponencial con la edad, la cual es aproximadamente de tres nuevos casos cada año por cada 100.000 personas menores de 60 años de edad, y de 125 nuevos casos por cada 100.000 mayores de 60. La prevalencia de la EA por 100.000 habitantes se acerca a 300 casos para el grupo de 60 a 69 años; es de 3.200 para el grupo de personas de 70 a 79 años, y de 10.800 en los que tienen más de 80 años. La prevalencia de la forma hereditaria de comienzo precoz es de 5,3 por 100.000 personas con riesgo, lo que representa al 13% de los casos con una edad de comienzo inferior a 61 años (Campion, Dumanchin, Hannequin, Dubois, Belliard, Puel, et al., 1999; Harwood et al., 2000).

Enfermedad de Alzheimer tipo Familiar

A pesar de que existe un defecto genético de base en la EAF, se desconocen los mecanismos que desencadenan la enfermedad. La incidencia de la forma familiar de EA es de un 10 al 15%, aparece generalmente de forma precoz y cursa de una manera más rápida que la EA de aparición tardía; se manifiesta inicialmente por trastornos de memoria (Menor et al., 2001). Principalmente en Antioquia (Colombia), se han descubierto varias familias con un patrón de herencia autosómico dominante, con una penetrancia del 100% (Lopera et al, 1997). Desde 1991 se han identificado tres genes causantes de las formas familiares de EA con transmisión autosómica

dominante de inicio precoz: Gen de la PPA en el cromosoma 21, gen de la PS1 en el cromosoma 14, y gen de la PS2 en el cromosoma 1 (Lopera et al., 1997).

Mutación E280A en el gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14

Se han encontrado más de 170 mutaciones de la PS1 en el cromosoma 14; entre éstas, la mutación conocida como la mutación E280A o “mutación paisa”, que resulta de la sustitución de un ácido glutámico por una alanina en el codón 280 (E280A), la cual fue encontrada en familias antioqueñas, conformando el foco familiar poblacional más grande en el mundo. La familia tiene alrededor de 5.000 herederos portadores de la mutación, los cuales están agrupados en más de 20 familias, distribuidas en todo el departamento de Antioquia (Tirado et al. 2004).

La EAF por mutación E280A de la PS1 se caracteriza, al igual que otros tipos de EA, por depósitos de beta-amiloide, principal constituyente de las placas seniles; puede comenzar a una edad tan temprana como los 32 años de edad. Este inicio precoz se asocia con una rápida progresión y relativa severidad de los síntomas cognoscitivos (Lopera et al., 1997; Lopera, 2002), lo cual se debe a que dicha mutación produce una mayor proporción de beta-amiloide, con 2 a 4 aminoácidos más que el detectado en la EA esporádica, y se deposita con mayor rapidez (Lopera et al. 1999; Bobes, García, Lopera, Quiroz, Galán, Vega et al. 2009).

Fases de la enfermedad de Alzheimer

A continuación se mencionarán las fases previas a la EA, ya que en este trabajo se empleó una muestra de sujetos con riesgo de presentar EAF. No obstante, no hay que desconocer que posterior a estas fases iniciales se evidencia la fase clínica, que se divide en estadio leve, moderado y grave (Alberca-Serrano & López-Pousa, 2006).

Fase silente

Esta fase, aunque no se ha tenido bien en cuenta, está catalogada como la primera fase de toda la evolución de la EA, razón por la cual vale la pena definirla. Se caracteriza por la pérdida de neuronas y sinapsis, que permanece confinada al cortex entorrinal, y la enfermedad permanece clínicamente silente o no perceptible. Su duración es desconocida, pero puede ser superior a los 10 años (Martín-Carrasco & Bulbena-Vilarrasa, 2003).

Fase preclínica

Aunque la presentación clínica de la EA viene definida por un curso lento y progresivo, y por un perfil clínico característico, con una sucesión típica y relativamente predecible de síntomas; en este momento se presta a debate, pues no existe un acuerdo sobre los factores pronósticos y la existencia de subtipos de la EA, según Galasko, Corey-Bloom & Thal (1991), estos subtipos aún no están validados ni clínica ni patológicamente.

Pese a lo anterior, muchos investigadores han sustentado la presencia de un estadio intermedio entre el funcionamiento cognoscitivo normal y la demencia, el cual ha sido asociado al DCL (Almkvist, 1996; Chertkow, 2002; Knopman, Boeve & Petersen, 2003; Petersen et al., 1999; Saxton, López, Ratcliff, Dulberg, Fried, Carlson, et al., 2004), el cual ha sido incluido como FP de la EA (Linn et al., 1995), y, según Lopera et al. (1997), Ardila et al. (2000) & Arango-Lasprilla et al. (2007) es una de las clasificaciones más consistentes; sin embargo, no existe un consenso único definido que postule que el DCL hace parte de la FP, o si estas son fases diferenciadas.

Ahora bien, la FP de la EA ha sido foco de estudio de varios investigadores, y puede ser estudiada mediante investigaciones longitudinales de corte retrospectivo en sujetos con predisposición genética, o mediante estudios post-mortem. Esta fase se caracteriza por un deterioro cognitivo sutil, el cual puede hacer su aparición hasta 20 años antes de manifestarse el primer síntoma evidente de la enfermedad (Cacabelos, 2000; Martin, 1999; Prince, 1998). En estudios realizados en esta fase, se han encontrado unas características específicas, las cuales denominaron marcadores tempranos o preclínicos en: funciones ejecutivas (Albert, et al, 2001), atención (Estévez-González et al., 2003; Linn et al., 1995; Rapp & Reischies, 2005), velocidad psicomotora (Masur et al, 1994), lenguaje (falta de contenido en el lenguaje espontáneo con pobreza lexical) (Arango-Lasprilla, 2007; Ardila et al, 2000; Cuetos et al, 2005) y memoria (primer síntoma) (Backman, et al, 2001; Backman et al. 2005) hallándose alteraciones tanto en ME como en MS, esta última caracterizada por la presencia de una rápida tasa de olvido, leve anomia (pérdida inicial de los atributos de una categoría), efecto de rescencia (recordar las últimas palabras expuestas), intrusiones, perseveraciones, baja fluidez semántica y dificultades en la denominación de objetos (Ardila et al. 2000).

Deterioro Cognitivo Leve

Diversos investigadores han tomado al DCL como una fase intermedia o previa a la EA. Se ha expresado que es un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad (Ardila et al., 2000; Morris, Storandt, Miller, McKeel, Price, Rubin, et al. 2001; Petersen, Smith, Waring, Ivnik, Kokmen & Tangelos, 1997; Petersen, 2000; Petersen, 2000b; Petersen, Doody, Kurz, Mohs, Morris & Rabins, 2001). Se caracteriza por alteraciones en la memoria, sobre todo en procesos de nuevo aprendizaje declarativo episódico (Bennett, Golob, Parker & Starr, 2006), leves problemas de abstracción, e incluso en el lenguaje, con problemas (leves) de acceso al léxico y cierta disminución de la fluidez verbal. Como estas alteraciones no llegan a interferir en las actividades de la vida diaria del sujeto, dicho síndrome no encaja dentro de los criterios clínicos para una enfermedad de carácter neurodegenerativo; por tanto, su definición no ha llegado a un consenso único (Boyle, Wilson, Aggarwal, Tang & Bennett, 2006; Chertkow, 2002; Frank & Petersen, 2008; Gauthier, Reisberg, Zaudig, Petersen, Ritchie, Broich, et al., 2006). No obstante, para autores “más puristas”, la simple “queja” de deterioro cognitivo subjetivo por parte del sujeto no es suficiente, sino que dicho deterioro también debe ser constatado por un informador fiable y por una valoración neuropsicológica (Petersen et al., 1997; Petersen, 2000b).

En el DCL, la neurodegeneración se extiende a estructuras hipocampales y parahipocampales. Con la aparición de las primeras manifestaciones clínicas, el paciente experimenta dificultades cada vez mayores en las áreas de la memoria y el lenguaje. Diversos estudios longitudinales permiten sugerir que los pacientes pueden permanecer en esta fase hasta cinco (5) años, o más. Cuando el problema se disemina por los lóbulos temporales y parietales, el deterioro del funcionamiento intelectual se hace más grave, afectando otras áreas cognitivas además de la memoria, el lenguaje y la atención, y llega a interferir con el funcionamiento habitual. Por otra parte, en la mayoría de los casos se hacen evidentes alteraciones psicopatológicas, como síntomas depresivos, ideas delirantes o trastornos del comportamiento (Martín-Carrasco & Bulbena-Vilarrasa, 2003).

Criterios diagnósticos del DCL

En la categoría de DCL se incluyen personas que tienen déficit en al menos un dominio cognoscitivo (usualmente la memoria), pero que son independientes en las actividades diarias. En

estudios de las manifestaciones previas a la EA, comúnmente se ha encontrado que el cambio inicial se da en la memoria (Garrido, Furuie, Buchpiguel, Bottino, Almeida, Cid., et al., 2002; Greenaway, Lacritz, Binégar, Weiner, Lipton & Munro, 2006; Ribeiro, Guerreiro & De Sousa, 2007; Ebert & Anderson, 2009); consecuentemente, el tipo de DCL más frecuentemente encontrado es el tipo amnésico, los criterios diagnósticos de éste son:

A. Quejas subjetivas de memoria, formuladas por las personas y preferentemente corroboradas por algún familiar o informante.

B. Objetivación de un deterioro de la memoria, a través de pruebas neuropsicológicas específicas.

C. Conservación de cierta normalidad en el resto de las funciones cognitivas.

D. Desempeño normal de las actividades de la vida diaria, o mínima afectación en las actividades instrumentales.

E. Ausencia de criterios diagnósticos de demencia (Petersen et al. 2001).

En cuanto a la alteración de memoria, ésta se debe valorar teniendo en cuenta la historia del paciente, el examen médico y el perfil neuropsicológico. Aunque no hay puntos de corte en ninguna prueba, lo más importante es la alteración desproporcionada de la memoria con respecto a los resultados de las pruebas que evalúan otros dominios. El funcionamiento cognitivo general normal debe valorarse según criterio clínico, y los dominios diferentes a la memoria no deben estar alterados en tan alta medida como para que el paciente cumpla ciertos criterios de demencia. La evaluación del impacto sobre las actividades diarias debe hacerse con base en la historia tomada del paciente y un informante. Finalmente, se debe asegurar que el paciente no cumpla los criterios establecidos por el DSM-IV para diagnóstico de demencia (Knopman et al., 2003).

Heterogeneidad etiológica y clínica

En el DCL hay heterogeneidad tanto etiológica como clínica. Entre las etiologías están las siguientes: la degenerativa, la vascular, la metabólica y la traumática. Los subtipos clínicos de DCL son: alteración leve en múltiples dominios; alteración severa en un dominio diferente a

memoria; y de tipo amnésico, en el cual, el proceso de memoria está mucho más afectado que otros dominios. La etiología más común de este tipo de DCL es degenerativa, por eso, la gran mayoría de casos progresan a EA (Chertkow, 2002; Frank & Petersen, 2008; Gauthier et al, 2006; Petersen et al, 1999).

Tratamiento

Actualmente, la condición descrita como DCL no tiene un tratamiento específico, aunque se emplean empíricamente medidas farmacológicas como los antioxidantes, particularmente la vitamina E o selegilina, o incluso ambos, por similitud con el efecto neuroprotector que estas sustancias muestran en la EA. Algunos fármacos, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa - entre ellos el donepezilo (Rogers & Friedhoff, 1996), la rivastigmina (Corey-Bloom et al., 1995) y la galantamina (Tariot, Solomon, Morris, Kershaw, Lilienfeld & Ding, 2000)-, también han demostrado una mejora en los procesos de memoria y posiblemente retrasan el deterioro cognitivo en pacientes que probablemente evolucionarán a la EA. Dichos estudios soportan la hipótesis de que la afectación de la neurona colinérgica tiene que ver con la génesis del DCL (Sherwin, 2000; Sramek, Veroff & Cutler, 2000). Adicionalmente, se emplean también las técnicas de rehabilitación cognitiva (Masur, et al., 1994; Menor, et al., 2001), que basan su eficiencia en la acción del entrenamiento sobre la plasticidad neuronal.

Diferencias cognitivas entre sujetos sanos y con DCL

Desde tiempo atrás, ha surgido la duda entre lo que significa un “envejecimiento sano” y uno patológico. No obstante, se reporta que personas con un proceso de envejecimiento normal, presentan alteraciones de la memoria, específicamente la memoria de trabajo –MT-, la ME y el recuerdo libre, preservándose la memoria icónica (a corto plazo), semántica, implícita y prospectiva, el reconocimiento y el recuerdo facilitado.

En relación con el lenguaje, se manifiesta que la denominación y la fluidez verbal se encuentran deterioradas. Sin embargo, la sintaxis y el léxico se preservan. Adicionalmente, la capacidad de razonamiento, la capacidad de resolver problemas y la velocidad de procesamiento de la información se alteran también, pero se conservan los procesos atencionales (Jack, Petersen, O'Brien & Tangalos, 1992; Knopman, et al. 2003; Petersen, 2009).

En cuanto al deterioro patológico de la cognición, se reporta que en el DCL se presentan características específicas que no corresponden a un envejecimiento saludable; entre ellas cabe mencionar: la dificultad en aprender y retener información nueva, la dificultad en la ejecución de tareas complejas, especialmente de planificación, la capacidad de razonamiento, la orientación y el lenguaje (disnomias, anomias, parafasias) y algunas alteraciones comportamentales (Petersen et al., 1999)

La Memoria en el DCL y en la EA

Las investigaciones en fases previas a la EA han demostrado alteraciones en múltiples dominios cognitivos, como: la velocidad psicomotora (Masur et al., 1994), la capacidad verbal, el razonamiento (Jacobs, Sano, Dooneief, Marder, Bell & Stern, 1995), y las habilidades visoespaciales (Small et al., 1997). Sin embargo, la alteración más pronunciada y consistente está en el proceso de memoria, especialmente en la ME (Backman & Small, 1998; Delis, et al., 1988; Elías, et al., 2000; Grober, et al., 2000; Hodges & Graham, 1998). Esta alteración, enmarca el primer síntoma de un cuadro clínico que, aunque sujeto a variabilidad (Ritchie & Touchon, 2000), engloba a una población con alto riesgo de desarrollar la EA, con una tasa de progresión del déficit de memoria a demencia considerablemente más alta que en la población sana comparada por edad (Petersen, et al., 1999).

El hallazgo de que la alteración de la ME, específicamente la METV, se observa en fases previas a la EA, es consistente; tanto con pruebas histopatológicas (Braak & Braak, 1991b) como en las morfológicas (Jagust, Gitcho, Sun, Kuczynski, Mungas & Haan, 2006); esto ha permitido concluir que algunos de los cambios cerebrales más tempranos en esta enfermedad se producen en el hipocampo y algunas estructuras relacionadas, ubicadas en el lóbulo temporal medial.

Hasta hace poco se asumía un declive lentamente progresivo en el DCL; sin embargo, algunos estudios (Backman, et al., 2005; Cerhan, Ivnik, Smith, Machulda, Boeve, Knopman, et al., 2007; Small, et al., 2003), observaron que esta alteración de la METV se genera unos cuatro años antes del diagnóstico de DCL, presentándose una mínima evolución en los siguientes tres años. Por ello, junto al modelo convencional del declive progresivo, algunos autores hablan de otro modelo alternativo que está caracterizado por un período de “meseta”, lo que explicaría la estabilidad del declive mnésico inicial, anterior al diagnóstico de la EA (Smith, Pankratz, Negash, Machulda,

Petersen, Boeve, et al., 2007). Según se ha reportado, esta “meseta” (no evidente para otras capacidades cognitivas) podría ser ocasionada por mecanismos compensatorios que implicarían sistemas redundantes de memoria, sobre-regulación de neurotransmisores o participación de otras redes neuronales (Smith, Cappai & Barnham, 2007).

En suma, se puede manifestar que la literatura reconoce que existe déficit en la METV, en fases clínicas y fases previas; sin embargo, en la fase preclínica de la EA (Almkvist, 1996; Bennett, et al. 2006; Elías et al. 2000; Perry & Hodges, 2000; Small et al. 1997), aún no está claro qué fase de la METV es más vulnerable, ni cuáles tareas son las más sensibles para identificar a los sujetos que desarrollarán demencia (Arnaiz & Almkvist, 2003). Adicionalmente, se reporta, que en fases previas a la EA, se han detectado varios déficit de ME, tanto en la memoria verbal (Tierney, Szalai, Snow, Fisher, Nores, Nadon, et al., 1996), como en la no verbal (Small et al., 1997), al igual que en los diversos tipos de evocación: libre (Grober et al., 2000), facilitada (Backman & Small, 1998), y reconocimiento (Small, et al., 1997). Según distintas investigaciones en estas fases, la evocación inmediata y la diferida son las que están especialmente alteradas (Jacobs, et al., 1995; Petersen, et al., 1999). Así mismo, se ha considerado que la incapacidad de beneficiarse de las pistas semánticas durante la evocación está relacionada con una alta probabilidad de desarrollar la EA, en sujetos con DCL (Petersen et al., 1999; Tierney, et al., 1996). No obstante, Pillon, Deweer, Agid & Dubois demostraron en 1993, que los pacientes con EA obtienen beneficios de las claves de recuperación, aunque muy escasos, cuando se comparan sus desempeños con pacientes que padecen otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, para quienes tales claves resultan realmente eficaces.

Evaluación neuropsicológica

Es un procedimiento que permite conocer el estado cognoscitivo (memoria, lenguaje, atención, praxias, función ejecutiva) actual de un paciente, a través de procedimientos estandarizados. Este procedimiento es una parte integral del diagnóstico de las demencias, y proporciona información sensible y específica para el diagnóstico y el seguimiento fiable del curso del deterioro cognitivo de un paciente (Becker, 1999; Conway, Turk, Miller, Logan, Nebes, Meltzer, et al., 1999; Ricci, Zelkowitz, Nebes, Meltzer, Mintun & Becker, 1999).

Los objetivos de la evaluación neuropsicológica, según Fernández- Guinea (2001), son: 1) Contribuir al diagnóstico temprano de la demencia; 2) Colaborar en el diagnóstico diferencial de otras entidades con las cuales puede confundirse; 3) Delimitar perfiles neuropsicológicos característicos de los diferentes tipos de demencia y las diferentes entidades neurodegenerativas; 4) Establecer el curso y el grado de severidad de las demencias; 5) Señalar las capacidades cognoscitivas afectadas y preservadas; 6) Establecer la línea base para analizar la evolución y el pronóstico de la enfermedad, en relación con el punto anterior; 7) Diseñar intervenciones terapéuticas que se basen en los puntos fuertes del paciente, para tratar los puntos más débiles y susceptibles de rehabilitación, estimulación neuropsicológica o ambas; 8) Evaluar la eficacia terapéutica de los diferentes tratamientos neurofarmacológicos y neuroquímicos, y, por último, 9) Investigar en el campo de las neurociencias y en los estudios que correlacionan datos estructurales, funcionales, cognoscitivos y conductuales.

Evaluación neuropsicológica de la METV en el envejecimiento, DCL y EA

La secuencia y el orden temporal en que se alteran las funciones cognitivas superiores constituye una clave importante en el establecimiento del diagnóstico clínico (Corey-Bloom, Thal, Galasko, Folstein, Drachman, Raskind, et al., 1995; Taylor, Salmon, Rice, Bondi, Hill, Ernesto, et al., 1996). Entre las alteraciones cognitivas más relevantes en los estudios iniciales de la EA, se encuentra la alteración en la METV, caracterizada por una incapacidad para aprender y recordar nuevo material o información; asimismo, se ha catalogado como el primer síntoma percibido por las personas del entorno del paciente (Sahakian, Joyce & Lishman, 1987); por ello, es de gran importancia realizar una evaluación neuropsicológica de este sistema de memoria, en el envejecimiento o en sujetos con riesgo a desarrollar EA, pues se podría identificar algún signo que indicara el inicio de la enfermedad.

Método

Diseño

El presente proyecto se realizó como una investigación cuasi-experimental, tipo descriptivo-comparativo de corte transversal, pues se midieron variables cuantitativas de los desempeños de

las pruebas de METV al comparar dos grupos de portadores de la mutación E280A para Alzheimer Familiar Precoz con y sin DCL y un grupo control.

Población de estudio

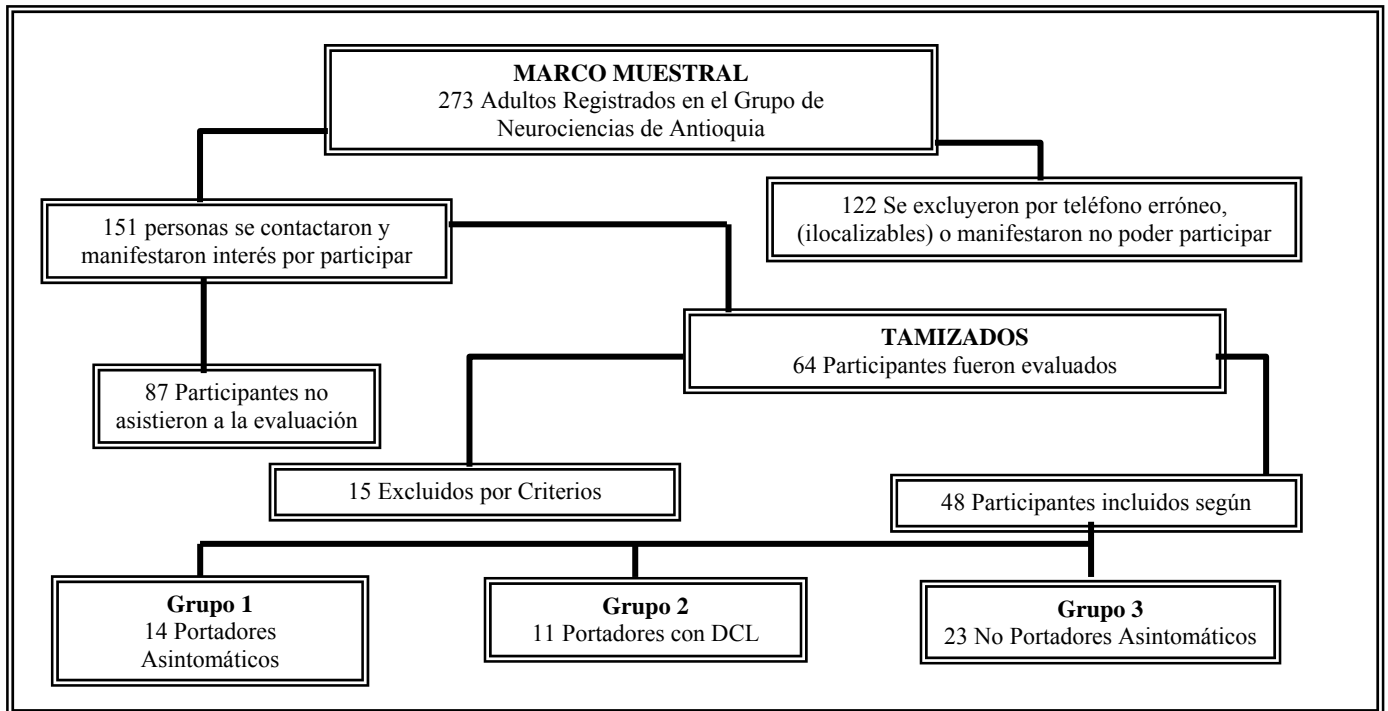
Personas pertenecientes a familias con EAF, por mutación E280A en la PS1 en el cromosoma 14, detectadas en el departamento de Antioquia, las cuales fueron evaluadas tanto por neurología como por neuropsicología a cargo del Grupo de Neurociencias de Antioquia, y se encuentran debidamente genotipificadas.

Participantes

El trabajo se realizó con 3 grupos de participantes: el grupo 1, compuesto por 14 portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la presenilina 1, en el cromosoma 14; el grupo 2 estuvo integrado por 11 portadores de dicha mutación con DCL, y el grupo 3 fue conformado por 23 participantes sanos no portadores.

En el esquema 2 se muestra la selección de la muestra poblacional.

Esquema 2. Selección de la muestra poblacional



Aspectos Éticos de la Investigación

El ministerio de salud de la República de Colombia, en ejercicio de sus atribuciones legales, en especial las conferidas por el Decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990, publica la Resolución N° 008430 de 1993, el 4 de Octubre de 1993, donde se cataloga este estudio como de riesgo mínimo.

Todos los participantes de la investigación dieron su consentimiento, autorizando su participación voluntaria (ver anexo I). Adicionalmente, se les explicó que podrían retirarse en cualquier momento. La información obtenida en las pruebas solo será utilizada y difundida con fines científicos, omitiendo totalmente la identidad del participante (principio de confidencialidad), ya que, según el Artículo 50 de la ley 1090 del 2006, no se deben violar los principios éticos de respeto y dignidad, con el objetivo de salvaguardar el bienestar y los derechos de los participantes.

De la misma forma, los resultados de las pruebas genéticas fueron manejados con absoluta reserva, y los resultados de dichas pruebas no fueron conocidos por los evaluadores.

Finalmente, todo el equipo de investigación se comprometió a manejar la información de la base de datos del Grupo de Neurociencias, única y exclusivamente con fines científicos, protegiendo la identidad de los participantes de esta investigación.

*Criterios de Selección**Criterios generales de inclusión*

- Estar genotipificados
- Tener una edad ≥ 30 y ≤ 55 años
- Escolaridad igual o superior a primero de primaria básica
- No cumplir criterios de Demencia, según el DSM IV (American Psychiatric Association, 2000).

Criterios de exclusión

- Analfabetismo
- Trastornos perceptivos visuales, auditivos o motores, que imposibiliten la evaluación
- Antecedentes de abuso de drogas o alcohol
- Antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas

Criterios de inclusión específicos para cada grupo

Criterios de inclusión para portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la presenilina 1, en el cromosoma 14 (Grupo 1).

- Genotipificación de la mutación E280A, en el gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14, positiva.
- Minimental mayor o igual a 23 (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).
- Escala de Deterioro Global (EDG), menor o igual a 2 (Auer & Reisber, 1997).
- FAST menor o igual a 2 (en inglés *Functional Assessment Staging*) (Auer & Reisber, 1997).
- Escala de trastornos de memoria, con un QP menor o igual a 19.
- No cumplir con los criterios para DCL de Petersen (Petersen et al. 1999).

Criterios de inclusión para: sujetos portadores de la mutación E280A en el gen de la presenilina 1, en el cromosoma 14 con DCL (Grupo 2).

- Genotipificación para E280A, positiva.
- Cumplir con los criterios para DCL, según Petersen (Petersen et al. 1999).

- FAST menor o igual a 3 (en inglés *Functional Assessment Staging*) (Auer & Reisber, 1997).
- EDG menor o igual a 3 (Auer & Reisber, 1997).
- Escala de trastornos de memoria: QP y QF mayor a 19.

Criterios de inclusión para: Sanos no portadores (Controles o Grupo 3)

- Genotipificación para E280A negativa
- Minimental mayor o igual a 23 (Folstein et al, 1975).
- EDG igual a 1 (Auer & Reisber, 1997).
- FAST igual a 1 (en inglés *Functional Assessment Staging*) (Auer & Reisber, 1997).
- Escala de trastornos de memoria, con un QP menor o igual a 19.
- No cumplir con los criterios para DCL, de Pertersen (Petersen et al. 1999).

Instrumentos

A continuación se hará mención de los instrumentos que se tuvieron en cuenta, tanto para la selección de la muestra como para la evaluación de la METV.

Instrumentos utilizados para la selección de la muestra

Se administraron el MMSE y una serie de escalas, las cuales fueron aplicadas por varios evaluadores. Dichos instrumentos hacen parte del protocolo neuropsicológico de demencias del Grupo de Neurociencias de Antioquia.

Minimental State Examination (MMSE) de Folstein (ver anexo II). Es un instrumento sencillo y de rápida aplicación (Folstein et al., 1975). Fue normatizado al contexto colombiano por Ardila, Roselli y Puente (1994), con algunas de las preguntas ligeramente ajustadas a las características de la población estudiada; se utiliza sobre todo para detectar y evaluar la progresión del trastorno

cognitivo asociado a enfermedades neurodegenerativas. Se exploran 5 áreas cognitivas: Orientación, Fijación, Concentración y Cálculo, Memoria y Lenguaje. Su puntuación total máxima es de 30, y los principales parámetros de normalidad son la edad y la escolarización.

Escala de Deterioro Global (EDG) (ver anexo III). Esta escala permite valorar los niveles de funcionalidad del paciente en la vida diaria. Va desde el nivel 1 (normal, no demente) hasta el nivel 7 (demencia tardía) (Auer & Reisber, 1997).

Functional Assessment Staging (FAST) (ver anexo IV). Escala que permite valorar los niveles de funcionalidad del paciente en la vida diaria. Asimismo, es útil para ver el curso de los casos de la EA que siguen una evolución natural. También es de gran utilidad para diferenciar la DTA de otros tipos de demencia. Igualmente, sirve para evaluar la duración de la enfermedad en cada uno de los estados, y para evaluar el orden de pérdida funcional de los pacientes hasta llegar a la demencia. Particularmente, el FAST es útil para continuar valorando el estado funcional del paciente demente, cuando ya ha perdido todas sus funciones cognitivas y el MMSE ha llegado al mínimo puntaje. Consta de 16 apartados, los cuales indican el grado de deterioro en el cual se encuentra el sujeto. La puntuación de la escala corresponde al ítem en el cual se encuentre el paciente: 1, 2, 3, 4, etc, hasta 16. Se debe marcar el numeral que se considere acorde al deterioro del sujeto (Auer & Reisber, 1997).

Escala de trastornos de memoria (ver anexo V). Es un instrumento que permite cuantificar el funcionamiento de la memoria cotidiana del paciente, y a la vez para que éste la valore (metamemoria). La escala se aplica al sujeto y a un familiar. Consta de 15 ítems, cada uno con 4 opciones de respuesta, así: nunca (0), rara vez (1), a veces (2), y casi siempre (3). El sujeto debe establecer con qué frecuencia ocurre cada una de las 15 preguntas formuladas. El punto de corte es 17 puntos. La máxima puntuación es 45 (Grupo de Neurociencias de Antioquia, 1999).

Instrumentos empleados para la evaluación de la METV

Para evaluar la METV, se emplearon dos pruebas diseñadas por Herman Buschke (1999), en el Instituto de Medicina Albert Einstein, de Bronx, New York. El *Memory Impairment Screen*

(MIS), y el *Memory Capacity Test (MCT)*; de igual forma, se administró el *Test de DS*, el cual fue aplicado como prueba de interferencia durante la prueba del MIS. Los test fueron administrados por dos evaluadores.

Memory Impairment Screen (MIS) (ver anexo VI). Para la realización del presente estudio, se empleó la versión adaptada del MIS en lengua hispana para hablantes sudamericanos, realizada por el Laboratorio de Investigación de Funciones Cognitivas de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Buenos Aires, Argentina. En dicha prueba se conservaron las categorías semánticas y las características lingüísticas de los estímulos, de la versión original. Las categorías semánticas propuestas en la versión original corresponden a: juego, vajilla, mensaje y organizaciones no gubernamentales. Dada la dificultad que el grupo de Buenos Aires encontró para la producción de ejemplares de esta última categoría, optaron por sustituirla por la categoría oficios, y, seleccionando para la prueba un ejemplar de la tipicidad correspondiente, con base en un trabajo realizado previamente en que se establecieron los valores de tipicidad para 22 categorías semánticas. Los estímulos del test corresponden a ejemplares de una tipicidad de familiaridad media (Renato & Labos, 1996).

El test consiste en la presentación de una lámina, en la que se hallan cuatro palabras impresas en mayúscula y negrita (Times New Roman 24). Cada palabra pertenece a una categoría diferente. El sujeto debe leer todas las palabras en voz alta (lectura), y posteriormente debe identificarlas (identificación y aprendizaje); (p. ej., cabra), cuando el evaluador nombra la categoría a la que pertenece (animal). Después de haber identificado todas las palabras, señalándolas y diciendo en voz alta la palabra correspondiente, se retira la lámina y se prosigue con una tarea de interferencia no semántica (*DS*) durante 120 segundos. La tarea de interferencia es realizada para prevenir la repetición y, asimismo, para testear el recuerdo de la memoria secundaria. El test de dígito-símbolo –*DS*– suele ser de utilidad para establecer una interferencia previa al recuerdo. Posteriormente, el sujeto debe recordar las cuatro palabras aprendidas con anterioridad, en cualquier orden (recuerdo libre). En caso de que no recuerde alguna de las palabras de la lista inicial, se emplean las mismas pistas de categoría (recuerdo selectivamente facilitado) que se habían utilizado en el aprendizaje para facilitar el recuerdo de sólo aquellos ítems que no logró evocar en el recuerdo libre.

La puntuación del MIS se calcula de la misma forma que en la versión original (MIS total = [recuerdo libre \times 2] + [recuerdo selectivamente facilitado]), concediendo 1 punto por cada palabra correctamente evocada en ambos ensayos. La puntuación del recuerdo libre es una medida de la evocación espontánea, mientras que el recuerdo selectivamente facilitado se refiere a una medida de memoria episódica con ayudas (las pistas categoriales usadas en el aprendizaje).

El rango de puntuaciones queda repartido de esta forma para las tres puntuaciones: recuerdo libre (0-8); recuerdo selectivamente facilitado (0-4), y recuerdo total (0-8).

La interpretación del MIS se realiza analizando cada una de las cuatro variables, donde la *lectura* evalúa las capacidades perceptuales, habilidades para leer correctamente y atención. En cuanto a la memoria, evalúa el registro de información y codificación; la *identificación*, que evalúa el registro de información y codificación específicas, aprendizaje controlado, capacidades semánticas de asociación, rastreo de información, categorización y conceptos específicos de la palabra. Si no se identifica la palabra que pertenece a la categoría dada, se dice que puede existir un problema de tipo cultural debido al bajo nivel de escolaridad, un léxico no muy amplio, o a una alteración que al sujeto se le dificulta la capacidad para categorizar; la variable de *recuerdo libre*, hace referencia a la fase de evocación de la información. Si el sujeto recuerda las cuatro palabras, se dice que registró correctamente; que codificó y almacenó la información; por tanto, evocó sin dificultades; finalmente, el *recuerdo facilitado*, en el cual sólo se otorga la clave semántica si el sujeto lo necesita; esto puede indicar que el sujeto quizás presenta una alteración en la forma como evoca la información, o una alteración en la fase de registro o codificación. Si el sujeto puede acceder a la palabra sin ninguna dificultad con la clave, puede tener una dificultad en la forma de evocación de la información; pero en cambio, si aún con la clave semántica no logra acceder a la palabra, puede presentar una amnesia patológica, debido a que estructuras temporales se encuentran alteradas, producto del DCL o de una fase preclínica de la EA, o amnesia normal, ocasionada por envejecimiento normal.

En conclusión, el MIS es un test breve de trastornos de memoria, que utiliza las técnicas de aprendizaje controlado y recuerdo selectivamente facilitado para optimizar la fase de codificación. El aprendizaje controlado requiere que el sujeto busque e identifique la palabra a

recordar, según una pista semántica (categoría). La misma pista semántica se utiliza para el recuerdo facilitado. Utilizando las mismas pistas en el aprendizaje y el recuerdo, se minimiza el decremento del recuerdo total por factores externos, tales como la inatención o la ansiedad.

Memory capacity test (MCT) (ver anexo VI). Es un test que emplea una serie de estrategias semánticas para un adecuado proceso de aprendizaje, y evalúa la capacidad de memoria humana. Según un estudio de Herman Buschke, que aún no ha sido publicado, pero que dio a conocer en una conferencia en el congreso de la SLAN, el 13 de noviembre del 2006 en Buenos Aires, Argentina. Buschke (2006) manifiesta que el MCT es un test útil para detectar la disminución de la memoria episódica, en sujetos sin síntomas evidentes de EA ni DCL. Este test tiene algunas limitaciones, ya que no han sido publicados datos de validación en ningún contexto, pero, al parecer, los resultados arrojados por estudios donde se ha empleado, han sido extraordinarios para detectar síntomas preclínicos de METV.

El test consta de dos listas con dieciséis palabras cada una, las cuales se presentan en cuatro láminas de cuatro palabras cada una; cada palabra hace parte de una categoría específica o clave semántica que el sujeto debe asociar (ej. tipo de árbol: pino). El uso de las claves (categorías) facilita el aprendizaje, ya que propicia el aprendizaje controlado que facilitará la memorización de la primera lista de dieciséis artículos, cada uno con una categoría explícita. En cuanto al aprendizaje de la segunda lista, se suministrarán dieciséis nuevas palabras que poseen la misma clave de categoría que la lista anterior; posterior a ello se realiza la unión de ambas listas, donde se le da la clave semántica al paciente, quien debe evocar las dos palabras de las dos listas que leyó, pertenecientes a la misma categoría. Finalmente, se efectúa el recuerdo libre con un tiempo límite de noventa segundos, donde el paciente debe tratar de recordar la mayor parte de palabras leídas.

Según Buschke (2006) en pacientes asintomáticos se pueden detectar algunas disminuciones en la memoria episódica, caracterizados por una disminución en el recuerdo de la segunda lista en el MCT, cuando las dos categorías de las listas son aprendidas y evocadas con la clave de categoría.

La puntuación del MCT para recuerdo con clave, resulta de la sumatoria del total de palabras evocadas tanto para la lista Uno como para la lista Dos. El total de la subprueba de recuerdo libre se obtiene de sumar las palabras evocadas correctamente, pertenecientes a ambas listas.

Buschke (2006) postula que el aprendizaje y el recuerdo controlado son necesarios para maximizar el recuerdo inducido por la codificación específica; además, este test asegura que la disminución del recuerdo es debida a un decline mnésico, debido a una sintomatología preclínica, la cual evolucionará a DCL, sin desconocer que su curso probablemente progrese a EA.

Prueba de Dígito Símbolo (DS.) (Ver anexo VI). La tarea de DS es una prueba que forma parte de la mayoría de los sistemas de evaluación cognitiva. Es componente de la Escala de Inteligencia Wechsler para adultos y niños (WAIS Y WISC), como lo es también de la Escala de Memoria, del mismo autor (Wechsler, Tulsky & Zhu, 2001). Ha sido incorporada a la mayoría de las baterías neuropsicológicas de uso en la actualidad, ya que representa una medida de atención, concentración, memoria visual, velocidad psicomotora y de memoria a corto plazo.

Se le presentan al sujeto dos tablas, de dos filas cada una. En la primera fila de la primera tabla aparecen los números ordenados de 1 a 9. En la segunda fila de la primera tabla aparecen símbolos debajo de cada número, de modo que cada símbolo se corresponda con un dígito. En la segunda tabla se presentan al sujeto los números de forma aleatoria, y el sujeto debe colocar debajo de cada número el símbolo que le corresponde. Cuando el sujeto estima que ha finalizado la tarea (no tiene la obligación de llenar todos los casilleros) se le deja esperando hasta que pase el tiempo pre establecido (120 segundos). En seguida se califica como correcto o incorrecto, y se da la puntuación de 1 ó 0 a cada intento, según corresponda.

Procedimiento

Fase 1: Logística.

Duración: 5 meses.

Esta fase se llevó a cabo entre diciembre de 2006 y mayo de 2007, aproximadamente. Al inicio se realizó una extensa consulta bibliográfica acerca de los test empleados. El MIS, cuenta con amplios estudios de validez en diferentes contextos, aunque no en Colombia; no obstante, dados los resultados obtenidos con este test en investigaciones previas, se decidió emplearlo.

Adicionalmente, se hizo un estudio del MCT con su autor original, quien se manifestó muy atento a las dudas e inquietudes generadas por el test. Dicha prueba no cuenta con una adaptación, ni validación en contexto hispanoparlante, por lo cual hubo necesidad de realizar la traducción y adaptación de inglés a español de las palabras del MCT, tarea realizada por la psicóloga en tesis de este estudio; además, la adaptación fue autorizada por el autor original (Herman Buschke, *Instituto de Medicina Albert Einstein de Bronx, New York*), para administrarlas en el contexto hispano.

Para el empleo de los dos test, se firmó un consentimiento, mediante el cual el doctor Buschke autorizó su uso en el Grupo de Neurociencias de Antioquia, siempre y cuando se respetaran los derechos de autor.

Para la adaptación del test se conservaron las categorías o claves semánticas. Los cambios en las palabras se realizaron con base en una encuesta realizada a 80 personas de algunas regiones del país (Antioquia, Santander, Norte de Santander, Cundinamarca y Santa Marta), de diferentes edades y niveles educativos. Para la tabulación de los datos, se diseñó una base de datos con las respuestas dadas por los participantes en forma espontánea, al preguntarles por 2 palabras pertenecientes a 16 categorías. Posteriormente, las respuestas fueron consignadas en una tabla Excel y se escogieron las 2 palabras correspondientes a cada categoría que fueron de mayor producción por los participantes, adicionalmente, se analizó estadísticamente el porcentaje de tipicidad de cada palabra según las categorías semánticas, donde se clasificaron según los rangos de familiaridad (alta, media y baja), de acuerdo al percentil 33.66. Con base en este procedimiento, se efectuaron las modificaciones del test. En la tabla 1, se pueden observar los porcentajes de tipicidad de cada ítem (palabra) de acuerdo a la categoría semántica.

Tabla 1.

Cuadro de porcentajes de tipicidad

Lista 1			Lista 2		
Ítem	%	Rango de familiaridad	Ítem	%	Rango de familiaridad
Trucha	13,75	Baja	Tiburón	12,5	Baja
Estados unidos	22,5	Baja	Carlos	17,5	Baja
Juan	25	Baja	Abogado	27,5	Baja

Papá	32,5	Baja	Pino	36,25	Media
Whiskey	32,5	Baja	Coronel	37,5	Media
Tenis	33,75	Media	Lino	37,5	Media
Plata	40	Media	Mamá	40	Media
Roble	40	Media	Ron	42,5	Media
Rojo	42,5	Media	Oro	47,5	Media
General	45	Media	Esmeralda	63,75	Media
Mezquita	45	Media	Iglesia	63,75	Media
Seda	52,5	Media	Fútbol	65	Media
Rubí	57,5	Media	Azul	67,5	Alta
Euro	60	Media	Colombia	67,5	Alta
Doctor	63,75	Media	Dólar	72,5	Alta
Segundos	70	Alta	Minutos	77,5	Alta

Familiaridad baja ≤ 33 ; Familiaridad media ≤ 66 ; Familiaridad alta ≥ 66

En cuanto al MIS, se empleó la versión argentina del test, adaptada por el Grupo de Neurociencias de Buenos Aires (Argentina), y su uso fue autorizado por la autora de la misma versión (Edith Labos, *Laboratorio de Investigación de Funciones Cognitivas de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*).

En esta fase también se efectuó la discusión sobre la prueba de interferencia que se emplearía, resultando el test de DS, ya que su duración de 120 segundos permite medir otras funciones independientes de la memoria, como motricidad y atención. Adicionalmente, se estructuró el formato de consentimiento informado, que es un acuerdo por escrito en donde el paciente autoriza su participación voluntaria en la investigación, con el pleno conocimiento de los procedimientos, beneficios y riesgos que implica la misma.

Finalmente, se determinó cada una de las variables a medir, con el propósito de diseñar la base de datos respectiva para el registro de la información. A continuación, en la Tabla 2, 3, 4, 5 y 6 se exponen las variables contempladas en este estudio.

Tabla 2.

Cuadro de operacionalización de variables demográficas

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel Medición	Unidad de Medida
<u>Variables Demográficas</u>				
Sexo	Género del individuo	Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino.
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Número de años.
Escolaridad	Años de estudio	Cuantitativa	Razón	Número de años de estudio.

Tabla 3.

Cuadro de operacionalización de las variables de análisis

Nombre de la Variable	Naturaleza	Nivel de Medición	Valores Asignados	Observaciones
<u>Variables de Análisis</u>				
Mutación	Cualitativa	Nominal	1. Portador 2. No portador	Según la prueba genética.
Status Clínico	Cualitativa	Nominal	1. No afectado (Participantes asintomáticos sanos) 2. Afectado (Participantes con DCL)	Se definió según los resultados y previos de la evaluación neurológica y neuropsicológica de los participantes.

Tabla 4.

Cuadro de operacionalización de las variables de análisis del MIS

Nombre de la Variable	Naturaleza	Nivel de Medición	Valores Asignados	Observaciones
Lectura	Cuantitativa	Razón	0-4	Total de palabras leídas
Identificación	Cuantitativa	Razón	0-4	Total de palabras pareadas por categoría.
Recuerdo libre	Cuantitativa	Razón	0-4	Número de palabras evocadas libremente.
Recuerdo facilitado (con clave)	Cuantitativa	Razón	0-4	Número de palabras evocadas con clave categorial o ayuda semántica.
Total MIS	Cuantitativa	Razón	0-8	Se multiplica el número de palabras del recuerdo libre X 2 y se suma el número de palabras del recuerdo facilitado.

Tabla 5.

Cuadro de operacionalización de las variables de análisis del test de Dígito Símbolo

Nombre de la Variable	Naturaleza	Nivel de Medición	Valores Asignados	Observaciones
Tiempo	Cuantitativa	Razón	120 segundos	Tiempo en segundos.
Número de intentos	Cuantitativa	Razón	0-	Número total de intentos realizados.
Correctas	Cuantitativa	Razón	0-	Número de intentos correctos.
Número de errores	Cuantitativa	Razón	0-	Número de intentos fallidos.

Tabla 6.

Cuadro de operacionalización de las variables de análisis del MCT

Nombre de la Variable	Naturaleza	Nivel de Medición	Valores Asignados	Observaciones
Recuerdo facilitado lista 1	Cuantitativa	Razón	0-16	Total de palabras evocadas con clave en la primera lista.
Recuerdo facilitado lista 2	Cuantitativa	Razón	0-16	Número de palabras de la segunda lista evocadas con clave.
Total evocación facilitada de categorías semánticas	Cuantitativa	Razón	0-32	Total de palabras evocadas cuando se solicitan las dos palabras pertenecientes a la misma categoría.
Recuerdo libre lista 1	Cuantitativa	Razón	0-16	Total de palabras de la primera lista evocadas libremente.
Recuerdo libre lista 2	Cuantitativa	Razón	0-16	Total de palabras de la segunda lista evocadas libremente.
Puntuación global del Recuerdo libre	Cuantitativa	Razón	0-32	Total de palabras correctas de ambas listas evocadas libremente.
Número de pares en el recuerdo libre	Cuantitativa	Razón	0-16	Número de palabras evocadas de la segunda lista cuando fueron evocadas también en la primera lista (en el recuerdo libre)

Fase II

Duración: 1 mes

Esta fase tuvo lugar entre los meses de mayo y junio de 2007. Una vez organizado el material se realizó una capacitación en la aplicación de los instrumentos, basados en los manuales originales de las pruebas. En la misma medida, los evaluadores fueron instruidos en el manejo de los pacientes, con el fin de estandarizar la toma de datos y minimizar al máximo los errores en la etapa de recolección de datos.

Posteriormente, se efectuó una prueba piloto en la cual se tomó una muestra de 5 participantes portadores asintomáticos, con 5 participantes sanos y sin mutaciones, y 5 participantes portadores con DCL. Esta muestra se obtuvo gracias a la colaboración de pacientes que acudieron a consulta neurológica o neuropsicológica, y que fueron remitidos por el neurólogo. Cabe señalar que todo el procedimiento se realizó con el fin de evaluar la aplicación del instrumento e implementar las correcciones necesarias.

Fase 3: Reclutamiento de individuos y/o recolección de información

Duración: 14 meses (junio de 2007 a enero de 2009)

Esta fase se llevó a cabo entre junio de 2007 y enero de 2009, tiempo en el cual se tuvo que hacer un receso aproximado de 10 meses, debido a las prácticas realizadas por la autora del presente trabajo.

Una vez realizadas las correcciones en el protocolo, se dio inicio a la búsqueda de los participantes, que hacían parte de la población antioqueña y fueron evaluados por el Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia. Los participantes fueron seleccionados de la base de datos SISNE del grupo, y sólo se eligieron aquellos que cumplían los criterios generales de inclusión.

A partir de esto, se realizó una revisión de la última evaluación neuropsicológica y neurológica que se les había aplicado previamente, eligiendo sólo aquellas personas vigentes (teniendo en cuenta la fecha de ambas evaluaciones con la fecha programada para la aplicación del protocolo de memoria episódica verbal, se escogieron los individuos que no superaran los 18 meses), de la revisión previa. Sólo se escogieron los que presentaban un diagnóstico clínico asintomático en las dos evaluaciones, y pacientes cuyo diagnóstico clínico era de DCL. De igual

forma, se descartaron las historias de los pacientes que comportaran con algún criterio de exclusión (según el examen neurológico).

De acuerdo con la evaluación neuropsicológica, se revisaron las siguientes pruebas: el Minimental (ver anexo II), el EDG (ver anexo III), el FAST (ver anexo IV), y la escala de quejas subjetivas de pérdida de memoria (QSPM), (ver anexo V), con el fin de constatar si los participantes cumplían o no con los demás criterios de inclusión. Fue ésta la forma en que se seleccionaron los participantes del estudio.

Luego del proceso de selección, los sujetos fueron contactados vía telefónica, y se les describió el propósito del proyecto. Además, se solicitó a cada uno su consentimiento para participar en forma voluntaria en la investigación “Alteraciones preclínicas de la memoria episódica de tipo verbal en fases previas de la Enfermedad de Alzheimer Familiar Precoz”. A la vez se les indicó en forma clara su derecho a retirarse en cualquier momento que lo considerasen necesario, advirtiendo a la vez que toda la información sería procesada de forma anónima y confidencial. En los casos de algunos sujetos que vivían en las afueras de Medellín, se realizó una visita previa a su respectivo hogar, donde se les explicó el propósito del estudio, y a aquellos que accedieron a participar libremente se les dio a conocer las fechas en las cuales se ejecutaría el trabajo de campo.

Una vez realizado lo anterior, se prosiguió con la toma de datos, realizada en un consultorio de la IPS Universitaria, en la Sede de Investigación Universitaria (SIU) de la Universidad de Antioquia. Antes de la aplicación de las pruebas, se tuvo una corta conversación con cada participante, con el propósito de establecer un lazo de empatía y seguridad entre el paciente y el equipo, con el fin de disminuir los niveles de estrés y resistencia que pudiera presentar. Posteriormente, se dio inicio a la aplicación del protocolo diseñado para este estudio, indagando como primera medida los datos generales y demográficos (edad, sexo, estado civil, actividad, procedencia) del paciente. Cumplida esta fase preparatoria, se dio inicio a la aplicación de las pruebas. Se decidió aplicar en primera instancia el MIS, con la intención de prevenir posibles interferencias con el MCT. La prueba del MIS fue administrada en dos partes; como primera medida, el participante debía leer e identificar las palabras; posteriormente, se aplicaba la tarea de

interferencia (dígito-símbolo) de la escala de inteligencia Wechsler (WAIS-III), (Wechsler, Tulsy & Zhu, 2001), y en forma ulterior se realizaba la del recuerdo libre y del recuerdo facilitado, si era necesario. Finalmente, la evaluación terminó con la administración del MCT, en la cual el sujeto debía leer cada palabra e identificarla luego con la clave semántica otorgada (el procedimiento inicial es semejante al del MIS) (ver anexo VI).

Este protocolo fue administrado por dos evaluadores, y tuvo una duración aproximada de 30-40 minutos. Dicho protocolo se efectuó en una sesión. Y en ningún momento, se tuvo conocimiento de los resultados de los exámenes genéticos.

Fase 4: Procesamiento de la información y análisis de datos.

Duración: 8 meses (febrero de 2009 a octubre de 2009).

Antes de explicar los pormenores del procesamiento de la información, es indispensable mencionar que para el desarrollo del presente proyecto de investigación hubo necesidad de abordar una serie de sesgos que podrían presentarse durante la ejecución del estudio. Algunos de ellos se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 7.

Control de Sesgos de Información

Del observado	Participación voluntaria en el estudio. Conocimiento del propósito de la investigación.
Del observador:	La estudiante en tesis Sara Julieta Romero Vanegas. Estudio a ciegas aleatorizado. Ni el MIS ni el MCT se han aplicado en Colombia; tampoco en la población a estudiar.
Del instrumento	EL MIS es un test validado en España y en población anglosajona El MCT tiene validación y estandarización en población de habla inglesa y población europea pero no en población latinoamericana, hasta ahora.

Luego de recolectar la información, fue tabulada en una base de datos de Excel, que se diseñó para tal fin. La base de datos contenía información con los datos sociodemográficos, y los resultados obtenidos en cada variable del MIS, MCT y en la prueba de interferencia.

Una vez estaba la información almacenada, los datos fueron exportados al programa SPSS para su análisis estadístico correspondiente, en el cual se realizó comparación entre los tres grupos, de la siguiente forma: sanos no portadores vs. portadores asintomáticos y vs. DCL, la muestra estuvo comprendida por 23 participantes sanos no portadores, 14 participantes portadores asintomáticos y 11 pacientes portadores con DCL, y fueron equiparados en relación con la edad, sexo y escolaridad.

Una vez realizados los análisis de los datos, se inició con la descripción del desempeño de los participantes, en cada una de las pruebas aplicadas. Esto con el objetivo de identificar cuales eran las variables donde los sujetos obtenían un desempeño mas bajo o mas alto en relación al grupo 3.

Fase5: Generación de informe final y divulgación de los resultados

Duración: 10 meses.

Una vez analizados los datos, se dio inicio a la interpretación de la información obtenida, donde los resultados permitían contrastar la teoría con los hallazgos del estudio. El propósito era identificar posibles alteraciones en el sistema de METV en los participantes portadores asintomáticos y pacientes portadores con DCL, como quedó manifiesto en el objetivo general de esta investigación. Es de advertir que en este trabajo se hizo una descripción del desempeño de los participantes en un protocolo de METV, donde se esbozaron varios déficit en el sistema.

Finalmente, las conclusiones se destacaron en un único informe para la Universidad Pontificia Bolivariana, y los resultados fueron presentados y discutidos previamente con el asesor estadístico y epidemiólogo Daniel Camilo Aguirre, el asesor teórico y neurólogo, Francisco Javier Lopera Restrepo, y la psicóloga Claudia Marcela Valencia Marín, en representación del Grupo de Neurociencias de Antioquia.

Análisis de Datos

Se diseñó una base de datos en el programa Access de Microsoft, que se exportó luego a una hoja de cálculo de Microsoft Excel para ser utilizada e importada a los programas específicos, con el fin de realizar el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15.0®, y el programa GrapPad PRISMA 5.0.

Seguidamente, se pasó a describir las características demográficas y los distintos niveles de desempeño de los sujetos en las tareas de METV y el test de DS, utilizando medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, rango, desviación estándar e intervalo), lo que permitiría calcular luego la frecuencia o porcentaje en la *variable de tipo cualitativo*: sexo (masculino/femenino). Enseguida se procedió a comparar los grupos con relación a la edad y la escolaridad, con el ANOVA no paramétrico de Kruskal Wallis, y luego con el factor sexo aplicando la prueba Chi Cuadrado de Homogeneidad.

El paso a seguir consistió en hacer un análisis de los desempeños mostrados en las diferentes pruebas de METV implementadas, MIS y MCT, teniendo en cuenta, además del status clínico (No Afectado-Afectado), el status genético (No Portador-Portador) de los participantes, quedando organizados en la forma siguiente: Grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la PS1, en el cromosoma 14; Grupo de portadores con DCL de la mutación E280A en el gen de la PS1, en el cromosoma 14, y un Grupo Control (sanos). Para tal fin, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía de *Kruskall-Wallis*, dependiendo de la distribución de los datos, dentro o fuera de los rangos de normalidad respectivamente; de igual forma, se empleó también *la prueba de Dunn's* –no paramétrica– para comparaciones múltiples entre los grupos. Para estas pruebas estadísticas se estableció como nivel de significación, $p \leq 0.05$, $p \leq 0.01$ y $p \leq 0.001$.

Finalmente, se calculó el tamaño del efecto (TE) al comparar los grupos por pares de estudio (Portadores Asintomáticos Vs Portadores con DCL; Sanos Vs Portadores con DCL, y Portadores Asintomáticos Vs Sanos), considerando como diferencias significativas aquellos puntajes que fueran superiores a 0.75 (Cohen, 1968; Cohen, 1988; Casado Prieto & Alonso, 1999).

El tamaño del efecto (TE) es una medida estandarizada de las diferencias entre los grupos, que permite analizar si las diferencias encontradas pueden ser consideradas clínicamente como lo propone Cohen, ya que el porcentaje de traslape entre los grupos (sujetos con similar comportamiento en la prueba de ambos grupos), a medida que aumenta el TE éste disminuye. Las limitaciones del TE consiste en asumir distribución normal para la diferencia de medias estandarizada, por tanto debe analizarse con precaución.

Resultados

La información está organizada en tablas, en donde los datos han sido consignados en forma de porcentajes, medias, desviaciones estándar, intervalos de confianza, puntajes *t* y el valor de *p*.

Tabla 8.

Características sociodemográficas de los participantes: No portadores sanos, portadores asintomáticos y portadores con DCL de la mutación E280A en la PSI.

Variables Demográficas	Portadores Asintomáticos	Portadores con DCL	No Portadores	Estadístico	Grupo 1, 2 y 3	Grupo 1 y 2	Grupo 1 y 3	Grupo 2 y 3			
	(Grupo 1)	(Grupo 2)	(Grupo 3)		Valor p	TE	Valor p	TE	Valor p	TE	
	N= 14	N= 11	N=23								
	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>								
Edad	38.4 (3.7)	44.7 (5.3)	39.7 (10.4)	5.85 a	*	1.47	**	0.16	NS	0.57	NS
Escolaridad	9.9 (3.7)	9.9 (3.5)	8.9 (4.8)	1.42 a	NS	0	NS	0.23	NS	0.23	NS
Genero (%)				4.4 b	NS						
Masculino	7 (50%)	3 (27%)	4 (17%)								
Femenino	7 (50%)	8 (73%)	19 (83%)								

a ANOVA de Kruskal-Wallis.

b Chi-Cuadrado de Pearson.

DE: Desviación estándar.

* si $p \leq 0.05$

** si $p \leq 0.01$

*** si $p \leq 0.001$

Ns: no significativo

En la tabla 8, se muestran las características sociodemográficas de los tres grupos de participantes que fueron evaluados en la fase 3 (Reclutamiento de individuos y/o recolección de información), en los cuales se dividieron tres grupos: 14 participantes portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la PS 1, en el cromosoma 14 (grupo 1); 11 pacientes portadores de dicha mutación con DCL (grupo 2), y 23 participantes sanos (grupo 3).

Según los resultados estadísticos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables sociodemográficas: escolaridad y género, pero si se presentan en la edad, específicamente, cuando se comparó el grupo 1 con el grupo 2, mostrando una edad mayor en este último grupo. En general, los participantes de este estudio tenían un nivel educativo medio, y en todos los grupos la proporción de mujeres fue mayor.

Tabla 9.

Comparación del desempeño en el MCT entre los tres grupos de estudio.

Variables	Portadores Asintomáticos	Portadores con DCL	No Portadores (control)	Grupo 1, 2 y3	Grupo 1 y 2		Grupo 1 y 3		Grupo 2 y 3		
	(Grupo 1)	(Grupo 2)	(Grupo 3)	Kruskall-Wallis (gl)	Dunn's		Dunn's		Dunn's		
	N= 14 Media (DE)	N= 11 Media (DE)	N=23 Media (DE)		Valor p	TE	Valor p	TE	Valor p	TE	Valor p
Recuerdo facilitado lista 1	14.1 (1.2)	9.4 (3.4)	15.2 (1.3)	23,34 (2)	***	2.03	Ns	0.89	Ns	2.74	***
Recuerdo facilitado lista 2	11.5 (3.4)	4.7(4.0)	12.8(2.8)	17.75 (2)	***	1.93	**	0.44	Ns	2.59	***
Total evocación facilitada de categorías semánticas	11.3 (4.2)	4.0 (3.9)	13.1 (2.9)	20.00 (2)	***	1.87	**	0.54	Ns	2.89	***
Puntuación global del Recuerdo libre	16.6 (6.9)	4.9 (5.6)	21.3 (4.8)	23.64 (2)	***	1.92	*	0.85	Ns	3.34	***
Recuerdo libre lista 1	8.4 (3.4)	2.5 (3.0)	11.1 (2.1)	24.77 (2)	***	1.9	*	1.04	Ns	3.67	***

Recuerdo libre lista 2	8.1 (3.6)	2.4 (2.8)	10.2 (2.9)	21.81 (2)	***	1.81	*	0.68	Ns	2.8	***
Número de pares en el recuerdo libre	7.0 (3.8)	1.6 (2.2)	9.6 (3.1)	22.17 (2)	***	1.76	*	0.79	Ns	2.89	***

DE: Desviación estándar.

TE: Tamaño del efecto.

TE ≥ 0.75

* si $p \leq 0.05$

** si $p \leq 0.01$

*** si $p \leq 0.001$

Ns: no significativo

Para realizar la comparación del desempeño en el MCT de los tres grupos de estudio, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía o *Kruskall-Wallis*. De igual forma, se empleó la Prueba de Dunn's –prueba no paramétrica– para hacer comparaciones múltiples entre los grupos. Para estas pruebas estadísticas, se estableció como nivel de significación mínimo $p \leq 0.05$; y de mayor nivel de significación: $p \leq 0.01$ y $p \leq 0,001$ y, finalmente, se calculó el TE para analizar si existían diferencias clínicas con un $TE \geq 0.75$.

Según el análisis de *Kruskall Wallis*, se evidenciaron diferencias al comparar los tres grupos de estudio, en los grados de libertad –Gl– y el valor p, ya que fue inferior a 0.001, circunstancia que mostró una diferencia altamente significativa, con un nivel de confianza de 99.9%.

En cuanto a la comparación por pares, la Prueba de Dunn's no demostró diferencias estadísticas cuando se comparó el grupo 1 con el grupo 3. No obstante, al analizar los TE, se hallaron diferencias en las siguientes variables: Recuerdo facilitado de la lista 1 (TE=0.89), puntuación global del recuerdo libre (TE=0.85), recuerdo libre de la lista 1 (TE= 1.04) y la variable de número de pares en el recuerdo libre (TE=0.79). Estas diferencias en el TE evidencian alteraciones o déficit a nivel clínico en el grupo 1, por tanto la medida resulta de utilidad para diferenciar entre sanos y portadores asintomáticos.

Al realizar las comparaciones entre los grupos 1 y 2, la primera variable de recuerdo facilitado de la lista 1 no fue significativa, es decir que no hubo diferencias en ambos grupos 2. Sin

embargo, las otras variables sí demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo 1, evidenciando que la variable de recuerdo facilitado de la lista 2 obtuvo una $p \leq 0.01$, igualmente, se observa este resultado en la variable de total de evocación facilitada de categorías semánticas, lo cual indica un nivel de confianza de 99% en ambas variables. De forma similar, las variables restantes dieron como resultado una $p \leq 0.05$, lo cual corresponde a un 95% de nivel de confianza. En cuanto al TE, se pudo observar diferencias clínicas en todas las variables, aunque solo en la variable de recuerdo facilitado de la lista 1 no se encontró una correspondencia estadísticamente significativa.

En los grupos 2 y 3 se observaron diferencias estadísticas altamente significativas a favor del grupo 3, en todas las variables analizadas del MCT, con un valor $p \leq 0,001$; es decir, que estos análisis demostraron tener un nivel de confianza de 99.9%. El TE también demostró ser altamente significativo; por tanto, los resultados aportados podrían ser explicados por la misma condición clínica de los pacientes.

Tabla 10.

Comparación del desempeño en el MIS entre los tres grupos de estudio.

Variables	Portadores Asintomáticos	Portadores con DCL	No Portadores (control)	Grupo 1, 2 y 3	Grupo 1 y 2	Grupo 1 y 3	Grupo 2 y 3				
	(Grupo 1)	(Grupo 2)	(Grupo 3)	Kruskall-Wallis	Dunn's		Dunn's				
	N= 14 Media (DE)	N= 11 Media (DE)	N=23 Media (DE)	(gl)	Valor p	TE	Valor p	TE	Valor p	TE	Valor p
Lectura MIS	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	0.00 (2)	Ns	0	Ns	0	Ns	0	Ns
Identificación MIS	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	0.00 (2)	Ns	0	Ns	0	Ns	0	Ns
Recuerdo libre	2.3 (1.4)	0.5 (1.2)	3.5 (0.6)	23.66 (2)	***	1.43	Ns	1.26	*	3.7	***
Recuerdo facilitado (con clave)	1.3 (1.1)	0.5 (0.9)	0.49 (0.5)	7.74 (2)	*	0.82	Ns	1.07	*	0	Ns
TotalMIS	5.9 (1.9)	1.6 (2.6)	7.3 (0.8)	24.78 (2)	***	2.01	*	1.09	Ns	3.68	***

DE: Desviación estándar.

TE: Tamaño del efecto.

TE ≥ 0.75

* si $p \leq 0.05$

** si $p \leq 0.01$

*** si $p \leq 0.001$

Ns: no significativo

Para realizar la comparación en el desempeño del MIS con los tres grupos de estudio, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía o *Kruskall-Wallis*; de igual manera, se empleó la *Prueba de Dunn's* –prueba no paramétrica–, para hacer comparaciones múltiples entre los grupos. Para estas pruebas estadísticas, se estableció como nivel de significación mínimo $p \leq 0.05$; y de mayor nivel de significación: $p \leq 0.01$ y $p \leq 0.001$ y, finalmente, se calculó el TE para analizar si existían diferencias clínicas con un $TE \geq 0.75$.

Según el análisis de *Kruskall Wallis*, se hallaron diferencias en los tres grupos de estudio, en los grados de libertad –Gl– y el valor p, ya que fue inferior a 0.001, lo cual constituye una diferencia altamente significativa, con un 99.9% de nivel de confianza, hecho demostrado sólo en dos de las variables de la prueba: recuerdo libre y puntuación total del MIS; en cuanto a la variable de recuerdo facilitado, se obtuvo un valor p de 0.021.

Al realizar la comparación entre los grupos 1 y 2, sólo se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo 1, en la variable de puntuación total del MIS, con un valor $p \leq 0.05$, con un nivel de confianza del 95% y también presentó un alto TE (2.01). En las demás variables de este test: recuerdo libre (TE=1.43) y recuerdo facilitado (TE=0.82), se observaron diferencias significativas solo a nivel clínico según los resultados del TE, a favor del grupo 1.

En el grupo 1 y 3, no se revelaron diferencias significativas en la variable de puntuación total del MIS; pero sí se evidencia diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo 3, en las variables de recuerdo libre y recuerdo facilitado, con una $p \leq 0.05$, equivalente a un nivel de confianza de 95%. Además, en estas variables se observó diferencias significativas en el TE, indicando también importancia a nivel clínico. Al contrario, las variables de lectura e identificación no resultaron significativas a nivel estadístico ni clínico.

De otro lado, los análisis entre los grupos 2 y 3 evidenciaron diferencias altamente significativas a favor del grupo 3, en las variables de recuerdo libre y total de MIS, con un valor $p \leq 0,001$, con un nivel de confianza de 99.9% y unos TE de 3.7 y 3.68 respectivamente. En cuanto a la variable de recuerdo facilitado, no se observaron diferencias estadísticas y tampoco en el TE en ambos grupos.

Las variables de lectura e identificación en todos los grupos se interpreta estadísticamente como error, porque la varianza en 0, es constante; la variabilidad también es 0, al igual que la media y la desviación estándar. El valor p es de 1.000, lo cual corrobora que no existen diferencias estadísticas; esto puede ser debido a que los participantes del estudio tienen una escolaridad mayor a quinto primaria, razón que garantiza que pueden leer e identificar las palabras incluidas en la prueba.

Tabla 11.

Comparación del desempeño en el test de Dígito Símbolo entre los tres grupos de estudio.

Variables	Portadores Asintomáticos	Portadores con DCL	No Portadores (controles)	Grupo 1, 2 y 3	Grupo 1 y 2	Grupo 1 y 3	Grupo 2 y 3				
	(Grupo 1)	(Grupo 2)	(Grupo 3)	Kruskall-Wallis	Dunn's		Dunn's				
	N= 14 Media (DE)	N= 11 Media (DE)	N=23 Media (DE)	(gl)	Valor p	TE	Valor p	TE	Valor p	TE	
Número de intentos	35.9 (17.3)	16.5 (13.8)	37.9 (19.9)	10.42 (2)	**	1.27	*	0.11	Ns	1.21	**
respuestas Correctas	35.4 (17.6)	15.8 (13.4)	36.9 (20.1)	10.11 (2)	**	1.28	*	0.08	Ns	1.19	**
Número de errores	0.4 (0.6)	0.7 (0.8)	1.0 (2.0)	1.23 (2)	Ns	0.45	Ns	0.38	Ns	0.18	Ns

DE: Desviación estándar.

TE: Tamaño del efecto.

TE ≥ 0.75

* si $p \leq 0.05$

** si $p \leq 0.01$

*** si $p \leq 0.001$

Ns: no significativo

Para realizar la comparación del desempeño en la prueba de Dígito-Símbolo de los tres grupos de estudio, se realizó un análisis de varianza (*ANOVA*) de una vía o *Kruskall-Wallis*; de igual forma, se decidió emplear *la Prueba de Dunn's* –prueba no paramétrica– para hacer comparaciones múltiples entre los grupos. Para estas pruebas estadísticas, se estableció como nivel de significación mínimo $p \leq 0.05$; y de mayor nivel de significación: $p \leq 0.01$ y $p \leq 0,001$ y, finalmente, se calculó el TE para analizar si existían diferencias clínicas con un $TE \geq 0.75$.

El análisis de *Kruskall Wallis* no evidenció diferencias en los tres grupos de estudio, en el valor *p*. Por otro lado, al hacer la comparación entre los grupos 1 y 2, la prueba de *Dunn's* evidenció diferencias a favor del grupo 1, en las variables de número de intentos y respuestas correctas, con un valor $p \leq 0.05$ y unos TE 1.27 y 1.28 respectivamente; sin embargo, la variable de número de errores no mostró diferencias estadísticamente significativas ni tampoco en el TE de ambos grupos.

Al comparar los grupos 1 y 2, la prueba de *Dunn's* no demostró diferencias estadísticas ni clínicas en el TE e igualmente, esto ocurrió al comparar los grupos 1 y 3.

Los análisis entre los grupos 2 y 3, permitieron evidenciar diferencias significativas a favor del grupo 3, en las variables de número de intentos y respuestas correctas de esta prueba, con un valor $p \leq 0,01$; lo cual indica un nivel de confianza de 99% y unos TE de 1.21 y 1.19 respectivamente, datos que se interpretan como altamente significativos. En cuanto a la variable de número de errores no se observaron diferencias estadísticas ni en el TE en ambos grupos de estudio.

Finalmente, se observó que en la variable de número de errores no hay significación, razón por la cual no se debía realizar la prueba de *Dunn's*, ya que no hay diferencias significativas y, por tanto, no hay motivo para efectuar la comparación por pares.

Discusión

La presente investigación tuvo como objetivo, determinar si existen alteraciones tempranas en la memoria episódica de tipo verbal –METV-, en una muestra de participantes con riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer Familiar Precoz –EAFP- (DCO y FP), evaluada por medio de dos test: Memory Impairment Screen –MIS- y Memory Capacity Test -MCT- los cuales emplean claves semánticas para optimizar el registro de la información. Posteriormente, se compararon los desempeños de tres grupos: 1) 14 participantes portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la PS1 en el cromosoma 14, 2) 11 pacientes portadores de dicha mutación con DCL y 3) 24 participantes no portadores sanos, en los dos test administrados. Así mismo, se analizaron cuantitativamente los resultados de estos instrumentos, con otros estudios previos que evaluaron aspectos de la METV en poblaciones con riesgo a desarrollar la EA y finalmente, se analizó cualitativamente la presencia de fenómenos de interferencia (proactiva y retroactiva) en el MCT.

Este apartado iniciará con el análisis de las variables sociodemográficas y clínicas que se registraron durante la ejecución del estudio; posteriormente, se confrontarán las comparaciones realizadas entre los puntajes obtenidos en cada una de las pruebas de METV. Además, se discutirán los resultados, tratando de relacionar las variables independientes con las puntuaciones de cada variable de los tests; y, por último, se comprobará el alcance de los objetivos y las hipótesis propuestas, donde se esperaba a nivel general, que los grupos de portadores de la mutación E280A (asintomáticos y con DCL) mostraran un menor desempeño en las pruebas de METV, a diferencia de los participantes del grupo control, quienes tendrían un mejor rendimiento.

Este trabajo se fundamenta en los referentes conceptuales expuestos, estudios previos sobre METV en población con riesgo de desarrollar EA, y teorías neuropsicológicas de la memoria.

En este estudio, las variables sociodemográficas y clínicas fueron factores para la comparación de los grupos; cabe destacar que la muestra fue estadísticamente homogénea, en razón a que los participantes presentaron un nivel educativo y socioeconómico similar. Se aclara que aunque se haya presentado una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad entre los grupos

1 y 2 (indicando una edad mayor en el grupo 2: edad promedio de 44.7 a diferencia del grupo 1: edad de 38.4), era esperable, pues según lo reportado por Lopera et al (1999), la EAF tiene una edad de inicio a los 47 años y por tanto, los pacientes del grupo 2, ya se encontraban en el período crítico, es decir, donde se comienzan a manifestar los primeros síntomas clínicos de la EA. Cabe señalar además, que la condición de ser portador de la mutación E280A en el gen de la PS1 en el cromosoma 14, presenta una penetrancia del 100%, lo cual indica que se desarrollará inevitablemente esta enfermedad.

A continuación se dará respuesta a las preguntas planteadas en este estudio, teniendo en cuenta los resultados obtenidos, los abordajes teóricos y estudios previos realizados por otros autores.

¿Cuáles son las diferencias en el desempeño de la METV en los tres grupos de participantes de este estudio al aplicar el MIS y el MCT?

En general, se pudo observar un bajo desempeño en casi todas las variables analizadas de ambos test en el grupo 2 (pacientes portadores con DCL) comparado con los resultados de los grupos 1 y 3. Sin embargo, la diferencia fue mayor cuando se comparó con el grupo 3 (participantes no portadores sanos). Este hallazgo, es consistente con lo referenciado en la literatura, pues aunque el MCT no tiene antecedentes, se han reportado hallazgos similares en población con DCL y pruebas de METV con metodologías similares, como el test de aprendizaje verbal de California –TAVEC-. Dichos estudios postulan que los sujetos con DCL presentan una pérdida de METV, caracterizada por un aprendizaje reducido, rápida tasa de olvido y aumento de los errores de intrusión (Greenaway et al. 2006), dificultades para agrupar la información semánticamente (Ribeiro, et al. 2007), e interferencia proactiva (Ebert & Anderson, 2009); estas dificultades hacen parte de las alteraciones cognitivas más relevantes en etapas previas a la EA. Asimismo, el déficit en la METV ha sido catalogado como el primer síntoma percibido por las personas del entorno del paciente (Garrido, Furuie, Buchpiguel, Bottino, Almeida, Cid. et al., 2002), quienes notan que, aunque aquél no está incapacitado para realizar las actividades diarias, sí tiende a tener repercusiones en su roles sociales. Esta alteración se genera debido a una neurodegeneración de estructuras hipocampales y parahipocampales (Braak H & Braak E. 1991; Carrasco & Vilarrasa, 2003; Hyman, Van Hoesen, Damasio & Barnes, 1984; Nagy, Hindley,

Braak, Braak, Yilmazer & Schultz, 1999) las cuales se extienden a medida que progresa el deterioro a la EA propiamente dicha.

Por otra parte, aunque son pocos los estudios sobre la METV en poblaciones asintomáticas, se ha logrado evidenciar por medio del test de memoria de una lista de palabras del CERAD, que si bien tiene una metodología diferente a las pruebas empleadas, ha comprobado que en sujetos portadores asintomáticos de la mutación E280A en el gen de la PS1, en el cromosoma 14, existe una alteración leve en la METV (Tirado et al., 2008; Arango-Lasprilla et al., 2007), hallazgos también observados en la presente investigación, pues aunque el MIS y el MCT no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los desempeños entre el grupo 1 y 3, sí evidenciaron diferencias clínicas, según los resultados del TE, indicando con ello que en el grupo 1 se pueden percibir dificultades clínicas.

En relación a las diferencias en los TE hallados cuando se comparó el grupo 1 y 3, se observó que en la variable de recuerdo facilitado de la lista 1 del MCT, el grupo 1 evocó un menor número de palabras con clave semántica pertenecientes a la lista 1. En cambio, en la variable de recuerdo facilitado de la lista 2, no se evidenciaron diferencias estadísticas ni en el TE. Esta diferencia de resultados entre el recuerdo facilitado de la lista 1 y de la lista 2, podría explicarse por dificultades atencionales iniciales en los participantes del grupo 1, que pudieron superarse en la exposición de la segunda lista. Esta noción de dificultades atencionales, se deriva de lo reportado por Linn et al. (1995), Craik et al. (1996), Buschke et al. (1997), Estévez-González et al. (2003), y Rapp & Reischies (2005) en sus estudios sobre la fase preclínica de la EA. Otra explicación posible, puede obtenerse de los análisis de tipicidad de los ítems, pues se observó que los estímulos pertenecientes a la lista 1, en su mayoría fueron de familiaridad baja y media, en cambio, los estímulos de la lista 2, fueron de media y alta familiaridad (o de mayor frecuencia de uso). Por tal motivo, el grupo 1 pudo evocar una menor cantidad de palabras de la lista 1, por ser palabras más difíciles de almacenar en la memoria por su baja familiaridad. No obstante, se requiere una replica de este estudio para confirmar dichas conjeturas.

Además de la diferencia en el recuerdo facilitado de la lista 1, también se hallaron diferencias en los TE del grupo 1 y 3 en las siguientes variables del MCT: 1) puntuación global de recuerdo

libre, indicando que el grupo 1 evocó un menor número de palabras correctas en la tarea de recuerdo libre; 2) recuerdo libre de la lista 1, la cual señala que este grupo 1 evocó un menor número de palabras de la lista 1 durante la tarea del recuerdo libre, y 3) número de pares en el recuerdo libre, en donde se evidenció que el grupo 1 evocó un menor número de pares de palabras pertenecientes a la misma categoría en la tarea de recuerdo libre. Estas diferencias, en el recuerdo libre se podrían explicar sugiriendo que en el grupo 1, quizás se presenta una dificultad en la fase de evocación, específicamente, en la forma como se evoca la información, pues en las variables de recuerdo facilitado su desempeño fue muy similar al del grupo 3. Las diferencias en las variables de evocación libre, también se perciben en los estudios de Lange et al. (2002) y Backman et al. (2001) pues los autores encontraron diferencias estadísticas, correspondientes a una $p < 0,001$ en dicha variable, pero en un test de metodología similar (TAVEC). Las diferencias estadísticas observadas en estas variables y no en las de recuerdo facilitado, sugieren que el recuerdo facilitado por medio de claves semánticas, son una herramienta de utilidad para codificar y retener la información (Tulving, 1973). No obstante, como las diferencias son muy sutiles el MCT pierde sensibilidad para discriminar entre el grupo 1 y 3.

Adicionalmente, cuando se hizo la comparación entre los grupos 1 y 2, se encontraron diferencias estadísticas y en el TE en casi todas las variables del MCT, menos en el recuerdo facilitado de la lista 1, donde se evidenció que ambos grupos de portadores presentaron un rendimiento similar en dicha variable, aunque cuando se analizó el TE, sí se percibieron diferencias a nivel clínico, hallazgo que permite sugerir que el grupo 1 quizás tenga dificultades para evocar palabras de baja y mediana frecuencia de uso, o también, se puede manifestar que en este grupo pueda estarse presentando una dificultad leve, a nivel atencional, idea que se soporta según lo reportado por Linn et al. (1995), Craik et al. (1996), Buschke et al. (1997), Estévez-González et al. (2003), y Rapp & Reischies, (2005), en sus estudios en fases previas de la EA.

¿Cuáles son las diferencias que se presentan en las variables de recuerdo libre y de recuerdo facilitado con clave semántica, en el MIS y el MCT, si se comparan los desempeños de una muestra de sujetos con riesgo de desarrollar EAF por la mutación E280A en la PS1, en el cromosoma 14 con participantes sanos?

En lo pertinente al grupo 2, se observó que, en comparación con el grupo 3, existen diferencias en las tareas de recuerdo facilitado y de recuerdo libre del MCT, aunque en relación a la variable de recuerdo facilitado del MIS no se encontraron diferencias estadísticas ni en el TE, hallazgo que podría explicarse porque la naturaleza de las pruebas es diferente. En el MCT el recuerdo facilitado se realiza inmediatamente después de la identificación de las palabras, lo cual hace que el sujeto parezca optimizar de una forma más adecuada la evocación de las palabras. Asimismo, a pesar de que el rendimiento del grupo 2 fue inferior en comparación con el grupo 1 y 3, se observó que el rendimiento de este grupo fue diferente en los dos test administrados, pues en el MIS el desempeño fue menor que en el MCT, hallazgo que probablemente se deba a que, en el MIS, la información administrada es susceptible a interferencia, pues en dicho test se lleva a cabo una tarea interferente (dígito-símbolo) antes de realizar las tareas de evocación.

Otro aspecto a considerar es que el mejor desempeño del grupo 2 en el MCT, en relación al MIS, podría explicarse basándonos en un estudio de Backman & Herlitz (1996) quienes administraron el TAVEC, en una población con DCL, encontrando que los sujetos con DCL se benefician de un apoyo contextual o asociativo (Tulving, 1983), pero dicho apoyo debe emplearse tanto para codificar como para evocar la información, aspecto que se contempla en el MCT más no en el MIS. Lo anterior, es apoyado por Lipton et al. (2003), Tulving (2002) y Gabrieli, Keane, Stanger, Kjelgaard, Corkin & Growdon (1994), quienes observaron que los sujetos con DCL aumentan su desempeño en tareas de METV, a medida que aumenta el nivel de apoyo en la codificación, aunque en menor proporción que en sujetos sanos.

Ahora bien, en lo concerniente a la naturaleza del MIS, el recuerdo facilitado se lleva a cabo sólo cuando el sujeto no pudo evocar libremente las palabras; por tanto, como se observó, los sujetos sanos recuerdan libremente casi todas las palabras del MIS, mientras que los sujetos con DCL, a pesar de que se les otorgue la clave semántica, presentan una incapacidad para beneficiarse de las pistas semánticas durante la evocación, teoría que se ha relacionado con una alta probabilidad de desarrollar EA entre sujetos con DCL, según lo postulado por Petersen et al. (1999) y Tierney et al. (1996). Sin embargo, este hallazgo contradice lo reportado por Backman & Herlitz (1996), Lipton et al. (2003), Tulving (2002) y Gabrieli et al. (1994) quienes manifiestan que las claves semánticas, como apoyo cognitivo, si son de utilidad en sujetos con DCL; no

obstante, al compararlos con sujetos sanos, el rendimiento es notablemente inferior. Dados los diferentes puntos de vista de los investigadores previamente mencionados, fue que se administraron instrumentos donde se pudo observar tanto el recuerdo libre como el facilitado, con el objetivo de contrastar sus hipótesis con los hallazgos encontrados en esta investigación; así, pues, se administró el MIS, que ha demostrado en diversas poblaciones una alta sensibilidad y especificidad. Adicionalmente, tanto el MIS como el MCT, por ser pruebas de tipo verbal, requieren un mayor esfuerzo de procesamiento de la información que las tareas de tipo no verbal (Fuld, et al. 1990; Kramer, Knee & Delis, 2000; Small, et al. 1997). De igual forma, según lo reportado por Buschke et al. (1995), Buschke et al. (1999), Lipton et al. (2003), Peña-Casanova et al. (2003), Sliwinski et al. (2003), Verghese et al. (2003), Böhm et al. (2005), Buschke et al. (2006) y Barrero-Hernández et al. (2006) han sido útiles para discriminar entre sujetos sanos y enfermos. Estos autores, en sus investigaciones con sujetos sanos y pacientes con DCL, encontraron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) en las variables de recuerdo libre, facilitado y puntuación total del MIS, tomando como punto de corte cuatro (4), resultados que dan más soporte al presente estudio, pues se encontró un valor $p \leq 0,001$; cuando se comparó el grupo 2 y 3, es decir, los resultados estadísticos presentan un nivel de confianza de 99.9%.

De igual forma, al contrastar los grupos 1 y 2, se observaron diferencias estadísticas, y en TE de las variables de recuerdo facilitado y libre del MCT; no obstante, en la variable de recuerdo libre de la lista 1, a pesar de no hallarse diferencias estadísticas, sí se encontraron diferencias en el TE, lo cual puede estar indicando a nivel clínico que en el grupo 2 quizás se esté evidenciando un deterioro mayor que en el grupo 1. Por otro lado, es importante resaltar también la diferencia a nivel estadístico, ya que demostró que estos grupos tienen desempeños similares, una diferencia que no debería pasarse desapercibida, ya que podría dar algún indicio de deterioro en el grupo 1, lo que posiblemente sea debido a algún déficit atencional o de procesamiento de información, como se planteó anteriormente.

Con respecto al MIS, no se evidenciaron diferencias estadísticas en las variables de recuerdo libre y facilitado, lo cual indica que los rendimientos en estos grupos son análogos, evidenciando que tanto el grupo 1 como el grupo 2 no se están beneficiando de la clave semántica empleada para codificar la información, lo cual se soporta en lo postulado por Buschke et al. (1999), Barba

& Goldblum (1996) citados por Menor (2001) y Arango-Lasprilla et al (2007), quienes manifiestan que la dificultad yace en la incapacidad de los sujetos para utilizar estrategias de asociación o de categorización que impiden que ellos registren o codifiquen la información; esta dificultad la asumen como un déficit semántico. Por otra parte, en cuando a los TE sí se encontraron diferencias que indican que a nivel clínico el grupo 2 presenta un menor desempeño que el grupo 1. Esta diferencia se pudo observar en la variable total del MIS, donde se ilustraron diferencias estadísticas, y en TE, resultado que puede explicarse porque el grupo 1 evocó un mayor número de palabras libremente en comparación con los del grupo 2; aunque no fue significativo en la variable de evocación libre, sí manifestó su evidencia en la puntuación total.

Por otro lado, en lo que respecta al grupo 1 al compararlo con el grupo 3, en las variables de recuerdo facilitado y libre del MCT no se observaron diferencias estadísticamente significativas, mostrando con ello que estos grupos son semejantes; sin embargo, sí se presentaron diferencias en los TE de recuerdo facilitado de la lista 1, y en casi todas las variables de recuerdo libre, a excepción de recuerdo libre de la lista 2, lo cual sigue soportando la idea de que los sujetos portadores presentan dificultades para evocar palabras de tipicidad correspondiente a baja familiaridad.

Una de las razones, por las cuales el grupo 1 presentó diferencias clínicas en el recuerdo libre, puede deberse a la naturaleza de la prueba y soportarse según lo postulado por Tulving (1983) quien manifiesta que en las tareas de recuerdo libre no se proporcionan indicios, por tanto, el sujeto debe reproducir los ítems presentados con anterioridad en el orden que desee y sin ayuda externa, lo cual implica mayor dificultad en el procesamiento cognitivo a diferencia del recuerdo facilitado, donde se proveen las claves que se relacionan contextualmente con los ítems y, de esta forma, el sujeto asocia y puede evocar la información más fácilmente. Grober & Buschke (1987) postulan que el recuerdo facilitado es una herramienta eficaz para la medida de la memoria, porque evidencia un aprendizaje que no se evidencia en el recuerdo libre, ya que da un indicio de la capacidad máxima del almacén e identifica alteraciones en el recuerdo debidas a un déficit en la evocación libre; por tal motivo, tanto el almacenamiento como la evocación pueden ser evaluados de forma precisa (Burke & Light, 1981; Buschke & Fuld, 1974; Buschke, 1984), aspecto con el que cuentan las pruebas empleadas. Asimismo, se podría manifestar que el bajo

rendimiento en la tarea de recuerdo libre parece relacionarse con una alteración en la forma como se evoca la información; es decir, el déficit quizás se halla en la forma como los sujetos acceden a la información, pues cuando se emplearon las claves semánticas en el recuerdo facilitado el rendimiento fue análogo con el grupo 3, a excepción de la variable mencionada anteriormente. Este buen rendimiento en las tareas de recuerdo facilitado evidenció que los sujetos presentan buena capacidad para codificar y retener la información; además, este aprendizaje controlado se coordinó para producir el recuerdo. Según Tulving (1973) el aprendizaje con claves semánticas asegura la focalización de la atención en los ítems a aprender y muestra la capacidad para identificar cada ítem con su clave semántica asegurando un procesamiento para todos los ítems, de tal forma que induce a todos los sujetos a procesar los elementos de la misma forma.

¿Qué tipo de interferencia (proactiva o retroactiva) se presenta al comparar los tres grupos de participantes evaluados: 1. Portadores asintomáticos de la mutación E280A en la PS1 en el cromosoma 14; 2. Portadores de dicha mutación con DCL, y 3. No portadores sanos, en la variable de recuerdo facilitado del MCT?

En lo que concierne a los resultados que se evidenciaron en los análisis estadísticos, se pudo observar que los tres grupos de estudio mostraron un mejor desempeño en las variables de recuerdo facilitado de la lista 1, en relación a la variable de recuerdo facilitado de la lista 2. Estos desempeños se observaron pese a que la mayoría de las palabras de la lista 1 corresponde a una tipicidad de familiaridad baja y media, en comparación con la lista 2, cuyas palabras pertenecen en mayor proporción a una familiaridad media y alta.

En relación a la variable de recuerdo facilitado de la lista 2, dado el desempeño de los 3 grupos de estudio y condición clínica correspondiente, se logró comprobar que el grupo 2 evocó un menor número de palabras pertenecientes a esta variable que el grupo 1 y 3, hallazgo que corrobora lo manifestado por Ebert & Anderson (2009) en su estudio sobre METV, estos autores estudiaron por medio del TAVEC, los fenómenos de interferencia retroactiva y proactiva, en un grupo de adultos mayores, adultos jóvenes y sujetos con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico –DCLa-, hallando que no existían diferencias estadísticas en la medida de la interferencia retroactiva entre el grupo de adultos mayores y el grupo con DCLa, ya que

evidenciaron un nivel de interferencia similar, pero, en relación a la interferencia proactiva, se observó que fue mayor en el grupo con DCLa, seguida por el grupo de adultos mayores y el grupo de adultos jóvenes. Por tanto, los autores concluyeron que el fenómeno de interferencia proactiva puede observarse en sujetos con DCLa, característica que podría ser de utilidad para la detección temprana de la EA.

Esta interferencia proactiva o asociativa (Tulving, 1990) hallada en los grupos de estudio, no se relaciona con los grados de familiaridad baja y media, puesto que las palabras de la lista 2 son de familiaridad media y alta y fueron evocadas en menor proporción en todos los grupos: Así pues, la diferencia entre los grupos puede estar relacionada con una alteración en el aprendizaje de una nueva información, generada por la contaminación ejercida por la información precedente (Underwood, 1957; Tulving, 2002), lo cual fue observado en los tres grupos de estudio.

Para explicarlo con mayor detalle, el grupo 1 sólo evidenció diferencias significativas en el TE, más no alcanzó a mostrar evidencias estadísticas en la variable de recuerdo facilitado de la lista 1 cuando se comparó con el grupo 2. Al mismo hallazgo se llegó cuando se comparó con el grupo 3, demostrando que, probablemente el grupo 1 tenga una leve dificultad en el aprendizaje de nueva información, como se postuló anteriormente; Adicionalmente, quedó demostrado que los tres grupos evocaron más palabras de la lista 1 que de la lista 2; asimismo, en la variable de recuerdo libre también se demostró que, aunque no se presentaron diferencias estadísticas, sí presentaron un TE significativo en la variable de recuerdo facilitado de la lista 1, indicando con ello que el grupo 1 evocó menos palabras de la lista 1 que el grupo 3, mostrando a la vez que el rendimiento en la tarea de recuerdo libre del grupo 1 fue similar en las listas 1 y 2; es decir, que evocaron la misma cantidad de palabras pertenecientes a una categoría específica al igual los sujetos del grupo 3, quienes también mostraron un desempeño similar cuando se analizaron las evocaciones de las dos listas; en suma, las diferencias en los TE, en las variables de recuerdo facilitado de la lista 1, pueden indicar que en los sujetos del grupo 1 existe una vulnerabilidad a la interferencia proactiva, noción apoyada por Loewenstein, Acevedo, Agron & Duara (2007) quienes afirman que este tipo de interferencia puede ser considerada como una manifestación precoz de un proceso de demencia temprana, postulado que puede ser de utilidad en el futuro para predecir la progresión de la misma.

Conforme a lo expuesto anteriormente, se pudieron confirmar y soportar los planteamientos hechos en las hipótesis, donde se esperaba encontrar que los sujetos del grupo 1 y los del grupo 2, evidenciaran alteraciones en las pruebas de METV, a diferencia de los sujetos del grupo 3, quienes no presentaron alteraciones. Asimismo, se lograron confirmar los hallazgos soportados en la literatura, donde se postula que en sujetos con DCL se encuentra alterada la codificación, además de otras fases del sistema de METV, lo cual quedó evidenciado con el bajo rendimiento en las tareas de evocación con clave del MCT. Por otra parte, también se logró evidenciar que el grupo 1 mostró un bajo desempeño en la tarea de recuerdo libre en las pruebas del MIS y del MCT, circunstancia que, si bien no fue estadísticamente significativa en comparación con los sujetos del grupo 3, sí lo fue a nivel clínico, dato derivado del análisis de los TE. Además, en relación con el MIS, se pudo demostrar que fue de gran utilidad para discriminar entre sujetos sanos, y portadores con DCL, ya que, como se describió en su momento, los sujetos con DCL no lograron beneficiarse de las claves semánticas, a diferencia de los sujetos del grupo 3; sin embargo, tanto el MIS como el MCT, perdieron sensibilidad cuando se compararon los desempeños entre el grupo 1 y 3, pues estadísticamente no hubo diferencias significativas, por tanto, se puede manifestar que estos test son de utilidad sólo para detectar déficit en etapas previas a la EA, como el DCL y no para diferenciar entre sujetos en fases preclínicas de sanos.

Un aspecto no mencionado anteriormente, y que concierne al MIS, es que en las variables de lectura e identificación se halló un efecto techo, el cual fue observado también por Barrero-Hernández et al. (2006), Böhm et al. (2005), Buschke et al. (1999), Buschke et al. (2006), Lipton et al. (2003), Peña-Casanova et al. (2003), Sliwinski et al. (2003), Verghese et al. (2003) y Buschke et al. (1995). Este hallazgo podría explicarse dado a que los participantes de estos estudios contaban con un nivel de escolaridad superior al quinto primaria; además, el nivel socioeconómico era bajo-medio, por tanto, sabían leer y agrupar correctamente el ítem con la categoría dada. Por otro lado, estas variables (lectura e identificación) en todos los grupos se interpreta estadísticamente como error porque la varianza es 0; es decir, es constante su variabilidad en 0, al igual que la media y la desviación estándar. Por tales motivos el valor p es 1.000, lo cual corrobora la carencia de diferencias estadísticas, y el hecho de que hubiese sido prudente no realizar la prueba de Dunn's, debido a que la prueba de Kruskal-Wallis no evidenció

diferencias significativas, por tanto, no había motivos que justificaran realizar una comparación por pares.

Ahora bien, en lo referente al tamaño de la muestra, se dice que cuanto más grande es el tamaño muestral mayor es la precisión, y la variabilidad explicada por el azar disminuye. Por tales razones, sería conveniente aumentar para futuros estudios la muestra de participantes portadores asintomáticos y portadores con DCL. Aunque, el grupo de portadores con mutación E280A en el gen de la PS1 en el cromosoma 14, hace parte del grupo poblacional más grande del mundo en el que se presenta EAF, no es fácil hacer que las personas identificadas con la mutación colaboren en los estudios; además, constituye un gran reto manipular las condiciones necesarias para soportar metodológicamente el estudio de la fase preclínica de esta enfermedad.

Una de las grandes ventajas a resaltar en el transcurso de esta investigación, fue el hecho de contar con un grupo de participantes portadores de una mutación genética, la cual se sabe es la causante del desarrollo de la EAFP en estas personas, así mismo constituye una ventaja en relación a otras investigaciones pues la gran mayoría de estudios realizados sobre la fase preclínica en la EA se han efectuado con personas que no han dado plena garantía de desarrollar esta enfermedad o en poblaciones con factores de riesgo poco determinantes para desarrollar EA; de igual forma, varios estudios sobre la fase preclínica han tenido un carácter retrospectivo y, en muchas ocasiones, dejan enormes dudas sobre las metodologías empleadas (Snowdon, Kemper, Mortimer, Greiner, Wekstein & Markesbery, 1996). Por tales motivos, se puede asegurar que en la presente investigación todos los participantes portadores de la mutación E280A en la PS1, con certeza van a desarrollar en un futuro la EAF. Además, todos los sujetos eran relativamente jóvenes (38 años de edad promedio) al momento de la evaluación de METV, lo que permite hacer un análisis independiente del deterioro de la memoria asociado al envejecimiento, una variable de confusión en la mayoría de los estudios desarrollados en pacientes con la EA.

Pese a que el estudio contó con un control metodológico, cabe destacar que los resultados deben ser interpretados con cautela, debido a los siguientes aspectos metodológicos: 1) todos los participantes (tanto portadores asintomáticos, portadores con DCL y no portadores) eran de un nivel de escolaridad medio-bajo; por ende, se deben tener precauciones a la hora de generalizar

estos resultados a poblaciones con niveles educativos altos; 2) los participantes son portadores de una mutación genética específica en el cromosoma 14. Y, puesto que se han reportado más de 170 diferentes mutaciones causantes de la EA, los resultados pueden no generalizarse para portadores de otras mutaciones. No obstante, en razón a que las características clínicas, neuropatológicas y neuropsicológicas de los afectados por la EA, que resulta de la mutación E280A en la PS1, son similares a la EA de tipo esporádico (Arango Lasprilla, Iglesias & Lopera, 2003; Lopera, et al., 1997), es posible que estos resultados puedan contrastarse con sujetos que desarrollan la enfermedad de forma esporádica; 3) el tamaño de la muestra no es representativo; 4) la edad de los grupos de portadores presentó una diferencia de 6.3 años; por tanto, su comparación presenta sesgos, pues el grupo 2, por ser mayor, es posible que presente alteraciones, a diferencia del grupo 1, quienes son sujetos más jóvenes y con alteraciones más sutiles; 5) tanto el MIS como el MCT fueron test que se aplicaron por primera vez, tanto en Colombia como en esta población con riesgo a desarrollar EAF. Por tanto, no se tienen datos sobre su confiabilidad y validez en este contexto y 6) en la adaptación del MCT se emplearon los resultados de las encuestas realizadas a 80 personas, pero hubo dificultades para establecer que todas las palabras fueran de tipicidad media por el número limitado de la muestra, por tanto deben replantearse las palabras del test.

Por otro lado, es importante señalar que la mayoría de los estudios que se han realizado sobre la fase preclínica en personas con EA, han reportado la presencia de cambios sutiles en la memoria como la principal característica de esta etapa (Backman et al. 2001; Estévez-González et al. 2003; Lange et al, 2002; Small et al, 2000). Otras investigaciones han hallado alteraciones en diversos procesos cognitivos, como el realizado por Estévez-González et al. (2003), quienes evidenciaron en su estudio una alteración en los procesos atencionales; también Garrard, Maloney, Hodges & Patterson (2005), Rapp & Reischies (2005,) y Small et al. (1997), todos ellos encontraron déficit en la función ejecutiva. De igual forma, Small et al. (1997) hallaron dificultades en las capacidades visoespaciales, y más recientemente Arango-Lasprilla et al (2007), hallaron alteraciones en el lenguaje. En suma, al parecer estas funciones cognitivas se empiezan a deteriorar, incluso, varios años antes de que se haga un diagnóstico clínico de la enfermedad, motivo por el cual se abre una ventana de esperanza que permitirá a futuro la posibilidad de diagnosticar cuanto antes a los sujetos con riesgo, y así implementar oportunos

tratamientos cognitivos o farmacológicos que puedan detener o, al menos, desacelerar la progresión de la enfermedad.

En conclusión, se podría manifestar que el perfil de deterioro de la METV en fases preclínicas a presentar la EA puede tener su génesis en la evocación, pues el grupo 1, presentó dificultades para evocar algunas de las palabras, en relación a los sujetos del grupo 3; esto pudo ser debido a que los índices o pistas de recuperación fueron inadecuados y, por tanto, su desempeño resultó menor, aunque sólo se evidenció clínicamente en la medida del TE. Por otro lado, en el grupo 2 se halló que la fase de codificación se encuentra alterada, dado a que este grupo presentó dificultades para agrupar la información en forma semántica, razón por la cual su desempeño fue inferior en comparación con los demás grupos. Así mismo, se encontró un fenómeno de interferencia proactiva que no se había identificado en poblaciones con riesgo de desarrollar la EA; pero estas diferencias en METV encontradas en los participantes portadores aún no tienen impacto en la vida diaria; sin embargo, resultan muy interesantes, debido a que podrían ser considerados como indicadores o características tempranas de la METV para EAF. Adicionalmente, si bien se han reportado cambios en este sistema de memoria en fases previas a la EA, estos resultados deben ser vistos con cautela, pues en dichos estudios no se contó con un factor de riesgo altamente determinante; por ello, el presente estudio es el primero en reportar la presencia de déficit de METV, específicamente en las fases previas a la EAF.

Para complementar lo anterior, cabe manifestar que las tareas del MIS y el MCT han mostrado ser sensibles en la detección de alteraciones en la METV, en sujetos con DCL, por tal motivo, se recomienda incluirlas en los protocolos que pretendan diagnosticar fases previas a la EA. Asimismo, se ha reportado que las tareas de METV involucran diferentes zonas cerebrales, entre ellas: la formación hipocampal (giro dentado, hipocampo, subículo, presubículo, parasubículo y corteza entorrinal), y otras estructuras adyacentes como la corteza perirrinal y el giro parahipocampal (Braak & Braak, 1991; Jack et al. 1992; Jack, Petersen, Xu, O'Brien, Smith, Ivnik, et al. 1999; Jagust et al. 2006; Jagust, 2006; Kapur et al. 1996; Nyberg et al, 1996b; Soderlund et al. 2005). Por tales razones, si se realizan estudios de neuroimagen en etapas preclínicas quizás podrían verse alteraciones leves en dichas estructuras.

Finalmente, en lo referente a alteraciones en la METV, varios autores como Backman (2001), Palmer (2003) y Lange (2002), han reportado que estos déficit no tienen una progresión rápida, sino que el deterioro se mantiene estable en los individuos con DCL y se hace evidente en fases clínicas de la EA, es decir, el deterioro es constante pero, cuando se realiza el diagnóstico de la enfermedad, por lo general, ya existe una alteración perceptible en mayor proporción de la que fue observada en evaluaciones neuropsicológicas previas; motivo por el cual se podría sugerir que se realice un seguimiento de este tipo de memoria en la población con riesgo de presentar EAF, a fin de detectar cualquier alteración temprana y tomar las medidas de tratamiento necesarias para retrasar la progresión del cuadro clínico.

Conclusiones

La muestra empleada en la investigación fue homogénea, lo cual se pudo apreciar cuando se analizaron estadísticamente las variables sociodemográficas, evidenciando con esto que el estudio fue metodológicamente válido en cuando a estos aspectos; sin embargo, la edad de los grupos de portadores sí presentó diferencias significativas, las cuales son esperables por la edad de inicio de los síntomas clínicos de la EAF.

Este estudio es el primero en reportar la presencia de déficit en la METV, en la fase preclínica de la EAF, ya que los estudios realizados con anterioridad no contaban con un factor de riesgo genético altamente determinante.

Se logró evidenciar que con la aplicación del protocolo de METV, los participantes portadores de la mutación E280A presentaron diferencias cuando se compararon con sujetos sanos; por lo tanto, se puede afirmar que tanto el MIS como el MCT fueron herramientas que permitieron distinguir los sujetos con riesgo de desarrollar EAF de sujetos sanos. Aunque, la prueba disminuyó su poder discriminativo cuando se realizaron las comparaciones entre portadores asintomáticos y sanos, pues sólo se observaron diferencias en el TE, a diferencia del grupo portador con DCL quienes mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Las pruebas administradas lograron evidenciar que sujetos portadores con DCL presentan una pérdida de METV, que se caracteriza por una codificación deficiente, aprendizaje reducido, rápida tasa de olvido, dificultades para agrupar información en forma semántica y un fenómeno de interferencia proactiva.

En los participantes portadores asintomáticos se observó que, aunque realizaban una óptima codificación de la información, presentaron cierta dificultad en la evocación, que si bien no fue estadísticamente significativa, sí se pudo ilustrar a nivel clínico por medio del TE, hallazgos que pueden indicar que quizás la información haya sido olvidada, que se halle almacenada en alguna parte del cerebro y no se tenga acceso a ella, o que esta alteración en la evocación sea debida a algún déficit atencional.

Se puede manifestar que las alteraciones en la METV pueden ser consideradas como indicadores o características tempranas de la fase previas a la EAF, teniendo en cuenta que tanto los sujetos portadores con DCL como los portadores asintomáticos presentan diferencias en las diferentes fases de la memoria, motivo por el cual se recomienda emplear pruebas que evalúen tanto el recuerdo libre como el facilitado, incluyendo el MIS y el MCT, para analizar las distintas fases de la METV y encontrar algún patrón de déficit que indique alteración.

Finalmente, con los hallazgos que se lograron evidenciar en sujetos con riesgo de desarrollar EAFP, y con más estudios que se hagan con esta población, se podría diagnosticar en forma temprana la enfermedad, con el propósito de implementar en forma oportuna tratamientos cognitivos y farmacológicos para desacelerar la progresión de la enfermedad.

Recomendaciones

Es conveniente realizar una modificación a las palabras empleadas en el MCT, pues lo recomendado es que se empleen palabras de tipicidad media.

Es de importancia realizar la validación del MCT y el MIS a la población colombiana, para aplicar en estudios posteriores, ya que estas pruebas demostraron ser de utilidad para discriminar entre sujetos con riesgo y controles; adicionalmente, es conveniente tener baremos basados en las características de la población, con el propósito de conceder mayor confiabilidad a los estudios posteriores.

Se sugiere que en los protocolos de evaluación neuropsicológica que se establezcan para el diagnóstico de fases previas de la EA, se incorporen tareas específicas para la METV tales como el MCT y MIS, especialmente para identificar pacientes con DCL, ya que, como se pudo observar en este estudio y en investigaciones previas, la metodología que emplean dichas pruebas produce una mayor eficacia en el registro a través de las claves semánticas, lo que a la vez favorece la codificación, almacenamiento y evocación. Hay que reconocer que esas pruebas son breves, de fácil aplicación y bajo costo, y dan un informe preciso de la alteración de la METV. De igual manera, los test están catalogados como los únicos que han sido diseñados para coordinar la adquisición y la recuperación mediante el uso de señales para controlar el aprendizaje y obtener un recuerdo efectivo (Menor, Peraita & Elosúa, 2001), razones que los llevan a ser considerados como una medida de memoria que no se confunde fácilmente con otra función cognitiva (Zimmerman et al., 2008).

En el MCT, más exactamente en la variable de recuerdo libre, valdría la pena analizar los efectos de primacía, media y rescencia, como formas para ampliar el conocimiento en la memoria episódica verbal, ya que, si se analizan estos aspectos, se podría observar cómo es que los sujetos con riesgo de desarrollar EAF procesan y evocan la información, lo cual, si llegare a evidenciarse, podría también ser tenido en cuenta como una característica adicional para discriminar sujetos sanos de una población con riesgo de presentar EAF.

También se considera de gran utilidad proponer análisis más profundos sobre los tipos de errores como de la misma categoría o errores semánticos de contexto, no respuesta, respuesta perseverativa, entre otros, en la subprueba de recuerdo libre del MIS y del MCT, con objeto de ahondar en el conocimiento de los tipos de error en poblaciones con riesgo de presentar EAF.

Finalmente, para evaluar poblaciones con riesgo de desarrollar EAF, es necesario aplicar una evaluación neuropsicológica más completa, ya que las pruebas del MIS y el MCT sólo deben ser consideradas como herramientas complementarias al diagnóstico clínico, pero no lo reemplazan. Además, es pertinente evaluar la evolución clínica de los pacientes teniendo en cuenta el desempeño individual de los mismos en diferentes períodos, pues como manifiestan Backman (2001), Palmer (2003) y Lange (2002) las alteraciones en la METV pueden mantenerse estables durante un periodo aproximado de 3.5 años antes del diagnóstico clínico; por tanto, si se detectan déficit tempranos quizás se podrían tomar algunas medidas preventivas.

Referencias Bibliográficas

- Alberca Serrano, R., & López-Pousa, S. (2006). *Enfermedad De Alzheimer Y Otras Demencias*. (3ª edición).
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society.*, 7, 631-639.
- Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurologica Scandinavica.Suppl*, 165, 63-71.
- Álvarez, M. (2005). *Principios de neurociencias para psicólogos*. Argentina. Ed Paidós
- American Psychiatric Association (APA), (2002). Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, *DSM – IV-TR*. Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association. (APA). (1997). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1-34.
- Arango-Lasprilla, J. C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C., & Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.*, 29, 892-900.
- Arango Lasprilla, J. C., Iglesias, J., & Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias.*, 18, 137-146.
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C. et al. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology.*, 15, 515-528.
- Ardila, A., Rosselli, M., & Puente, A. (1994). *Neuropsychological evaluation of the spanish speaker*. New York: Plenum Press.

- Arnaiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica.Suppl*, 179, 34-41.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*., 225, 82-90.
- Auer, S., & Reisber B. (1997). The GDS/FAST staging system. *International Psychogeriatric Association*, 9, 167-171.
- Backman, L. (2008). Memory and cognition in preclinical dementia: what we know and what we do not know. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 354-360.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*., 19, 520-531.
- Backman, L., & Small, B. J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 13, 267-276.
- Backman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96-102.
- Baddeley, A. (1982). Implications of neuropsychological evidence for theories of normal memory. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B International Journal of Biological Sciences*., 298, 59-72.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A. (1998). Working memory. *Comptes Rendus Academie des Sciences de l. Serie III*, 321, 167-173.
- Barrero-Hernández, F. J., Vives-Montero, F., & Morales-Gordo, B. (2006). Evaluation of the Spanish version of the Memory Impairment Screen. *Revista de Neurología*., 43, 15-19.
- Becker, S. (1999), Implicit learning in 3D object recognition: The importance of temporal context. *Neural Computation*, 11(2):347-374.

- Bennett, I. J., Golob, E. J., Parker, E. S., & Starr, A. (2006). Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.*, 28, 1408-1422.
- Boada, M., Pena-Casanova, J., Bermejo, F., Guillen, F., Hart, W. M., Espinosa, C. et al. (1999). Costs of health care resources of ambulatory-care patients diagnosed with Alzheimer's disease in Spain. *Revista Medicina Clínica de Barcelona* 113, 690-695.
- Bobes, M. A., Garcia, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galan, L., Vega, M. et al. (2009). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Mapeo Cerebral Humano.*
- Böhm P., Peña-Casanova J., Manero RM., Terrón C., Gramunt N., Badenas S.(2003) Preliminary data on discriminative validity and normative data for a Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS). *International Psychogeriatric Association*; 15 (Suppl. 2): 248.
- Böhm P., Peña-Casanova J., Manero RM., Terrón C., Gramunt N., Badenas S. (2005). Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): datos normativos y de validez discriminativa. *Neurología*, 20(8):402-411.
- Boyle, P. A., Wilson, R. S., Aggarwal, N. T., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2006). Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, 67, 441-445.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, 82, 239-259.
- Burke, D. M., & Light, L. L. (1981). Memory and aging: the role of retrieval processes. *Psychological bulletin.*, 90, 513-514.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.*, 6, 433-440.
- Buschke H. (2006). *Detecting Memory Impairment*. In: SLAN Congress. Buenos Aires, Argentina.

- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24, 1019-1025.
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M. et al. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52, 231-238.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., Katz, M., Verghese, J., & Lipton, R. B. (2006). Retention weighted recall improves discrimination of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 436-440.
- Buschke, H., Sliwinski, M., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1995). Aging, encoding specificity, and memory change in the Double Memory Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 483-493.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989-997.
- Cacabelos, R. (2000). Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Drug News & Perspective*, 13, 252-254.
- Caltagirone, C., Perri, R., Carlesimo, G. A., & Fadda, L. (2001). Early detection and diagnosis of dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.Suppl, 7, 67-75.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M. et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, 65, 664-670.
- Casado, A., Prieto, L., & Alonso, J. (1999). El tamaño del efecto de la diferencia entre dos medias: ¿estadísticamente significativo o clínicamente relevante? *Revista Medicina Clínica de Barcelona* 112, 584-588.
- Cerhan, J. H., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Machulda, M. M., Boeve, B. F., Knopman, D. S. et al. (2007). Alzheimer's disease patients' cognitive status and course years prior to symptom recognition. *Neuropsychol.Dev.Cogn B. Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14, 227-235.

- Chertkow, H. (2002). Mild cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology.*, 15, 401-407.
- Clayton, N. S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*, 395, 272-274.
- Cohen, J. (1968). Multiple regression as a general data-analytic system. *Psychological Bulletin*, 70, 426-443.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. (2nd ed.) Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Conway, M. A., Turk, D. J., Miller, S. L., Logan, J., Nebes, R. D., Meltzer, C. C. et al. (1999). A positron emission tomography (PET) study of autobiographical memory retrieval. *Memory*, 7, 679-702.
- Corey-Bloom, J., Thal, L. J., Galasko, D., Folstein, M., Drachman, D., Raskind, M. et al. (1995). Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 45, 211-218.
- Craik, F. (1975). Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 104, 268-294..
- Craik, F. (1971). Primary memory. *British Medical Bulletin.*, 27, 232-236.
- Craik, F, Govoni, R., Naveh-Benjamin, M., & Anderson, N. D. (1996). The effects of divided attention on encoding and retrieval processes in human memory. *Journal of Experimental Psychology: General.*, 125, 159-180.
- Cuetos, F., Dobarro, A., & Martínez, C. (2005). Conceptual decline in Alzheimer's disease. *Neurología*, 20, 58-64.
- Cummings, J., & D. Benson (1992). *Dementia: A clinical Approach*. Boston.
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H., & Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.*, 56, 123-130.

- Ebert, P. L., & Anderson, N. D. (2009). Proactive and retroactive interference in young adults, healthy older adults, and older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 83-93.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermin, P., & Garcia-Sanchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 1021-1028.
- Etchepareborda, M. C., & bad-Mas, L. (2005). Working memory in basic learning processes. *Revista de Neurología*, 40 Suppl 1, S79-S83.
- Fernández-Guinea, S. (2001) La neuropsicología forense: consideraciones básicas y campos de aplicación. *Revista de Neurología*, 32 (8), 783-787.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M. et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-2117.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
- Folstein, MF., Folstein, SE., & McHugh, PR. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fox, L. S., Olin, J. T., Erbllich, J., Ippen, C. G., & Schneider, L. S. (1998a). Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 544-549.

- Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., & Rossor, M. N. (1998b). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, 121 (Pt 9), 1631-1639.
- Frank, A. R., & Petersen, R. C. (2008). Mild cognitive impairment. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 217-221.
- Fuld, P. A., Masur, D. M., Blau, A. D., Crystal, H., & Aronson, M. K. (1990). Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 520-528.
- Gabrieli, J. D., Keane, M. M., Stanger, B. Z., Kjelgaard, M. M., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1994). Dissociations among structural-perceptual, lexical-semantic, and event-fact memory systems in Alzheimer, amnesic, and normal subjects. *Cortex*, 30, 75-103.
- Galasko, D., Corey-Bloom, J., & Thal, L. J. (1991). Monitoring progression in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39, 932-941.
- Garrard, P., Maloney, L. M., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2005). The effects of very early Alzheimer's disease on the characteristics of writing by a renowned author. *Brain*, 128, 250-260.
- Garrido, S., Furuie, C., Buchpiguel, C., Bottino, O., Almeida, C., Cid., Camargo, C., Castro, M., Glabus, F & Busatto, G. (2002). Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 73. pp. 508–516.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K. et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.
- GraphPad Software, Inc. GraphPad Prism Version 4.0. para Windows xp® 2003.
- Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binengar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Munro, C. C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19, 79-84.

- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-903.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54, 827-832.
- Harwood D., Barker W., Ownby R., Bravo M., Agüero H., Duara R, (2000), Depressive symptoms in Alzheimer's disease: an examination among community-dwelling Cuban American patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*: Vol 8 - Issue 1 - p 84-91
- Hodges, J. R., & Graham, K. S. (1998). A reversal of the temporal gradient for famous person knowledge in semantic dementia: implications for the neural organization of long-term memory. *Neuropsychology* 36, 803-825.
- Howieson, D. B., Dame, A., Camicioli, R., Sexton, G., Payami, H., & Kaye, J. A. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 584-589.
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., & Barnes, C. L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225, 1168-1170.
- Jack, C., Petersen, R., O'Brien, P., & Tangalos, E. (1992). MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 183-188.
- Jack, C., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J. et al. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52, 1397-1403.
- Jacobs, D. M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K. L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 957-962.
- Jagust, W. (2006). Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimers. Dement.*, 2, 36-42.

- Jagust, W., Gitcho, A., Sun, F., Kuczynski, B., Mungas, D., & Haan, M. (2006). Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Annals of Neurology*, 59, 673-681.
- James, W. (1890). Origin of Right-handedness. *Science*, 16, 275.
- Kapur, S., Tulving, E., Cabeza, R., McIntosh, A. R., Houle, S., & Craik, F. I. (1996). The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. *Brain Cognitive Brain Research*, 4, 243-249.
- Kaye, J. A., Swihart, T., Howieson, D., Dame, A., Moore, M. M., Karnos, T. et al. (1997). Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, 48, 1297-1304.
- Knopman, D. S., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2003). Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 1290-1308.
- Kramer, J. H., Knee, K., & Delis, D. C. (2000). Verbal memory impairments in dyslexia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 83-93.
- Kuslansky, G., Buschke, H., Katz, M., Sliwinski, M., & Lipton, R. B. (2002). Screening for Alzheimer's disease: the memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, 1086-1091.
- La, R. A., Romero, L. J., Ortiz, I. E., Liang, H. C., & Lindeman, R. D. (1999). Neuropsychological performance of Hispanic and non-Hispanic older adults: an epidemiologic survey. *Clinical Neuropsychology*, 13, 474-486.
- Labos, E., & Slachevsky, A. (2008). Fuentes P, Manes F. *Tratado de neuropsicología y Neuropsiquiatría Clínica*. Buenos Aires: Akadia
- Lange, K. L., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Delis, D. C., Thomas, R. G. et al. (2002). Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: examination of the effect of APOE genotype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 943-955.

- Lara-Useche, E., Pineda, D. A., Henao-Arboleda, E., Arboleda-Ramírez, A., Aguirre-Acevedo, D. C., & Lopera, F. (2006). A description of semantic memory performance in a sample of the Antioquian population. *Revista de Neurología.*, 42, 272-276.
- Linn, R. T., Wolf, P. A., Bachman, D. L., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J. et al. (1995). The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology.*, 52, 485-490.
- Lipton, R. B., Katz, M. J., Kuslansky, G., Sliwinski, M. J., Stewart, W. F., Verghese, J. et al. (2003). Screening for dementia by telephone using the memory impairment screen. *Journal of the American Geriatrics Society.*, 51, 1382-1390.
- Locascio, J. J., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology.*, 52, 1087-1099.
- Loewenstein DA., Acevedo A., Agron J., & Duara R. (2007). Vulnerability to proactive semantic interference and progression to dementia among older adults with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.*;24(5):363-8.
- Lopera, F. (2001). Clinical history in the study of a patient with dementia. *Revista de Neurología.*, 32, 1187-1191.
- Lopera, F. (2002). *La peste de la memoria en Antioquia*. Universidad de Antioquia.
- Lopera, F., Ardilla, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A. et al. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *Journal of the American Medical Association*, 277, 793-799.
- Lopera, F., Tobon, N., Arcos-Burgos, M., Vargas, S., Gutierrez, J. E., Rosselli, M. et al. (1999). Image characterization of Alzheimer's disease associated with the E280A-PS1 mutation. Case-control study: MRI findings. *Revista de Neurología.*, 29, 6-12.
- Luria, A.R. (1984). *Atención y Memoria*. Barcelona: Martínez Roca Macht, M. L. & Buschke, H. (1984). Speed of recall in aging. *Journal of Gerontology.*, 39, 439-443.

- Manzanero, A. (2006). Procesos automáticos y controlados de memoria: Modelo asociativo (HAM) vs. sistema de procesamiento general abstracto. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 59, 3. 373-412.
- Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D., & Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44, 1427-1432.
- Martín-Carrasco M., Agüera-Ortiz L., & Cervilla-Ballesteros J.(2002). *Instrumentos de Evaluación y Exploración Complementaria*. Psiquiatría Geriátrica. Barcelona: Masson.
- Martín Carrasco, M., & Bulbena Vilarrasa, M. (2003). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Psiquiatría Biológica* .10:119-32.
- Martin, J. B. (1999). Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *New England Journal of Medicine.*, 340, 1970-1980.
- Menor, J., Peraita, H., & Elosúa, R. (2001). Características generales y diferenciales de los trastornos cognitivos leves en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer. In S.A.Trotta (Ed.), *Trastornos de la Memoria en la Enfermedad de Alzheimer* (pp. 13-27).
- Montañes, P., Goldblum, M. C. y Boller, F. (1996). Classification deficits in Alzheimer's disease with special reference to living and non living things. *Brain and Language*, 54, 335-358.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H. et al. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology.*, 58, 397-405.
- Morris, R. G., & Kopelman, M. D. (1986). The memory deficits in Alzheimer-type dementia: a review. *Journal of Experimental Psychology: Human*, 38, 575-602.
- Nagy, Z., Hindley, N. J., Braak, H., Braak, E., Yilmazer-Hanke, D. M., Schultz, C. et al. (1999). The progression of Alzheimer's disease from limbic regions to the neocortex: clinical, radiological and pathological relationships. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.*, 10, 115-120.

- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996a). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 11280-11285.
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Houle, S., Nilsson, L. G., & Tulving, E. (1996b). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380, 715-717.
- Ortiz, T., Fernandez, A., Martínez-Castillo, E., Maestu, F., Martínez-Arias, R., & López-Ibor, J. J. (1999). Psychometric validation of the telephone memory test. *Actas españolas de psiquiatría.*, 27, 155-165.
- Ostrosky-Solis, F. (2003). Demencias: concepto, criterios diagnósticos y clasificación. In J.C.Arango & S. y. A. A. Fernández (Eds.), *Las Demencias. Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos y Tratamiento* (pp. 35-60). México: Manual Moderno.
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *British Medical Journal*, 326, 245.
- Peña-Casanova H. (2003). Memory Impairment Screen (MIS) vs memoria de textos como prueba de screening para demencia tipo Alzheimer (DTA). *Neurología*, 18: 632.
- Pérez-Martínez, D., Baztán, J., González-Becerra, M., & Socorro, A. (2005), Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Revista de Neurología*; 40: 644-8.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders.*, 14, 1-10.
- Perry, R. J., Watson, P., & Hodges, J. R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychology*, 38, 252-271.
- Petersen, R. C. (2000). Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurologic Clinics.*, 18, 789-806.

- Petersen, R. C. (2000b). Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Archives of Neurology.*, 57, 643-644.
- Petersen, R. C. (2003). Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery.*, 2, 646-653.
- Petersen, R. C. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Current Alzheimer Res.*, 6, 324-330.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V. et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology.*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatric Association.*, 9 Suppl 1, 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology.*, 56, 303-308.
- Pike, K. E., Rowe, C. C., Moss, S. A., & Savage, G. (2008). Memory profiling with paired associate learning in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Neuropsychology.*, 22, 718-728.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology.*, 50, 374-379.
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*. Madrid: McGraw Hill.
- Prince, M. (1998). Is chronic low-level lead exposure in early life an etiologic factor in Alzheimer's disease? *Epidemiology*, 9, 618-621.
- Quintanar, L & Lopez, T. (1998) Algunas características del desarrollo de la memoria verbal y visual en niños escolares. *Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje*. 6, Núm. 1: 49-62

- Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 134-141.
- Rains, D. (2002). *Principios de Neuropsicología Humana*. México. MacGaw Hill.
- Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S. et al. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *New England Journal of Medicine*, 334, 752-758.
- Renato, A., & Labos, E. (1996) Producción de categorías semánticas de palabras. Sus características en distintas modalidades de acceso al lexico en español rioplatense. *Actas jornadas Universitarias El Lenguaje y sus Alteraciones*. Facultad de Medicina U niversidad de Buenos Aires. Agosto: 155-160.
- Rey, A. (1941). Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Archives de Psychologic*, 28, 286-340. sections translated by J. Corwin, & F.W. Bylsma, *The Clinical Neuropsychologist*, 1993, 4-9.
- Rey, A. (1964). *L'examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & De, M. A. (2007). Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 187-197.
- Ricci, P. T., Zelkowitz, B. J., Nebes, R. D., Meltzer, C. C., Mintun, M. A., & Becker, J. T. (1999). Functional neuroanatomy of semantic memory: recognition of semantic associations. *Neuroimage*, 9, 88-96.
- Rieu, D., Lorne F., & Barba G. (2001). What is the role of semantics in selective damage to the phonological output lexicon? *Cortex*, 37, 5, 727-729
- Ritchie, K., & Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355, 225-228.

- Rogers, S. L., & Friedhoff, L. T. (1996). The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. the donepezil study group. *Dementia*, 7, 293-303.
- Rojas, G. (2008). Versión Argentina del memory impairment screen (MIS) y métodos de detección en demencia: análisis comparativo de curvas ROC. *Revista Neurológica Argentina*, 33: 33-39.
- Ruiz Vargas, J. (2008). Envejecimiento y memoria: ¿cómo y por qué se deteriora la memoria con la edad? *Revista española de geriatría y gerontología*, 43, 5, 268-270
- Sahakian, B., Joyce, E., & Lishman, W. A. (1987). Cholinergic effects on constructional abilities and on mnemonic processes: a case report. *Psychological Medicine*, 17, 329-333.
- Saxton, J., López, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C. et al. (2004). Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, 63, 2341-2347.
- Schacter, D. (1996). *Searching for Memory. The Brain, the Mind, and the Past*. New York: Basic Books.
- Sherwin, B. (2000). Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment options. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48, 431-441.
- Sliwinski, M. J., Hofer, S. M., Hall, C., Buschke, H., & Lipton, R. B. (2003). Modeling memory decline in older adults: the importance of preclinical dementia, attrition, and chronological age. *Psychology and Aging*, 18, 658-671.
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Backman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Archives of Neurology*, 57, 839-844.
- Small, B. J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., & Backman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413-420.

- Small, G., Erkinjuntti, T., Kurz, A., & Lilienfeld, S. (2003). Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS Drugs Journal*, 17, 905-914.
- Smith, E. & Kosslyn, S. (2008). *Procesos Cognitivos: Modelos y Bases Neurales*. Madrid. Prentice-Hall.
- Smith, D. G., Cappai, R., & Barnham, K. J. (2007). The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1768, 1976-1990.
- Smith, G. E., Pankratz, V. S., Negash, S., Machulda, M. M., Petersen, R. C., Boeve, B. F. et al. (2007). A plateau in pre-Alzheimer memory decline: evidence for compensatory mechanisms? *Neurology*, 69, 133-139.
- Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *Journal of the American Medical Association*, 275, 528-532.
- Soderlund, H., Parker, E. S., Schwartz, B. L., & Tulving, E. (2005). Memory encoding and retrieval on the ascending and descending limbs of the blood alcohol concentration curve. *Psychopharmacology (Berl)*, 182, 305-317.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2001). Variables contributing to neurological and neurobehavioral recovery. In M. M. Sohlberg & C. A. Mateer (Eds.), *Cognitive rehabilitation: An Integrative Neuropsychological Approach* (pp.59-83). New York: The Guilford press.
- Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Base for Windows/1999 NT. versión 15.0®. London: Prentice Hall; 1998.
- Sramek, J. J., Veroff, A. E., & Cutler, N. R. (2000). Mild cognitive impairment: emerging therapeutics. *The Annals of Pharmacotherapy*, 34, 1179-1188.

- Tariot, P. N., Solomon, P. R., Morris, J. C., Kershaw, P., Lilienfeld, S., & Ding, C. (2000). A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*, 54, 2269-2276.
- Taylor, K. I., Salmon, D. P., Rice, V. A., Bondi, M. W., Hill, L. R., Ernesto, C. R. et al. (1996). Longitudinal examination of American National Adult Reading Test (AMNART) performance in dementia of the Alzheimer type (DAT): validation and correction based on degree of cognitive decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 883-891.
- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nores, A., Nadon, G. et al. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D. C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2008). Analysis of intrusive errors in a memory test as possible pre-clinical marker of familial Alzheimer disease, in E280A presenilin-1 mutation carrier. *Revista de Neurología*, 47, 290-294.
- Tirado, V., Muñoz, C., Aguirre, C., Pineda, D. A., & Lopera, F. (2004). Performance of carriers and non-carriers of the E280A mutation for familial Alzheimer's disease in a naming test. *Revista de Neurología*, 39, 322-326.
- Tulving, E. (1964). Intratrial and intertrial retention: notes towards a theory of free recall verbal learning. *Psychological Review*, 71, 219-237.
- Tulving, E. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, 5(4), 381-391.
- Tulving, E. (1974). Cue-Dependent Forgetting. *American Scientist*, 62(1), 74-82..
- Tulving, E. (1977). Context effects in the storage and retrieval of information in man proceedings. *Psychopharmacol.Bull.*, 13, 67-68.
- Tulving, E. (1983). Echphoric processes in episodic memory. *In Phil. Trans. R. Soc. Lond. B., Biological Science*.

- Tulving, E. (1984). Précis of elements of episodic memory. *The Behavioral and Brain Sciences*, 7, 223-268..
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*., 6, 67-80.
- Tulving, E. (1989). Remembering and knowing the past. *American Scientist*, 77, 361-367.
- Tulving, E. (1990). Encoding specificity principle. (pp. 135-137).
- Tulving, E. (1992). Memory systems and the brain. y, .. *Clinical Neuropharmacology*, 15, 1, 327-328.
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory? Current Directions. *Psychological Science*, 2, 67-70.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*., 53, 1-25.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.
- Tulving, E., Markowitsch, H. J., Craik, F. E., Habib, R., & Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cerebral Cortex*, 6, 71-79.
- Tulving, E., McNulty, J. A., & Ozier, M. (1965). Vividness of words and learning to learn in free-recall learning. *Canadian Journal of Psychology*., 19, 242-252.
- Tulving, E., & Osler, S. (1967). Transfer effects in whole/part free-recall learning. *Canadian Journal of Psychology*., 21, 253-262.
- Tulving, E., & Thomson, D. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80(5), 352-373.
- Underwood, B. J. (1957). Interference and forgetting. *Psychological Review*, 64, 49-60.
- Van, C. H., van Gool, W. A., & Walstra, G. J. (1999). Early diagnosis of dementia: which tests are indicated? What are their costs? *Journal of Neurology*., 246, 73-78.

- Velasquez, M., Arcos-Burgos, M., Toro, M. E., Castano, A., Madrigal, L., Moreno, S. et al. (2000). Factorial and discriminant analyses of neuropsychological variables in familial and sporadic late onset Alzheimer disease. *Revista de Neurología.*, 31, 501-506.
- Verghese, J., Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M. J., Weidenheim, K., Lipton, R. B. et al. (2003). Antemortem memory impairment screen performance is correlated with postmortem Alzheimer pathology. *Journal of the American Geriatrics Society.*, 51, 1043-1045.
- Waugh, N. C., & Norman, D. A. (1965). Primary memory. *Psychological Review.*, 72, 89-104.
- Wechsler, D., Tulskey, D., & Zhu, J. (2001). *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III)* (3ªEd.). Mexico. Manual Moderno..
- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Moscovitch, M. (1999). Span of temporal continuity as a measure of personal and present existence. *Journal of the International Neuropsychological Society.*, 5, 85-86.
- Zimmerman, M. E., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Katz, M. J., Verghese, J., Buschke, H. et al. (2008). Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology*, 70, 1594-1600.

Anexo I

Formato de Consentimiento Informado



CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO SOBRE LA FASE PRECLINICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: BÚSQUEDA DE MARCADORES COGNITIVOS TEMPRANOS”

Código: PRE00408002521
Proyecto Código: 111540820512

GRUPO DE NEUROCIENCIAS DE ANTIOQUIA - COL0010744
Universidad de Antioquia

GRUPO DE NEUROCIENCIAS COGNITIVAS
Universidad de Edimburgo-Escocia.

DNEUROPSY- COL0024429
Universidad Surcolombiana

TITULO DEL PROYECTO

“Estudio de la fase Preclínica de la Enfermedad de Alzheimer: Búsqueda de marcadores cognitivos tempranos”

Número de Aprobación: Acta # 07-07-120 de agosto 16 del 2007

Investigador Principal: Francisco Lopera Restrepo.

Co-Investigadores: Sergio DellaSala, Sonia Moreno, Mario Parra, Sara Julieta Romero, Maribel Motta, Daniel Camilo Aguirre

Sr (Sra.) participante:

Usted ha sido invitado a participar en el proyecto **“Estudio de la fase Preclínica de la Enfermedad de Alzheimer: Búsqueda de marcadores cognitivos tempranos”**

Pasaremos a explicarle en qué consiste el estudio:

Este consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende, por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore. Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea atentamente este formulario de consentimiento y discuta con el investigador cualquier inquietud que usted tenga. Usted también podrá discutir su participación con los demás miembros de su familia o amigos.

Algunos aspectos generales que usted debe saber acerca de los estudios de investigación.

Los estudios de investigación son diseñados para mejorar el conocimiento científico que puede ser útil a otras personas en el futuro. Usted puede no recibir ningún beneficio directo por su participación.

Su participación es voluntaria, puede rehusarse a participar, o puede retirar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin poner en peligro su atención futura en esta institución o su relación con su médico tratante. Usted no tiene que participar en investigación con el fin de recibir tratamiento para su enfermedad.

Es importante que entienda la siguiente información para poder decidir de una forma libre e informada si usted desea participar en esta investigación; puede preguntarle al investigador principal Dr. Francisco Lopera o a cualquier otro miembro del grupo de investigadores cualquier duda que tenga acerca de este estudio en cualquier momento de su ejecución.

A usted se le dará una copia de este consentimiento.

Propósito de este estudio

En este proyecto nos proponemos estudiar a los sujetos con riesgo para desarrollar la EA desde estadios preclínicos muy tempranos e identificar marcadores cognitivos de demencia a través de pruebas específicas neuropsicológicas que serán de utilidad para un diagnóstico, tratamiento precoz o prevención de la enfermedad.

Procedimiento

Durante la investigación se llevarán a cabo los siguientes procesos:

Evaluación Neurológica

Es un examen médico detallado realizado por especialistas en neurología clínica, se lleva a cabo en aproximadamente 60 minutos. Para participar en el estudio usted sólo tiene que someterse mínimo a este examen pero luego puede continuar sus revisiones médicas con el médico de su EPS o con su médico particular.

Evaluación Neuropsicológica

Es un examen detallado de las capacidades cognitivas (memoria, atención, razonamiento, lenguaje, etc) realizado por un psicólogo entrenado en neuropsicología. Esta evaluación se realizará al ingresar al estudio la evaluación tiene una duración aproximada de 90 minutos y se realizará en una o dos sesiones. Algunos de los tests se realizarán frente a un computador donde usted verá algunos estímulos en la pantalla y dará algunas respuestas según le indique el evaluador.

Inconvenientes, malestares y riesgos

La evaluación neurológica y neuropsicológica se consideran procedimientos sin riesgo a nivel médico. El único inconveniente son las preguntas sobre conductas privadas, que pudieran causar molestias. Garantizamos su derecho a la intimidad manejando esta información de manera confidencial. No se dará esta información personal a nadie por fuera del grupo de investigadores. Nunca se publicará ni se divulgará a través de ningún medio los nombres de los participantes. Los síntomas y diagnóstico detectados solo se informarán al participante, si con ello se puede conseguir un tratamiento eficaz de algún problema

¿Cuántos sujetos participarán en este estudio?

Si decide participar, usted será uno de aproximadamente 90 personas que serán invitadas a participar en este estudio.

¿Cuánto dura mi participación en este estudio?

El tiempo de Evaluación neuropsicológica y Evaluación neurológica no durará más de 4 horas.

¿Cuáles son los posibles beneficios?

Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo por la participación. Sin embargo, su colaboración en la investigación puede proporcionarnos conocimientos que ayuden a otras personas en el futuro y además podría ayudar a tomar decisiones sobre el tipo de tratamiento más adecuado para los pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Por participar en este estudio usted tiene derecho, si lo desea, a una cita médica de revisión cada 6 meses durante los 3 años que dura la investigación.

Cómo será protegida mi privacidad?

Ningún individuo será identificado en ningún reporte o publicación acerca de este estudio. El grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia tomará todas las medidas necesarias para proteger la privacidad de la información personal. Para proteger sus derechos, la institución que suministra los fondos para este proyecto podría en algún momento inspeccionar los registros suministrados por usted para este proyecto. Esto con el fin de asegurarse de que sus derechos han sido protegidos.

¿Se me pagará por participar en este estudio?

Usted puede solicitar un apoyo económico para gastos de transporte y alimentación si lo requiere para asistir a las evaluaciones. Además, puede pedir una compensación por los perjuicios ocasionados por abandonar su trabajo para participar en el estudio equivalente a sus jornales perdidos.

¿Tengo que pagar algo por participar en este estudio?

Usted no tendrá que pagar nada por la evaluación neurológica y neuropsicológica ni por participar en este estudio. Todas las evaluaciones relacionadas con el proyecto serán gratuitas.

¿Quién está financiando este estudio?

Esta investigación es financiada por COLCIENCIAS, la Universidad de Antioquia y la Universidad de Edimburgo. Los investigadores no tienen un interés financiero directo con el patrocinador o con el resultado del estudio. El interés es estrictamente científico.

¿Qué debo hacer si decido terminar mi participación antes de que mi parte en el estudio se haya completado?

Su participación en el estudio es voluntaria y usted puede negarse a participar, o retirar su participación en cualquier momento. Si usted desea terminar su participación en este estudio, por favor solicítelo al Doctor Francisco Lopera al Teléfono: 2106424.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas acerca de este estudio?

Usted tiene la oportunidad de preguntar y obtener todas las respuestas a sus preguntas sobre esta investigación antes de firmar el consentimiento. Si usted posteriormente tiene otras preguntas relacionadas con la investigación, puede llamar al Doctor Francisco Lopera o cualquiera de los investigadores al Teléfono: 2106924, 2106956.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas acerca de mis derechos como sujeto que participa en una investigación?

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el comité de ética de la sede de investigaciones universitaria (SIU) de la Universidad de Antioquia. Si usted tiene alguna pregunta o preocupación con respecto a sus derechos como sujeto de investigación, usted puede comunicarse con el jefe del comité de ética de la SIU. Dr. Oscar Osío Uribe Tel: 2633410

Acuerdo del sujeto:

Yo he leído la información proporcionada previamente. Voluntariamente acepto participar en este estudio.

En constancia, firmo este documento de Consentimiento informado, en presencia del doctor _____ y dos testigos, en la ciudad de

_____ el día _____ del mes de _____ del año _____.

Nombre, firma y documento de identidad del paciente:

Nombre _____ Firma _____

Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del Investigador

Nombre _____ Firma _____

Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del Testigo Número 1

Nombre _____

Firma _____

Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Nombre, firma y documento de identidad del Testigo Número 2

Nombre _____ Firma _____
Cédula de Ciudadanía #: _____ de:

Aprobado por el Comité de Bioética de la SIU, Universidad de Antioquia según
Acta # 07-07-120 de agosto 16 del 2007

Dr. Oscar Osío Uribe.
Presidente del comité de ética SIU.

Anexo II

Formato del Examen de Estado Mental

EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

(Versión Joya)

I. ORIENTACION Y TIEMPO

- A. ¿En que año estamos?..... 0..... 1
- B. ¿En que mes estamos? 0..... 1
- C. ¿Qué día de la semana es hoy? 0..... 1
- D. ¿Qué fecha es hoy? 0..... 1
- E. ¿Estamos por la mañana, por la tarde o por la noche? 0..... 1

TOTAL /5

II. ORIENTACION Y LUGAR

- 6. ¿En qué barrio estamos?..... 0..... 1
- 7. ¿Cómo se llama ésta ciudad? 0..... 1
- 8. ¿En qué país vivimos?..... 0..... 1
- 9. ¿Cómo se llama este departamento? 0..... 1
- 10. ¿Qué sitio es este? 0..... 1

TOTAL /5

III. MEMORIA DE FIJACIÓN

Nombre tres objetos (MESA, SILLA, LAPIZ). Si el paciente repite estos nombres en el primer ensayo, en orden y completos, el puntaje es de tres. Puntaje de dos o uno si este es el número de palabras que repite correctamente. Intentar por ensayos adicionales y rápidamente, tener las tres repeticiones para la prueba de evocación más tarde.
0 1 2 3

IV. ATENCION Y CÁLCULO

Pregunte al paciente si tiene \$18 y debe pagar \$3 por una naranja, cuánto le queda, restar \$3 por cinco veces consecutivas. Puntaje de uno por cada cálculo correcto 15-12-9-6-3 0
1 2 3 4 5

V. MEMORIA DE EVOCACION

Pregunte por los tres objetos repetidos en la prueba de memoria de fijación. Puntaje de uno por cada objeto evocado en orden correcto. 0 1 2 3

VI. LENGUAJE

A. Puntaje de uno por cada objeto nominado (reloj, papel) 0 1 2

B. Puntaje de uno si repite bien la frase “El hombre camina por la calle” 0 1

C. Ejecute las siguientes órdenes: “TOME ESTE PAPEL CON SU MANO DERECHA, DOBLELO POR LA MITAD Y COLOQUELO EN EL SUELO. 0 1 2 3

D. Muestre al paciente una frase escrita que diga” cierre LOS OJOS” y dígame que Obedezca la orden. Si no es capaz realícelo por orden verbal. 0 1

E. Pida al paciente que escriba una frase lógica o que la diga verbalmente si no Sabe escribir. Puntaje de uno si la frase es lógica o tiene sentido, un sujeto y verbo. 0 1

F. Dibuje una casa. 0 1

TOTAL /30

Anexo III
Formato de la Escala Global de Deterioro

ESCALA GLOBAL DE DETERIORO

EDG: no realizada

Instrucciones: Señale la descripción que represente en forma mas precisa el estado de demencia del paciente según la observación del clínico el día de la evaluación.
Señale únicamente una casilla.

1 Normal

No demente

2 Olvido

Olvido subjetivo pero el examen es normal

3 Confusión

Dificultades en el trabajo, al hablar o al viajar a áreas que no le son familiares

4 Confusión tardía

Disminución de la capacidad para viajar, contar o recordar sucesos actuales.

5 Demencia temprana

Necesita ayuda para escoger el vestuario

Desorientación en tiempo o lugar

Olvida fácilmente el nombre de los nietos

6 Demencia intermedia

Necesita supervisión para comer y asearse

Puede presentar incontinencia

Desorientación en tiempo, lugar y/o persona

7 Demencia tardía

Pérdida severa del habla

Incontinencia

Rigidez motora

Anexo IV

Formato de la Escala de Evaluación del Estado Funcional de Reisberg

**EVALUACION DEL ESTADO FUNCIONAL (Reisberg)
FUNCTIONAL ASSESSMENT SATAGING (FAST)**

Instrucción: Señale la descripción que represente en forma mas precisa el estado del paciente según la observación del clínico el día de la evaluación.

1. Ninguna dificultad, **ni objetiva, ni subjetiva**
2. **Se queja de que envolata los objetos. Ya no encuentra las cosas tan bien como hace 5-10 años.** Olvidos benignos. Dificultades subjetivas en el trabajo (5-10 años).
3. **Dificultades en el rendimiento laboral evidente para sus compañeros. Dificultad en actividades complejas.** Disminución en la capacidad organizacional. (Limítrofe: 2-3 años. Dato obtenido de informante conocido.
4. Dificultad para realizar actividades instrumentales complejas de la vida cotidiana. Ej.: **planificar una comida para invitados, ya no hacen la misma cena de navidad. Dificultad para mantener sus propias finanzas, girar cheques, mercar, pagar cuentas (inicio EA: 2 años).**
5. Requiere ayuda para seleccionar sus prendas de vestir **de acuerdo al tiempo, día u ocasión.** Ej.: **el paciente usa repetidamente las mismas prendas a menos que sea vigilado.** (EA incipiente 18 meses).
6. Requiere ayuda para vestirse. **Apraxia del vestir (Ej.: dificultad para abotonarse, se coloca los zapatos al revés, se coloca las prendas de calle encima de las prendas de noche).**
7. **Dificultad para bañarse bien solo. Ej.: dificultad para mezclar el agua fría con la caliente, ocasionalmente o más frecuente con el paso de las semanas.**
8. Dificultades en la mecánica del aseo personal. **Olvida vaciar el baño, uso inadecuado del material del baño. (Duración 18 meses. Puede tener MM: 1-12/30).**
9. Incontinencia urinaria. **Ocasionalmente o más frecuente con el paso de las semanas.**
10. Incontinencia fecal.
11. Lenguaje limitado a unas 6-7 palabras inteligibles o menos **en el curso de un día o en el curso de una entrevista intensiva. Tiene repetidera, neologismos.**
12. Habla limitada al uso de una sola palabra inteligible **en el transcurso del día o el curso de una entrevista larga. Repite la misma palabra para referirse a todo.**
13. **Pierde habilidad ambulatoria. No puede caminar sin ayuda**

14. Dificultad para mantenerse sentado sin apoyo. **Se cae si la silla no tiene brazos.**
15. Pierde la sonrisa
16. No puede sostener la cabeza independientemente.

Anexo V

Formato de la Escala de Trastornos de Memoria

ESCALA DE TRASTORNOS DE MEMORIA

Instrucción: Realizar la escala al paciente si es posible ó a un familiar.

Puntuación: Marcar de acuerdo al criterio siguiente:

O: Nunca 1: Rara vez 2: A veces 3: Casi siempre

	QF				QP			
1. ¿Tiene dificultad para recordar eventos de la actualidad reciente?	0	1	2	3	0	1	2	3
2. ¿Tiene dificultad para seguir una película, emisión de TV o libro?	0	1	2	3	0	1	2	3
3. ¿Le ha sucedido por Ej., que entre a una pieza y olvide lo que venía a buscar?	0	1	2	3	0	1	2	3
4. ¿Olvida hacer cosas importantes que había previsto o debía hacer? Ej., pagar una factura, cumplir una cita o invitación, etc)	0	1	2	3	0	1	2	3
5. ¿Tiene dificultad para recordar números de teléfonos conocidos?	0	1	2	3	0	1	2	3
6. ¿Olvida con frecuencia el nombre o apellido de personas conocidas?	0	1	2	3	0	1	2	3
7. ¿Se ha perdido en lugares familiares?	0	1	2	3	0	1	2	3
8. ¿Tiene dificultad para encontrar objetos colocados en los lugares habituales?	0	1	2	3	0	1	2	3
9. ¿Le ha sucedido que olvide cosas como apagar la estufa, cerrar con llave, etc?	0	1	2	3	0	1	2	3
10. ¿Repite varias veces lo mismo, porque olvida haberlo dicho?	0	1	2	3	0	1	2	3
11 ¿Tiene dificultad para encontrar nombres de personas o lugares?	0	1	2	3	0	1	2	3
12 ¿Tiene dificultad para aprender cosas nuevas?	0	1	2	3	0	1	2	3
13 ¿Necesita anotar todo?	0	1	2	3	0	1	2	3
14. ¿Se le pierden las cosas?	0	1	2	3	0	1	2	3
15. ¿Olvida inmediatamente lo que le acaban de decir?	0	1	2	3	0	1	2	3

Total _____ **Total** _____
QF **QP**

Anexo VI

Formato del Protocolo de Trastornos de Memoria Episodica de Tipo Verbal

PROTOCOLO DE TRASTORNOS DE MEMORIA EPISODICA DE TIPO VERBAL

Nombre Completo: _____ Edad: ____ C.C: _____
 Fecha de Nacimiento: _____ Lugar: _____ Nivel Educativo: _____ Sexo: ____ Ocupación: _____ Dirección: _____
 Tel: _____ Fecha de la evaluación _____ Evaluador: _____

1. MEMORY IMPAIRMET SCREEN (MIS)

1. Lea las instrucciones al pie de la letra: “He aquí una hoja con cuatro palabras que UD. deberá aprender y recordar. Cada palabra pertenece a una categoría distinta. Por favor, léame en voz alta cada palabra”. (Marque cada palabra leída correctamente en la columna **LECTURA** de la hoja de respuesta).

2. Después de leídas las palabras, dígame: “Para ayudarlo a aprender, le diré cuál es la categoría de cada palabra y le pediré que me diga la palabra que corresponde a esa categoría. Cuando le lea cada categoría dígame cuál de éstas palabras va con cada una”. Lea al sujeto cada una en voz alta con una frecuencia que le sea cómoda al sujeto. Marque las respuestas correctas en la columna **IDENTIFICACION**.

3. Retire el protocolo una vez que las cuatro palabras hayan sido identificadas y dígame al sujeto: “Luego le pediré que recuerde las palabras”.

4. INTERFERENCIA (test de Dígito-Símbolo)

5. **Recuerdo libre:** Dígame al paciente: Dígame cuántas de las cuatro palabras puede recordar, en cualquier orden

6. **Recuerdo facilitado:** Para cada palabra no recuperada, lea al sujeto la categoría correspondiente en el orden en que aparece en la hoja de respuesta y pídale que recuerde la palabra aprendida bajo esa categoría: por ejemplo, “¿Cuál era la vajilla?”

NOTA: Aplique el Recuerdo Facilitado sólo para aquellas palabras que no hayan sido recuperadas en Recuerdo Libre. Adjudique 5 segundos para el recuerdo de cada palabra clave.

MIS – PROTOCOLO A						
Marque Lectura, Identificación, Recuerdo Libre o Facilitado.						
Para registrar el orden de aparición de Recuerdo Libre, enumerar con 1,2,3 o 4						
	Clave	Palabra	Lectura	Identificación	Recuerdo Libre	Recuerdo Facilitado
1	Juego	Dominó				
2	Vajilla	Sartén				
3	Mensaje	Telegrama				
4	Oficio	Albañil				
Recuerdo Libre						
Recuerdo Facilitado						
PUNTAJE MIS = (2 X Recuerdo Libre) + Recuerdo Facilitado =						

3. MEMORY CAPACITY TEST (MCT)

Lea al pie de la letra y en el correcto orden las siguientes instrucciones:

1. Lista de aprendizaje controlado (lista 1):

* Muéstrole y dígame al paciente que lea las 16 palabras (4 hojas de 4 palabras cada una). Luego, muéstrole la 1ra página y diga el nombre de la categoría semántica en el orden que aparece en la hoja de respuesta para que el paciente señale la palabra a la que corresponde cada categoría.

2. Recuerdo de la lista con clave:

Dígale al paciente: ahora le voy a decir la categoría y usted deberá decirme la palabra que corresponde a dicha categoría. ¿Entendido?

* Una vez el paciente haya entendido, el evaluador lee al paciente la categoría en el orden que aparece en la hoja de respuestas para que evoque la palabra.

3. Lista de aprendizaje controlado (lista 2)

Muéstrole al paciente la 2da lista de 16 palabras (4 hojas de 4 palabras cada una) Luego, muéstrole la 1ra página y diga el nombre de la categoría semántica en el orden que aparece en la hoja de respuesta para que el paciente señale la palabra a la que corresponde cada categoría.

4. Recuerdo de la lista con clave (lista 2):

Dígale al paciente: ahora le voy a decir la categoría y usted deberá decirme la palabra que corresponde a dicha categoría. ¿Entendido?

* Léale al paciente la categoría en el orden que aparece en la hoja de respuestas para que evoque la palabra.

5. Unión de las 2 listas (lista 1 y 2):

Lea la clave de categoría en el orden de la hoja de respuestas. Y dígame al paciente que le diga las palabras de las 2 listas que pertenecen a cada categoría, no importa el orden.

6. Recuerdo libre de todos los ítems de ambas listas:

Dígale al paciente que recuerde cada palabra de las dos listas en cualquier orden, el evaluador debe tomar el tiempo para 30s- 60s- 90s.

A – B

CLAVE DE CATEGORIA	LISTA 1		LISTA 2		RECUERDO DE AMBAS LISTAS	
	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Lista 1	Lista 2
Color	Azul		Rojo			
País	Colombia		Estados Unidos			
Nombre masculino	Carlos		Juan			
Título militar	Coronel		General			
Bebidas alcohólicas	Ron		Whiskey			
Tipo de familiar	Mama		Papa			
Tipo de tela	Lino		Seda			
Tipo de metal	Oro		Plata			
Tipo de dinero	Dólar		Euro baja f			
Tipo de árbol	Pino		Roble Baja f			
Templo religioso	Iglesia		Mezquita baja f			
Unidad de tiempo	Minutos		Segundos			
Piedras preciosas	Esmeralda		Rubí			
Profesiones	Abogado		Doctor			
Deportes	Fútbol		Tenis			
Peces	Tiburón		Trucha			
Total			Total			
			Ambas listas			
			Verdaderas 2/1= verdaderas 2%			
			1ra lista + verdaderas 2 lista			

B – A

CLAVE DE CATEGORIA	LISTA 1		LISTA 2		RECUERDO DE AMBAS LISTAS	
	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Lista 1	Lista 2
Color	Rojo		Azul			
País	Estados unidos		Colombia			
Nombre masculino	Juan		Carlos			
Título militar	General		Coronel			
Bebidas alcohólicas	Whiskey		Ron			
Tipo de familiar	Papa		Mama			
Tipo de tela	Seda		Lino			
Tipo de metal	Plata		Oro			
Tipo de dinero	Euro		Dólar			
Tipo de árbol	Roble		Pino			
Templo religioso	Mezquita		Iglesia			
Unidad de tiempo	Segundos		Minutos			
Piedras preciosas	Rubí		Esmeralda			
Profesiones	Doctor		Abogado			
Deportes	Tenis		Fútbol			
Peces	Trucha		Tiburón			
Total			Total			
			Ambas listas			
			1ra lista + verdaderas 2 lista			
			Verdaderas 2/1= verdaderas 2%			

A – B

CLAVE DE CATEGORIA	LISTA 1		LISTA 2		RECUERDO DE AMBAS LISTAS	
	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Lista 1	Lista 2
Color	Azul		Rojo			
País	Colombia		Estados Unidos			
Nombre masculino	Carlos		Juan			
Título militar	Coronel		General			
Bebidas alcohólicas	Ron		Whiskey			
Tipo de familiar	Mama		Papa			
Tipo de tela	Lino		Seda			
Tipo de metal	Oro		Plata			
Tipo de dinero	Dólar		Euro			
Tipo de árbol	Pino		Roble			
Templo religioso	Iglesia		Mezquita			
Unidad de tiempo	Minutos		Segundos			
Piedras preciosas	Esmeralda		Rubí			
Profesiones	Abogado		Doctor			
Deportes	Fútbol		Tenis			
Peces	Tiburón		Trucha			
Total			Total			
			Ambas listas			
			Verdaderas 2/1= verdaderas 2%			
			1ra lista + verdaderas 2 lista			

B – A

CLAVE DE CATEGORIA	LISTA 1		LISTA 2		RECUERDO DE AMBAS LISTAS	
	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Aprendizaje controlado	Recuerdo con clave	Lista 1	Lista 2
Color	Rojo		Azul			
País	Estados Unidos		Colombia			
Nombre masculino	Juan		Carlos			
Título militar	General		Coronel			
Bebidas alcohólicas	Whiskey		Ron			
Tipo de familiar	Papa		Mama			
Tipo de tela	Seda		Lino			
Tipo de metal	Plata		Oro			
Tipo de dinero	Euro		Dólar			
Tipo de árbol	Roble		Pino			
Templo religioso	Mezquita		Iglesia			
Unidad de tiempo	Segundos		Minutos			
Piedras preciosas	Rubí		Esmeralda			
Profesiones	Doctor		Abogado			
Deportes	Tenis		Fútbol			
Peces	Trucha		Tiburón			
Total			Total			
			Ambas listas			
			1ra lista + verdaderas lista	2		

Recuerdo Libre

30 segundos:				
60 segundos:				
90 segundos:				
120 segundos:				
Total Palabras:	30: _____	60: _____	90: _____	120: _____
TOTAL GLOBAL DE PALABRAS RECORDADAS:	_____			