

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y
Metodología de las Ciencias del Comportamiento**

Tesis Doctoral



**“Análisis de la Memoria Visual y Verbal en la Demencia
Tipo Alzheimer Leve”**

AUTOR: GILBERTO EDUARDO PEIXOTO PEREIRA
DIRECTORAS: MARÍA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ
VALENTINA LADERA FERNANDEZ

SALAMANCA, 2016

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA,
PSICOBIOLOGÍA Y METODOLOGÍA DE LAS CIENCIAS
DEL COMPORTAMIENTO**

Tesis Doctoral

**“Análisis de la Memoria Visual y Verbal en la Demencia
Tipo Alzheimer Leve”**

Trabajo presentado para optar al título de Doctor, por D. Gilberto Eduardo Peixoto Pereira, bajo la dirección de las profesoras Dra. D^a. María Victoria Perea Bartolomé y Dra. D^a. Valentina Ladera Fernández.

Fdo: Gilberto Eduardo Peixoto Pereira

Salamanca, 2016

D^a. M^a VICTORIA PEREA BARTOLOME. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Area de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

D^a. VALENTINA LADERA FERNANDEZ. Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Area de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el trabajo realizado bajo nuestra dirección por D. GILBERTO EDUARDO PEIXOTO PEREIRA titulado, "*Análisis de la memoria visual y verbal en la demencia tipo Alzheimer leve*", reúne los requisitos necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, 2016

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras, profesora Maria Victoria Perea y profesora Valentina Ladera por sus aportes y disponibilidad.

Agradezco a todas las personas que han colaborado en este trabajo de una u otra forma, en especial a todos los participantes, muchas gracias por su colaboración. A mis familiares, amigos y en especial al profesor Ricardo Nitrini de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (Brasil) muchas gracias por la enorme paciencia y siempre constante apoyo. Agradezco también al Profesor Paulo Caramelli, profesor del Departamento de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG) Brasil, coordinador del Servicio de Neurología del Hospital de las Clínicas da UFMG, por la fuerza que me ha dado en los momentos más difíciles.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	17
INTRODUCCIÓN.....	19
PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA	25
CAPÍTULO 1. FUNCIÓN MNÉSICA	27
1.1. Bases Neurofuncionales.....	29
1.1.1. Organización cortical.....	30
1.1.2. Organización subcortical.....	42
1.1.3. Organización diencefálica de la función mnésica.....	46
1.1.4. Organización tronco-encefálica y medular.....	49
1.1.5. Sistemas sensoriales.....	50
1.2. Aproximación conceptual.....	51
1.3. Modalidades mnésicas.....	58
1.4. Factores que influyen en la función mnésica.....	66
CAPÍTULO 2. DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.....	81
2.1. Concepto	83
2.2. Factores de riesgo.....	85
2.3. Características Neuropatológicas y Etiopatogenia.....	89
2.4. Diagnóstico.	96
2.5. Características Clínicas Neuropsicológicas	107
CAPÍTULO 3. MEMORIA Y DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.....	113
3.1. Memoria Visual.....	122
3.2. Memoria Verbal.....	127
PARTE II: ESTUDIO EMPÍRICO	135
CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	137
4.1. Objetivo General.....	139
4.2. Objetivos Especificos.....	139
4.3. Hipótesis.....	140

CAPÍTULO 5. METODOLOGIA	143
5.1. Diseño	145
5.2. Descripción de Variables.....	145
5.3. Participantes.....	146
5.4. Instrumentos de medida.....	148
5.5. Procedimiento.	154
5.6. Análisis Estadísticos.....	156
5.7. Consideraciones éticas para la realización del presente estudio.....	157
CAPÍTULO 6. RESULTADOS	159
6.1. Análisis de normalidad de las variables en el estudio.....	161
6.2. Comparación de los rendimientos mnésicos visuales entre sujetos con DTA leve y sujetos sin deterioro cognitivo.	161
6.3. Comparación de los rendimientos mnésicos verbales con contenido semántico (inmediato y retardado) entre sujetos con DTA leve y sujetos sin deterioro cognitivo.	163
6.4. Comparación entre los rendimientos mnésicos verbales y visuales en sujetos sin deterioro cognitivo.	163
6.5. Comparación entre los rendimientos mnésicos verbales y visuales en sujetos con DTA leve.	165
6.6. Comparación entre los rendimientos mnésicos visuales con y sin contenido semántico (inmediato y retardado) en sujetos sin deterioro cognitivo.....	166
6.7. Comparación entre los rendimientos mnésicos visuales con y sin contenido semántico (inmediato y retardado) en sujetos con DTA leve.....	167
CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN	169
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES	177
REFERENCIAS	181
ANEXOS	237

ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

AA: Alzheimer`s association

ACh: Acetil colina

ACP: Atrofia cortical posterior

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADRDA: Alzheimer`s disease and related disorders association

AG: Anestesia general

Apo E: Apolipoproteína E

ARN: Ácido rebonucleico

AVD: Actividades de la vida diária

BCR: Bateria cognitiva breve

CDR: Clinical dementia Rating

CE: Corteza entorrinal

CEM: Campos electromagnéticos

CERAD: Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer

CERAD-NAB: Registro de la Enfermedad de Alzheimer – bateria de evaluación neuropsicógica

ChI: Colinesterasa

CPm: Corteza perirrinal medial

CVLT: California verbal learning test

DCL: Deterioro cognitivo leve

DCL: Deterioro cognitivoleve

DER: Desincronización eventos relacionados

DFT: Demencia fronto temporal

DSM-VI-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (la cuarta edición revisada del manual)

DSR-2: Dementia Rating Scale – 2

DTA: Demencia Tipo Alzheimer

DVIS: Demência vascular isquémica subcortical

EA: Enfermedad Alzheimer

EEG: Electroencefalografía

ERD: Event Related desynchronization

FAQ: Functional activities questionnaire

FCR: Figura Compleja de Rey

FDG con TEP: Fluorodesoxiglucosa con tomografía por emisión de positrones
GDS: Escala de depresión geriátrica
HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HP: Hipocampo
IGF-1: Insulin –like growth factor -1
K-S: Test Kolmogorov Smirnov
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LTM: Lóbulo temporal medial
LTMa: Lóbulo medial temporal anterior
MA: Memoria autobiográfica
MCP: Memoria corto plazo
ML: Memoria lógica
MLP: Memoria largo plazo
MMSE: Mini Examen del estado mental
MR: Memoria retardada
MRV: Memoria de reconocimiento visual
NIA: National Institute on Aging
NINCDS: National Institute of neurological and communicative disorders and stroke
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PPA: Proteína precursora amiloidea
RM: Resonancia magnética
SCPD: Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia
SPMT: Scenery picture memory test
SPs: Placas seniles
SPSS: Software de analítica predictiva
TAVR: Tarea de aprendizaje auditivo verbal de Rey
TFV: Test de fluencia verbal
TR: Test del reloj
WINCDS-ADRA: Neurological disorders and stroke alzheimer disease and related disorders Association
WMS: Wechsler Memory Scale

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Visión lateral del hemisferio cerebral (Tomada de Netter, 1995).	31
Figura 2. Visión lateral del hemisferio cerebral (Tomada de Netter, 1995).	34
Figura 3. Visión lateral del hemisferio cerebral (Tomada de Netter, 1995).	37
Figura 4. Corte sagital medio del cerebro (Tomada de Netter, 1995).	42
Figura 5. Corte axial del cerebro (Tomada del Netter, 1995).	44
Figura 6. Estructuras diencefálicas que participan en la memoria	47
Figura 7. Modelo multifactorial de la patofisiología de la EA (Tomada de Blass, 1993).	95
Figura 8. Dibujos de la B.C.B. (Nitrini, et al., 1994).....	152
Figura 9. Reconocimiento visual de la B.C.B. (Nitrini, et al., 1994).....	153

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Componentes fundamentales de la función mnésica (Tomado de Perea, et al., 1990).....	68
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Fases de diagnóstico en la EA. (Tomada de Sperling, 2011).....	103
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Demencia Tipo Alzheimer. DSM-IV-TR (APA, 2000)	100
Tabla 2. Criterios NINCDS-ADRDA diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (McKhann, et al., 1984)	101
Tabla 3. Criterios propuestos en la reunión del Grupo de Trabajo del NIA y AA (2011).	105
Tabla 4. Comparación de los criterios diagnóstico de McKhann, et al. (1984) y Jack, et al. (2011).	106
Tabla 5. Biomarcadores incorporados en los criterios diagnósticos de EA por Jack, et al. (2011) y McKhann, et al. (2011).	106
Tabla 6. Características sociodemográficas de los participantes.....	148
Tabla 7. Media y desviación estándar del MMSE, FAQ y DRS-2. Participantes con DTA leve y sin deterioro cognitivo	148
Tabla 8. Valores del test Kolmogorov-Smirnov para el total de la muestra.....	161
Tabla 9. Valores descriptivos. Comparaciones de mediana. Figura compleja de Rey.	162
Tabla 10. Valores descriptivos. Comparaciones de mediana. Batería cognitiva breve.	162
Tabla 11. Valores descriptivos. Comparaciones de mediana. Test de memoria lógica.	163
Tabla 12. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. Sujetos sin deterioro cognitivo.	164
Tabla 13. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Batería cognitiva breve inmediata y retardada. Sujetos sin deterioro cognitivo.....	164
Tabla 14. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. DTA leve.....	165
Tabla 15. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Batería cognitiva breve inmediata y retardada. DTA leve.	166
Tabla 16. Comparación de mediana. Batería cognitiva breve inmediata y retardada y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. Sujetos sin deterioro cognitivo.....	166
Tabla 17. Comparación de mediana. Batería cognitiva breve inmediata y retardada y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. DTA leve.	167

RESUMEN

Los déficits mnésicos son frecuentes en paciente con enfermedad de Alzheimer. Ya en fases iniciales de la enfermedad, no se afectan por igual todos los componentes mnésicos. El objetivo de este trabajo es estudiar los rendimientos mnésicos visuales y verbales en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) leve comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo con características sociodemográficas similares. Han participado 60 sujetos, 30 con demencia tipo Alzheimer leve y 30 sin deterioro cognitivo. Los resultados obtenidos señalan que existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DTA leve y los sujetos sin deterioro cognitivo en tareas mnésicas visuales con y sin contenido semántico-conceptual, inmediato y retardado. Existen también diferencias entre ambos grupos en los rendimientos mnésicos verbales con contenido semántico-conceptual, inmediato y retardado. No existen diferencias significativas en los sujetos con DTA leve en función del tipo de material que tienen que recordar. El aspecto semántico-conceptual del material utilizado, ni el aspecto temporal de evocación del recuerdo parecen influir en los rendimientos mnésicos de los pacientes en estadio leve del deterioro cognitivo de la DTA.

Palabras-clave: Demencia Tipo Alzheimer leve, memoria verbal, memoria visual, testes neuropsicológicos.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La educación, el grado y frecuencia de actividades, la calidad de vida los factores genéticos, capacidad intelectual y la edad, son entre otros factores variables que pueden condicionar el estado cognitivo en la vejez (Crespo y Fernández, 2011; Solé-Padullés, Clemente, y Bartrés-Faz, 2004). Además de estos factores, el envejecimiento se caracteriza en la población general por cierto grado de declive natural de algunas funciones físicas y cognitivas (Bartrés-Faz, Clemente, y Junqué, 1999; Ruiz, Moratilla, y Llanero, 2011).

Estas limitaciones funcionales se han relacionado con alteraciones específicas que ocurren en los sistemas biológicos envejecidos, fundamentalmente en el sistema nervioso central (Xie, et al., 2011). Así, por ejemplo, las técnicas de neuroimagen muestran una pérdida variable de volumen cerebral, particularmente en los lóbulos frontales, en la edad avanzada. También se ha observado degeneración de la red fronto-estriada-talámica, pérdida progresiva de sustancia blanca, disminución del flujo cerebral global y del volumen sanguíneo (Schuster, Essig, y Schröder, 2011).

En la edad avanzada se detecta la mayor parte de los procesos neurodegenerativos no asociados a traumatismos o lesiones. Las regiones principalmente afectadas suelen ser los lóbulos temporales, el hipocampo, la corteza prefrontal y el resto del lóbulo frontal. Además de los procesos de degeneración celular, en las demencias se ha observado un decremento del tamaño de las dendritas y de las arborizaciones neuríticas (Shankar, 2010).

La Neuropsicología puede contribuir de forma significativa al diagnóstico precoz de los procesos neurodegenerativos, como es el caso de las demencias o el de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento normal, pudiendo tener mayor precisión que los marcadores biológicos y los instrumentos diagnósticos por neuroimagen (Britt, et al., 2011).

El aumento de la expectativa de vida va directamente unido al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, con las correspondientes alteraciones cognitivas.

Las quejas de memoria casi siempre son el síntoma demencial más incipiente (De Pascale, 2003). Ciertos estudios revelan que la percepción subjetiva del déficit de memoria no se corresponde necesariamente con el compromiso objetivo de la función (Charchat-Fichman, Caramelli, Sameshima, y Nitrini, 2005).

Encuanto al deterioro de la memoria en la enfermedad de Alzheimer en su fase inicial, es conocido, como no se afectan por igual todos los componentes mnésicos. El mayor daño ocurre en la memoria episódica, con la formación de nuevas memorias, mientras que la memoria remota se mantiene preservada o menos afectada durante el inicio del proceso de demencia. Pero incluso la memorización de nuevas informaciones no está comprometida de manera uniforme. Por ejemplo, la memoria implícita se puede manifestar con poco o ningún deterioro cuando la memoria explícita ya se encuentra muy reducida. Estos conocimientos son importantes no sólo para el diagnostico sino también para la rehabilitación (Kessels, Van Doormaal, y Janzen, 2011).

Las pruebas más sensibles para detectar el grado de compromiso de la memoria episódica en la fase inicial de la Demencia Tipo Alzheimer (DTA) son las tareas de evocación retardada (*delayed recall*), como las listas de palabras o la memorización de textos (Wagner, et al., 2012).

Mientras que las alteración en la memoria verbal en la fase inicial en la DTA se conocen bien, la memoria visual ha sido menos estudiada en esta enfermedad (Joubert, et al., 2010). Las comparaciones entre la memoria verbal y la memoria visual en la DTA pueden proporcionar información importante sobre la participación de los sistemas neuronales implicados. Además, la preservación relativa de una modalidad mnésica puede revelarse importante para la estrategia de rehabilitación cognitiva (Joubert, et al., 2010).

En el presente trabajo pretendemos estudiar las diferencias existentes entre la memoria visual (con y sin contenido semántico) y la memoria verbal (en su vertiente inmediata y retardada) en la DTA leve.

Squire y Zola-Morgan (1996) consideran que la memoria no es una entidad única, pero se compone de varias entidades distintas que dependen de sistemas cerebrales diferentes. La distinción fundamental es entre la capacidad para recuerdo consciente de hechos y acontecimientos (memoria declarativa) y un conjunto heterogéneo de capacidades de aprendizaje no consciente (memoria no declarativa) que se expresan a través de la actuación y que no permiten el acceso a cualquier contenido de la memoria consciente.

La investigación empírica parece señalar que es la capacidad de retener informaciones, en particular la memoria episódica la que aparece más afectada. La memoria inmediata, la memoria operativa y la memoria semántica se ven menos afectadas en la EA (Kessels, et al., 2011). Se ha señalado que la memoria verbal y la visual están alteradas (Sá, et al., 2012).

En la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado muchos estudios que analicen las diferencias entre memoria visual y verbal en la DTA leve, centrándose la mayoría de las investigaciones en el componente verbal y comparaciones con otras patologías o estadios de la enfermedad.

El objetivo general de este trabajo es estudiar los rendimientos mnésicos visuales y verbales (inmediato y retardado) en pacientes con DTA leve.

Hemos dividido este trabajo en dos apartados: Parte I. Revisión teórica y Parte II. Estudio Empírico.

Parte I. Revisión Teórica:

En el capítulo 1, se presenta una revisión teórica de la función mnésica, en los aspectos memoria visual y verbal.

En el capítulo 2, se lleva a cabo una breve revisión de los aspectos clínicos de la DTA, haciendo hincapié en los aspectos neuroanatómicos y en la evaluación neuropsicológica.

En el capítulo 3, se expone la memoria visual y verbal en la DTA.

Parte II. Estudio Empírico:

En el capítulo 4, los objetivos y las hipótesis.

En el capítulo 5, presentaremos la metodología aplicada para la realización de este trabajo. Aquí se incluirá la descripción de los participantes, el material utilizado y el procedimiento seguido.

En el capítulo 6, se mostrarán los resultados obtenidos en los análisis estadísticos realizados.

En el capítulo 7, discutiremos los resultados obtenidos en el estudio.

En el capítulo 8, se presentan las conclusiones obtenidas.

En último lugar se presentan las referencias bibliográficas.

PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. FUNCIÓN MNÉSICA

1. FUNCIÓN MNÉSICA

1.1. Bases Neurofuncionales

Los innumerables estudios llevados a cabo sobre pacientes con alteración de memoria, conducen a pensar que, aunque la participación cerebral en el proceso de la memoria es muy extensa, las distintas zonas cerebrales no juegan el mismo papel (Barbizet, 1969).

Al igual que en otras funciones superiores, la memoria tiene lugar en una compleja organización cortico-subcortical, de una forma coordinada e integrada.

Ya en 1915 Karl S. Lashley comienza a estudiar los efectos de las lesiones cerebrales sobre el aprendizaje. Su objetivo era determinar las localizaciones neurales del aprendizaje y la memoria, en áreas concretas de la corteza. Este neurocientífico puso de manifiesto que la severidad de los déficits mnésicos causados por lesiones cerebrales se correlacionaba con el tamaño pero no con la localización de la lesión dentro de la corteza. Concluyó que todas las áreas corticales contribuyen por igual al aprendizaje y la memoria (Lashley, 1929).

Sin embargo, investigaciones posteriores han demostrado que los postulados de Lashley no eran correctos, ya que no todas las áreas corticales contribuyen de la misma forma en la memoria. Lashley encaminó a otros científicos a considerar las formas en que las memorias podrían distribuirse entre las múltiples zonas de la corteza cerebral.

Estudios realizados con sujetos amnésicos han puesto de manifiesto de forma clara la existencia de diversos tipos de memoria+, que se corresponden con diferentes sistemas cerebrales de codificación de la información (Zola-Morgan y Squire, 1993).

El conocimiento científico del papel del hipocampo en el aprendizaje y la memoria, por parte de Scoville y Milner, en los años cincuenta, puso de manifiesto que la memoria tiene un sustrato neuroanatómico diferente al de otras funciones cognitivas (Squire, 1992).

A pesar del papel central que se le ha otorgado al hipocampo en los estudios de memoria, es importante tener en cuenta, la función que juegan otras estructuras cerebrales en los procesos mnésicos. En una revisión realizada por Tulving y Markowitsch (1997) se propone que tanto el resto de las estructuras del lóbulo temporal medial, como ciertas áreas de la corteza cerebral, también juegan un papel importante en el sistema funcional mnésico.

A continuación analizaremos las principales estructuras neuroanatómicas corticales, subcorticales y diencefálicas implicadas en los procesos mnésicos, así como los aspectos de implicación de estructuras medulares, troncoencefálicas y sensoriales.

1.1.1. Organización cortical

Lóbulo frontal.

Algunos investigadores sostienen que los lóbulos frontales juegan un papel indirecto en la memoria, secundario a su implicación en procesos como la atención, la codificación y la resolución de problemas (Tranel y Damasio, 1995).

Anatómicamente se ubica en la parte superior de la fisura lateral y por delante del surco central distinguiéndose cuatro regiones anatomofuncionales: las áreas motoras y premotoras (4, 6, 8 y 44 de Brodmann), el córtex prefrontal (áreas 9, 10, 11, 45, 46 y 47), las regiones orbitofrontales (áreas 10, 11, 12, y 13) y la parte medial que abarca hasta el área cingulada anterior (área 24), (figura 1).

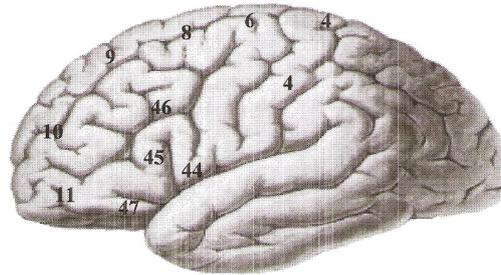


Figura 1. Visión lateral del hemisferio cerebral (Tomada de Netter, 1995).

Los sujetos con lesiones frontales tienen una buena capacidad para aprender información pero dificultades en situar el contexto espacio-temporal donde han aprendido dicha información. Parece ser que lesiones dorsolaterales frontales pueden causar déficits de memoria que requiere un orden temporal (Fuster, 1985).

El lóbulo frontal está implicado, en los procesos de razonamiento, una función cognitiva necesaria en la realización de tareas de memoria estratégica. Los pacientes frontales muestran importantes dificultades para realizar pruebas de resolución de problemas o razonamiento que requieran generar planes, mantenerlos con cierta flexibilidad, o cambiarlos (Gabrieli, 1998). Así, la activación del lóbulo frontal izquierdo -especialmente la porción anterior del giro prefrontal anterior- se ha relacionado con los procesos dirigidos a potenciar la memoria de la información que está siendo procesada en dicho momento, especialmente esta activación se produce para estímulos verbales (Shallice, et al., 1994).

El lóbulo frontal desempeña un papel fundamental en la memoria de hechos recientes, sin olvidar las conexiones reciprocas hipocampo-lóbulo prefrontal que participan en la consolidación del recuerdo. Los pacientes con lesiones frontales suelen mostrar problemas de almacenamiento y/o evocación de información que requiere un orden temporal (McAndrews y Milner, 1991; Milner, Corsi, y Leonard, 1991; Butters, Kaszniak, Glisky, Eslinger, y Schacter, 1994; Kesner, Hopkins, y Fineman, 1994), mientras que se evidencia una relativa indemnidad en tareas de

reconocimiento del material (Janowsky, Shimamura, Kritchevsky, y Squire, 1989; Shimamura, Janowsky, y Squire, 1990; Milner, et al., 1991; Stuss, et al., 1994).

Especialmente importante para la función mnesica es el córtex prefrontal. Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional (Buckner y Peterson, 1996; Cabeza, et al., 1997; Fletcher, Frith, y Rugg, 1997) han puesto de manifiesto que el córtex prefrontal derecho se activa en tareas que implican memoria episódica, es decir, es el encargado de controlar la información de este tipo de memoria.

El córtex prefrontal derecho no interviene en el almacenamiento y recuperación de la memoria episódica ya que de esto se encarga, como veremos más adelante, el lóbulo temporal medial y las regiones hipocámpicas, pero si está asociado a procesos estratégicos que permiten organizar la información, es decir, está relacionado con tareas que implican un contexto espacio-temporal (Henson, Shallice, y Dolan, 1999).

En 1986, Baddeley argumentó que las lesiones frontales pueden causar amnesia retrógrada grave debido a una alteración en la organización del material durante el proceso de evocación. Pueden mostrar problemas de almacenamiento y/o evocación (Moscovitch y Umiltà, 1991) y tienden a no organizar lo que han aprendido, aunque con ayuda de determinadas claves pueden llevar a cabo la evocación del material (Jetter, Poser, Freeman, y Markowitsch, 1986). Presentan mayor susceptibilidad a la interferencia, tienen memoria débil para las órdenes temporales y pueden tener dificultades con la memoria a corto plazo para determinado tipo de material (Kolb y Whishaw, 1986).

El deterioro en el uso de estrategias en el aprendizaje así como mayor susceptibilidad a las interferencias y déficit en la secuenciación temporo-espacial de la información, se ha relacionado con lesiones en el lóbulo frontal (Shimamura, et al., 1990; Stuss, et al., 1994; Gershberg y Shimamura, 1995; Mangels, 1997).

El término, "*memoria de trabajo*", propuesto por Baddeley y Hitch (1974) para explicar mecanismos de razonamiento, comprensión y aprendizaje, se ha relacionado con el lóbulo prefrontal. Sujetos con lesiones frontales tienen dificultades en utilizar la

información reciente para la planificación y organización de su conducta. Baddeley (1986) y Goldman-Rakic (1992) han señalado que alteraciones en el ejecutivo central de la memoria de trabajo pueden deberse a lesiones prefrontales.

La memoria de trabajo es responsable del almacenamiento de la información a corto plazo, y de la manipulación simultánea de la información necesaria para la realización de funciones cognitivas superiores, como el lenguaje, la realización de planes y la resolución de problemas. Clásicamente la memoria de trabajo se ha dividido en dos tipos de procesos: el control ejecutivo, y el mantenimiento activo de la información (Sandi, Venero, y Cordero, 2001).

Petrides (1998) ha propuesto que la corteza frontal ventrolateral medial, en interacción con áreas corticales de asociación posteriores, es la encargada de los procesos de control ejecutivo; mientras que la corteza frontal dorsolateral media estaría implicada en el mantenimiento activo de la información. Por el contrario, Goldman-Rakic (1995) propone que las diferentes áreas prefrontales jugarían un papel similar en la memoria de trabajo, si bien cada una de ellas procesaría distintos tipos de información.

Funahashi y Kubota (1994) consideran que la relación entre el córtex prefrontal y las tareas de reconocimiento visual ha sido objetivada por el hecho de que lesiones bilaterales del córtex prefrontal pueden dar lugar a alteraciones severas en la ejecución de este tipo de tareas. Estos autores señalan que lesiones en la zona dorsolateral del córtex prefrontal pueden causar déficits en el reconocimiento visual y que estas alteraciones pueden ser debidas a dificultades en el mantenimiento de la memoria de trabajo visual, estando preservados los sistemas perceptivos, atencionales y motores.

Janowsky, Shimamura y Squire (1989) demostraron que sujetos con lesiones frontales tenían dificultades en la capacidad de apreciar su propia memoria (metamemoria), de tal forma que infra o supra valoraban sus conocimientos y aprendizajes.

Algunas investigaciones realizadas (Gómez-Beldarrain, Garcia-Monco, Quintana, Llorens, y Rodeño, 1997; Guise, et al., 1999) señalan que el córtex prefrontal parece estar implicado en la adquisición de habilidades motoras.

En resumen podemos decir que el lóbulo frontal en relación a la función mnésica fundamentalmente está implicado directamente en tareas que requieren una organización temporal del recuerdo y en la memoria de trabajo.

Lóbulo parietal.

Anatómicamente se sitúa por detrás del surco central y por encima del surco lateral, extendiéndose hacia atrás hasta el surco parietooccipital. Entre el surco central y el surco postcentral se sitúa la circunvolución postcentral. Por detrás de la parte media de este surco se halla el surco intraparietal, el cuál tiene por encima el lobulillo parietal superior y por debajo el lobulillo parietal inferior. Alrededor del extremo del surco lateral se encuentra el giro supramarginal, mientras que el giro angular se sitúa alrededor del extremo del surco temporal superior, (figura 2).

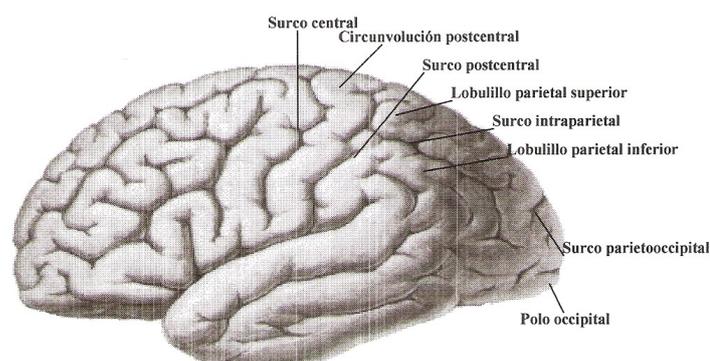


Figura 2. Visión lateral del hemisferio cerebral (Tomada de Netter, 1995).

El área intraparietal lateral (IPL) participa en la memoria de trabajo junto con la corteza prefrontal. Estudios de los movimientos sacádicos en monos, sugieren que las respuestas de las neuronas IPL conservan temporalmente la información (memoria de trabajo) para producir las sacudidas. Goldman-Rakic (1992) han puesto de manifiesto

que lesiones en esta área específica de la visión, pueden causar déficits de memoria visual.

Warrington y James (1967) encontraron en sujetos con lesiones parietales izquierdas déficits en la memoria a corto plazo de cifras o letras presentadas por vía visual, excluyendo alteraciones en la memoria a largo plazo. Butters, Samuels, Goodglass y Brody (1970) y Samuels, Butters y Fedio (1972) encontraron que las lesiones parietales provocaban un debilitamiento de la memoria a corto plazo específico para las entradas visuales, mientras que las lesiones parietales izquierdas provocaban trastornos en la memoria verbal a corto plazo independientemente de la modalidad.

Barch, Braver, Nystrom, Forman, Noll y Cohen (1997) a través de estudios de neuroimagen funcional, señalan que la corteza parietal, en interacción con áreas corticales frontales, tal como, el córtex prefrontal dorsolateral, están implicadas en tareas de memoria de trabajo. Jonides, Smith, Marshuetz y Koeppel (1998) estudiaron el papel del lóbulo parietal en los procesos de registro, almacenamiento y recuerdo en la memoria de trabajo. Mientras que en los procesos de registro no se revelaban importantes activaciones, en tareas de almacenamiento verbal, se ha demostrado una activación del córtex parietal posterior izquierdo (área 40 de Brodmann) y del córtex prefrontal en el área de Broca clásica (área 44 de Brodmann), el área motora suplementaria (parte del área 6 de Brodmann) y el área premotora (área 6 de Brodmann); mientras que tareas de almacenamiento visual se activan el córtex parietooccipital (áreas 7 y 19 de Brodmann) y el córtex prefrontal dorsolateral del hemisferio derecho (áreas 46 y 9 de Brodmann) y el córtex prefrontal dorsolateral del hemisferio derecho (áreas 46 y 9 de Brodmann) (Smith y Jonides, 1999).

Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET) muestran una activación de las zonas anteriores y ventrales del córtex parietal medial en asociación con el córtex cingulado posterior, en tareas que requieren una organización del material aprendido con el previamente almacenado. La parte anterior de la región

parietal medial se activa cuando los sujetos tienen un esquema mental previo donde situar o introducir la nueva información entrante (Bransford, Franks, Morris, y Stein 1979; Johnson-Laird, 1983; Van Dijk y Kintsch, 1983).

Maguire, Frith y Morris (1999) sugieren que mientras que el polo temporal está implicado en la asociación de proposiciones para construir una narración, la zona anterior del córtex parietal medial junto con el córtex cingulado posterior participa en la unión de esta información con el conocimiento previamente adquirido. El córtex parietal medial en su parte anterior y el córtex cingulado posterior parecen intervenir en procesos de reorganización del material aprendido en función de esquemas previos del sujeto.

La región parietal medial es una amplia área cortical que ha sido asociada con diferentes funciones pero sin embargo, ha sido relativamente poco estudiada en relación a su participación funcional en los procesos mnésicos.

Buckner, Raichle, Miezin y Petersen (1996) y Fletcher, Shallice, Frith, Frackowiak y Dolan (1998), en un estudio comparativo sobre la función de la región medial parietal posterior y zonas más anteriores de dicha zona medial, señalan que intervienen de diferente manera en procesos de comprensión y de memoria.

La activación de zonas posteriores del área parietal medial ha sido observada en estudios de neuroimagen funcional en tareas de recuerdo episódico (Squire, 1992; Shallice, et al., 1994; Fletcher, et al., 1996). Se ha sugerido que esta zona juega un papel importante en la organización del material a recordar. Buckner y colaboradores (1996) consideran que la región parietal medial posterior podría estar asociada con el recuerdo inducido, la zona posterior del córtex parietal medial parece intervenir en aquellas tareas donde los sujetos tienen que reorganizar el material aprendido en función de información previamente almacenada.

En resumen podemos decir, que cada uno de estos cambios en la actividad cerebral ocurren en procesos generales de almacenamiento y recuerdo de

información, que incluyen el córtex parietal posterior, el córtex prefrontal y el lóbulo temporal medial.

Lóbulo temporal.

La primera evidencia del papel de los lóbulos temporales en memoria, data de principios del s. XX con el informe postmortem de Bechterew (1900, cit. em Mesulam, 1998) de un paciente de 60 años que había presentado grave alteración de memoria en sus últimos años de vida.

El lóbulo temporal ocupa el área inferior al surco lateral. Su superficie lateral está dividida en tres circunvoluciones separadas por los surcos temporales superior y medio: circunvolución temporal superior, media e inferior, (figura 3).

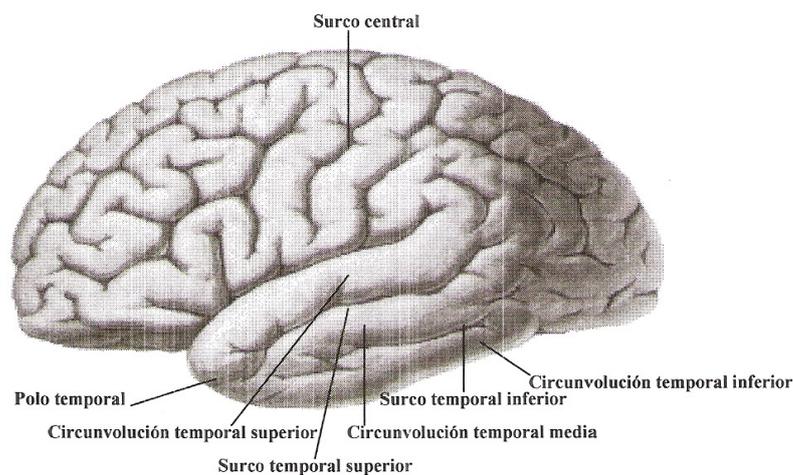


Figura 3. Visión lateral del hemisferio cerebral (Tomada de Netter, 1995).

En la cara medial del lóbulo temporal se encuentra la circunvolución del hipocampo, en la parte oral forma el uncus y en la caudal la circunvolución lingual, que junto con la circunvolución supracallosa forma la gran circunvolución límbica de Broca de importante repercusión funcional en la memoria.

Uno de los casos clínicos que mayor impacto ha tenido en el campo de la neuropsicología de la memoria es el del paciente H.M. (Scoville y Milner, 1957; Corkin, 1984). Los estudios realizados con H.M. por parte de Scoville y Milner, en los años

cincuenta, pusieron de manifiesto la importancia del hipocampo en el aprendizaje y la memoria. Estos autores, describieron un caso de amnesia severa tras la extirpación quirúrgica bilateral de los lóbulos temporales mediales. Este paciente fue operado para controlar las crisis epilépticas que padecía, y se le extirpó parte de la corteza del lóbulo temporal medio, la amígdala subyacente y los dos tercios anteriores del hipocampo. Las consecuencias fueron una amnesia retrógrada de años previos a la intervención y una amnesia anterógrada severa, es decir, era capaz de retener durante un breve periodo de tiempo la información recientemente adquirida, pero no podía almacenar los nuevos conocimientos en una memoria a largo plazo (Squire, 1987). La memoria a corto plazo y la memoria procedimental estaban conservadas.

Las características de la amnesia de H.M. refuerzan la idea de que la memoria a corto y a largo plazo, son procesos diferentes (Squire, 1987). Estudios posteriores realizados con el paciente H.M. han demostrado que la memoria es una función cerebral dissociable de otras funciones cognitivas tales como el lenguaje y las capacidades perceptivas (Squire, 1992).

La amnesia anterógrada producida como consecuencia de lesiones hipocámpicas se caracteriza por la incapacidad del sujeto para adquirir nueva información. También se puede acompañar de amnesia retrógrada, es decir, de acontecimientos o hechos previos al momento de la lesión (Squire, 1987; Gluck y Myers, 1997).

Los estudios de neuroimagen han apoyado la idea de que las regiones del lóbulo temporal medial participan de modo crucial en la memoria declarativa. Se ha comprobado que estas áreas se activan cuando se evoca un recuerdo intencionalmente (Tulving, et al., 1994).

El lóbulo temporal medial es una región importante para la memoria declarativa. Sus estructuras claves son el hipocampo, las áreas corticales próximas y las vías que conectan estas estructuras con otras partes del cerebro. El hipocampo es una estructura plegada situada medialmente al ventrículo lateral. La formación

hipocámpica está compuesta por dos estructuras: el asta de Ammón y la circunvolución dentada. El asta de Ammón a su vez se divide en cuatro subestructuras, CA1, CA2, CA3 y CA4. Lateralmente al hipocampo se sitúan tres estructuras que rodean el surco entorrinal: la corteza entorrinal situada en la orilla del surco entorrinal; la corteza perirrinal situada en la orilla lateral del surco entorrinal y la corteza parahipocámpica que se extiende lateralmente al surco entorrinal.

Estudios recientes basados en neuroimagen funcional han demostrado que lesiones limitadas al área CA1 producen amnesia retrógrada de minutos a horas, al momento de la lesión, mientras que las lesiones localizadas en la corteza perirrinal y entorrinal causan déficits mnésicos severos de años previos al momento de la lesión (Corkin, et al., 1997). Estos hallazgos evidencian que el córtex entorrinal y perirrinal participan en la consolidación de información durante muchos años (Zola-Morgan, et al., 1986; Rempel-Clower, et al., 1996; Haist, et al., 2001).

A finales de los años ochenta Squire y Zolan-Morgan en sus investigaciones realizadas con monos tratando de producir déficits de memoria similares a H.M., descubrieron que lesiones unilaterales del hipocampo sólo producían déficits leves. Encontraron que la corteza perirrinal era la estructura clave en el reconocimiento visual (Zolan-Morgan y Squire, 1993).

A parte de la zona medial existen otras aéreas del lóbulo temporal importantes en la memoria: el polo temporal (área 38 de Brodmann), la región inferotemporal (áreas 20, 21, 36 y 37 de Brodmann), la región de transición entre el lóbulo temporal posterior y el lóbulo inferior occipital (área 37). Estas áreas juegan un papel importante en la memoria retrógrada, es decir, en nuestro conocimiento previamente adquirido. Lesiones en estas estructuras pueden provocar en el sujeto una incapacidad para recordar información previamente almacenada. Pacientes con lesiones bilaterales de estas estructuras tienen dificultades para recordar acontecimientos o eventos de su vida pasada, son capaces de recordar hechos aislados pero son incapaces de situarlos correctamente en el contexto autobiográfico (Jones, et al., 1993).

Estudios neuroanatómicos y neuropsicológicos realizados tanto en primates como en humanos han demostrado que sistemas neurales de la región inferotemporal son la base del recuerdo de categorías conceptuales, mientras que la región anterior temporal estaría implicada en el recuerdo de entidades individuales (Damasio, et al., 1990).

Lesiones hipocámpicas bilaterales pueden causar graves trastornos de memoria que, principalmente, afectan al almacenamiento y evocación de cualquier tipo de material. En caso de lesiones unilaterales temporales, el aprendizaje para un tipo específico de material puede estar comprometido (Bauer, Tobias, y Valenstein, 1993).

Como hemos visto anteriormente las estructuras temporales juegan un papel básico en la memoria. Estas estructuras almacenan la información declarativa y se encargan de evocarla durante un tiempo, pero la información consolidada es independiente del hipocampo.

El tipo de deterioro producido por las lesiones localizadas en regiones del lóbulo temporal medial comparte las siguientes características: un déficit selectivo en la memoria declarativa, sin que se vean alteradas ni la memoria a corto plazo, ni la memoria de sucesos remotos, ni las capacidades motoras, perceptivas o cognitivas. Por tanto, se mantiene intacto el aprendizaje de habilidades sensoriomotoras, así como distintos tipos de aprendizaje implícito, tanto asociativo (condicionamiento clásico y operante) como no asociativo (habitación y sensibilización). Los pacientes con lesiones en estas áreas muestran una amnesia anterógrada: una incapacidad para aprender nueva información de tipo declarativo una vez se ha producido la lesión. También pueden mostrar amnesia retrógrada, es decir, una pérdida de la información almacenada en periodos previos a la lesión (Gabrieli, Cohen, y Corkin, 1988).

El papel del hipocampo en el almacenamiento de la memoria es sólo temporal. Este sistema es necesario en el momento del aprendizaje y durante un tiempo posterior mientras se desarrolla lentamente una memoria más permanente en el neocórtex. El destino de toda memoria consolidada es la corteza cerebral.

En general, se considera que el hipocampo funciona como un almacén transitorio de la información adquirida de tipo episódico, hasta que esta se transfiere a un depósito a largo plazo, que tendrá lugar en otras áreas, fundamentalmente en la corteza cerebral. El papel que juega el hipocampo es el de presentar repetidamente la información adquirida, a la corteza cerebral, con el fin de permitir la integración de nuevo conocimiento en la corteza cerebral, sin que se produzca la eliminación de la información previamente registrada (Alvarez y Squire, 1994). Por lo tanto, el hipocampo y otras estructuras temporales serían necesarias tanto para el almacenamiento como para la recuperación de la memoria. Con el paso del tiempo, una vez que el proceso de consolidación ha tenido lugar, la información podría ser recuperada mediante la participación de circuitos sensoriales y corticales, sin que se requiera la participación del hipocampo (Nadel y Moscovitch, 1997).

Teng y Squire (1999) apoyan la idea de que el lóbulo temporal medial juega un papel esencial para la formación de memorias declarativas a largo plazo, tanto de tipo espacial como verbal. Sin embargo, estas estructuras no se verían implicadas de forma crítica en el recuerdo de memorias muy remotas. Estudios con pacientes lesionados han sugerido que el asiento a largo plazo de los mapas espaciales adquiridos podría situarse en áreas posteriores de la corteza cerebral, incluyendo la corteza parietal y la corteza retroespinal.

El almacenamiento de la información en el hipocampo es temporal, requiere un aprendizaje rápido con pocas repeticiones y no integra mucha información. Mientras que el almacenamiento en el neocórtex es permanente, requiere un aprendizaje lento con más repeticiones e integra información nueva con la ya aprendida (Gluck y Myers, 1997).

Lóbulo occipital.

Anatómicamente el lóbulo occipital se sitúa por detrás del surco parietooccipital. Está atravesado por el surco occipital transverso, en su cara lateral, y

el profundo surco calcarino, en su cara medial. Este último y el surco parietooccipital delimitan la cuña, (figura 4).

El área 17 de Broadmann corresponde al córtex visual primario. El área 18, es una zona sensorial secundaria que interviene en la elaboración y síntesis de la información visual. El área 19 participa en la integración de la información visual. Las lesiones localizadas en estas áreas pueden producir déficits en la retención del material visual a memorizar.

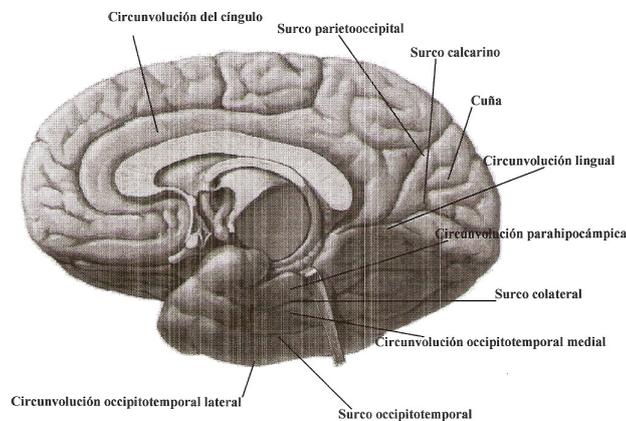


Figura 4. Corte sagital medio del cerebro (Tomada de Netter, 1995).

1.1.2. Organización subcortical

Dentro de la región subcortical hay que distinguir entre la poliosubcorticalidad (sustancia gris) y la leucosubcorticalidad (sustancia blanca).

Poliosubcorticalidad.

Los núcleos grises de la base (caudado, putamen, pálido, claustro y núcleo amigdalino) intervienen también en la memoria. Estas estructuras tienen un papel importante en la automatización de actos motores.

Squire, Cohen y Nadel en 1984 distinguieron entre memoria declarativa y memoria no declarativa o procedimental. La memoria declarativa implica el recuerdo de hechos específicos, de acontecimientos en el lugar y en el tiempo, datos que han requerido un aprendizaje consciente y que depende de la integridad del hipocampo y de estructuras relacionadas como el lóbulo temporal medial y el tálamo medio.

La memoria procedimental hace referencia al aprendizaje de hábitos o procedimientos, que no son directamente accesibles a la conciencia. Los núcleos grises de la base son las estructuras, entre otras, encargadas de la codificación de este tipo de información (Tranel y Damasio, 1995).

Desde un punto de vista neurofuncional la memoria declarativa es más susceptible a alterarse como consecuencia de pequeñas modificaciones de las sinapsis que están distribuidas ampliamente en el cerebro. La memoria procedimental es especialmente sólida, implica el aprendizaje de una respuesta motora como reacción a un aferencia sensorial.

Como hemos visto, la memoria declarativa está claramente asociada a las estructuras hipocámpicas y la memoria procedimental depende entre otras de la integridad de los núcleos grises de la base. Esta dicotomía se mantiene por el hecho de que los pacientes amnésicos tienen un déficit que afecta únicamente a la memoria declarativa, mientras que su capacidad de aprender nuevas habilidades motoras está conservada. Por el contrario, pacientes con lesiones en los núcleos grises pueden presentar problemas con la memoria procedimental (Tranel y Damasio, 1995). En la enfermedad de Huntington, el funcionamiento de estas estructuras está alterado por lo que estos pacientes suelen presentar deterioro en la capacidad de adquisición de nuevas habilidades y procedimientos.

Leucosubcorticalidad.

Se distinguen tres clases de sistemas de fibras:

- Fascículos de proyección (cápsulas: interna, externa y extrema): Conectan corteza cerebral y centros subcorticales, como sistemas ascendentes que acaban en la corteza o como sistemas descendentes que se dirigen a centros inferiores.
- Fascículos de asociación: Son fibras de asociación intrahemisféricas, que ponen en conexión zonas subcorticales y corticales de un mismo hemisferio cerebral, participando en la función mnesica. Entre los más importantes

destacan: Fascículo subcalloso, Fascículo longitudinal superior, Fascículo, Fascículo frontooccipital inferior: se extiende desde el lóbulo occipital hasta el lóbulo temporal, Fascículo uncinado: une entre si el lóbulo temporal con el lóbulo orbitario frontal.

- Fibras comisurales: son fibras de asociación intrahemisféricas (cuerpo calloso, la comisura anterior, la comisura posterior y el fórnix).

Gracias a los sistemas comisurales, el cerebro funciona como una totalidad armónica.

Las fibras del cuerpo calloso se expanden a través de la sustancia blanca de ambos hemisferios.

La porción principal de la comisura anterior conecta los lóbulos temporales mediales e interconecta las amígdalas directamente.

El fórnix contiene prácticamente todas las eferencias de la formación hipocampal. Las fibras eferentes del hipocampo alcanzan el cuerpo mamilar a través del fórnix; del cuerpo mamilar parte el fascículo mamilotalámico hacia el núcleo anterior del tálamo, cuyas neuronas proyectan a la circunvolución del cíngulo y estas, a través del cíngulo y corteza entorrinal, retornan de nuevo al hipocampo. Este circuito es denominado circuito de Papez, de importante repercusión mnesica, (figura 5).

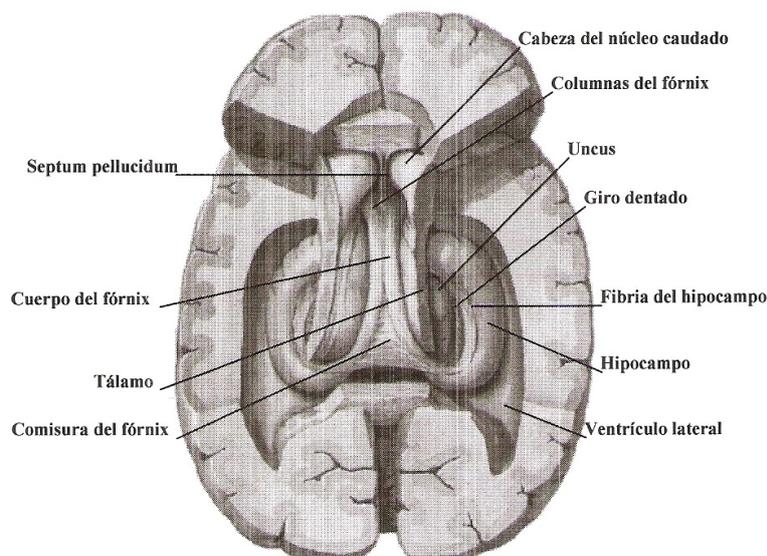


Figura 5. Corte axial del cerebro (Tomada del Netter, 1995).

Hay un gran número de trabajos que señalan la relación entre lesiones del fórnix y déficits mnésicos. Los pacientes con tumores alrededor del sistema ventricular, a menudo sufren amnesia que se ha atribuido a lesiones en el fórnix (Heilman y Sybert, 1977; Geffen, Walsh, Simpson, y Jeeves, 1980; Cameron y Archibold, 1981; Tucker, Roeltgen, Tully, Hartmann, y Boxell, 1988; Gaffan, Gaffan, y Hodges, 1991; Hodges y Carpenter, 1991; Calabrese, Markowitsch, Harders, Scholz, y Gehlen, 1995; McMackin, Cockburn, Anslow, y Gaffan, 1995).

McMackin y colegas (1995), encontraron en pacientes que habían sido intervenidos de tumores en el tercer ventrículo, alteraciones de memoria, tanto para un material verbal como no verbal. Las imágenes de resonancia magnética mostraban lesiones bilaterales del fórnix. Estos autores observaron que los sujetos que obtenían rendimientos normales en tareas de memoria verbal, el fórnix izquierdo estaba indemne.

En este sentido otros trabajos señalan que lesiones unilaterales del fórnix pueden conllevar déficits mnésicos asociados a un material verbal, en el caso de lesiones izquierdas (Cameron y Archibold, 1981; Tucker, et al., 1988; Hodges y Carpenter, 1991; Aggleton y Brown, 1999).

Gaffan, Gaffan y Hodges (1991) concluyeron que las lesiones bilaterales del fórnix pueden dar lugar a trastornos mnésicos debido a que este proporciona amplias conexiones entre hipocampo y los cuerpos mamilares, estructuras como ya hemos mencionado, implicadas en la memoria.

Autores como Setlow (1997), Abe, Inokawa, Kashiwagi y Yanagihara (1998), Hashimoto, Yasufumi y Imaharu (2000), entre otros, han estudiado el papel de él estructuras del cerebro basal anterior en los procesos mnésicos. El cerebro anterior incluye la banda diagonal de Broca, el núcleo acúmbens, el núcleo septal, el hipocampo anterior, los núcleos basales de Meynert y el córtex prefrontal basal. Estas estructuras son la principal fuente de inervación colinérgica al córtex. El núcleo septal interno y la banda diagonal de Broca proyectan a la formación hipocámpica a través

del fórnix y el núcleo basal de Meynert proyecta ampliamente al córtex frontal, parietal y temporal.

Los estudios realizados en pacientes con lesiones en estas estructuras evidencian déficits mnésicos, que diversos autores han descrito como síndrome amnésico confabulatio (Damasio, Graff-Radford, Eslinger, Damasio, y Kassell, 1985; Morris, Bowers, Chatterjee, y Heilman, 1992). Los pacientes con este tipo de amnesia pueden aprender estímulos de forma de aislada pero no integran de forma adecuada los componentes aislados. La fabulación está siempre presente y es muy extensa (Bauer, et al, 1993). Estos sujetos tienen dificultad para discriminar el estímulo más reciente de los otros que aparecieron antes. Suelen presentar errores de secuencia y de intrusión.

1.1.3. Organización diencefálica de la función mnésica.

El diencefalo se extiende desde la región de la comisura posterior, en dirección rostral, hasta la región del agujero interventricular. Lateralmente está limitado por el brazo posterior de la capsula interna, la cola del núcleo caudado y la estría terminal. El diencefalo se divide en tres partes principales: epitálamo, tálamo e hipotálamo.

La superficie superior del diencefalo está formada por el techo del tercer ventrículo. El tercer ventrículo divide el diencefalo en dos partes simétricas, excepto en la región de la comisura gris intertalámica, donde las caras mediales de los tálamos pueden hallarse en continuidad.

La superficie inferior está formada por las estructuras hipotalámicas y otras, que incluyen, desde adelante hacia atrás, el quiasma óptico, el infundíbulo y los cuerpos mamilares, (figura 6).

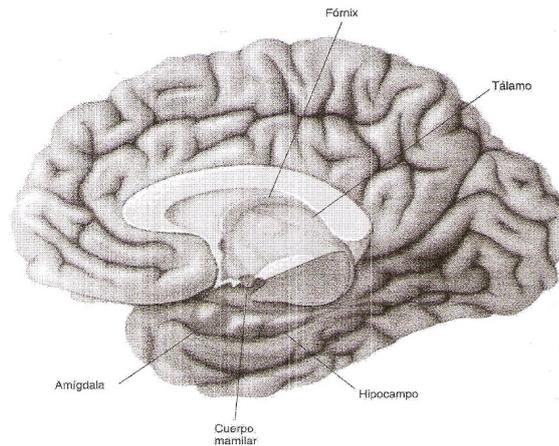


Figura 6. Estructuras diencefálicas que participan en la memoria
(Tomada de Bear, Connors y Paradiso, 1996).

La cara interna del diencefalo está formada en su parte superior por la superficie medial del tálamo y en su parte inferior por el hipotálamo, separados ambos por el surco hipotalámico.

El tálamo es una estación sináptica terminal de las vías sensitivas y sensoriales. Su papel no se limita a la sensibilidad, sino que está intercalado en otros muchos sistemas (limbico, reticular, cerebeloso, estriatal, etc.)

Los diferentes núcleos talámicos están unidos a la corteza por fibras aferentes y eferentes.

El tálamo está conectado con la corteza cerebral por medio de la radiación talámica, cuyos principales fascículos son: el *pedúnculo anterior* o *frontal* conecta el lóbulo frontal con los núcleos talámicos medial y anterior. El *pedúnculo superior* o *centroparietal* conecta el área rolándica y las porciones adyacentes de los lóbulo frontal y parietal con núcleos talámicos ventrales. El *pedúnculo posterior* u *occipital* conecta las circunvoluciones occipital y parietal posterior con las porciones caudales del tálamo. El *pedúnculo inferior* o *temporal* comprende las conexiones del tálamo con el lóbulo temporal y la ínsula.

Las estructuras diencefálicas mas implicadas en la memoria son los núcleos dorsomedial y anterior del tálamo y los cuerpos mamilares.

El núcleo anterior del tálamo recibe aferencias de los cuerpos mamilares a través del haz mamilotalámico.

El núcleo dorsomedial del tálamo recibe aferencias del lóbulo temporal medial (incluyendo la amígdala) y se proyecta a la corteza frontal. Lesiones en el núcleo dorsomedial puede dar lugar a una desorganización temporal del recuerdo que afectaría no solo a la información nueva, sino también a la información antigua. Esta alteración puede dar lugar a fabulaciones como las descritas en el Síndrome de Korsakoff, en el que es frecuente observar alteraciones en el núcleo dorsolateral, en la gran parte de los pacientes con este síndrome (Victor, Adams, y Collins, 1971; Brion y Mikol, 1978).

Aggleton y Brown (1999) han descrito un paciente que presentaba amnesia anterógrada, tras sufrir un infarto que se extendía por el núcleo anterior izquierdo del tálamo y por el haz mamilotalámico izquierdo, la exploración neuropsicológica puso de manifiesto déficits importantes para la memoria verbal.

En un caso similar descrito por Heilman y colegas (1990) se encontró hipometabolismo en el tálamo mientras que la región temporal media aparecía normal. Estos autores concluyeron que la amnesia en este paciente era debida a una desconexión del núcleo talámico anterior.

Los núcleos talámicos izquierdos están relacionados con la información verbal y los núcleos talámicos derechos en el material visoespacial (Tranel y Damasio, 1995).

Los déficits neuropsicológicos que pueden aparecer tras un infarto talámico izquierdo, están referidos a las esferas siguientes: fluencia verbal, denominación por confrontación y memoria anterógrada para el material verbal (Mori, Yamadori, y Mitani, 1986).

Schneider (1996) han descrito el caso de un paciente que presentaba amnesia anterógrada, tras sufrir un infarto que afectaba al núcleo anterior izquierdo del tálamo y a la capsula interna derecha, la exploración neuropsicológica puso de manifiesto déficits mnésicos importantes tanto para un material verbal como no verbal. Estos

autores concluyeron que, la afectación del núcleo anterior altera las conexiones del fascículo mamilotalámico que forma parte del circuito de Papez, y la lesión de la rodilla de la capsula interna, el pedículo talámico anterior, que alteran las conexiones con la corteza prefrontal y orbitofrontal. Ambas lesiones podrían justificar los déficits en la secuenciación temporal y contextual de la información, así como la mayor susceptibilidad a la interferencia, que presentaba el paciente, funciones relacionadas con el lóbulo frontal.

Lesiones en los cuerpos mamilares pueden causar alteraciones en la memoria, pero de menor severidad que las lesiones hipocámpicas. El déficit es más grave si se implica el núcleo dorsomedial del tálamo y los núcleos de la línea media (Zola-Morgan y Squire, 1993).

Los núcleos anteriores del tálamo están implicados en los procesos de organización temporal del recuerdo (Tranel y Damasio, 1995).

1.1.4. Organización tronco-encefálica y medular

El tronco encefálico es una zona de gran importancia funcional en la memoria que incluye las siguientes estructuras: el mesencéfalo, la protuberancia, el cerebelo y el bulbo raquídeo.

El bulbo raquídeo conecta cranealmente con la protuberancia y caudalmente con la medula espinal. La protuberancia se ubica en la superficie anterior del cerebelo, caudalmente al mesencéfalo y por encima del bulbo raquídeo. El mesencéfalo conecta el encéfalo anterior con el encéfalo posterior. Ventralmente, en el tronco encefálico se extiende la formación reticular, formación neurofuncional encargada de la vigilancia del cerebro.

La formación reticular está organizada en un doble sistema: ascendente y descendente. El sistema reticular ascendente juega un papel decisivo en la actividad cortical y la regulación del estado de su actividad. El sistema reticular descendente comienza en estructuras nerviosas superiores y va hacia estructuras inferiores que son

subordinadas al control de los programas que aparecen en la corteza y que requieren la modificación y modulación del sistema de vigilancia para su ejecución. Un tono óptimo de actividad cortical es imprescindible para el desarrollo de los procesos cognitivos, y en particular para el desarrollo de la actividad mnésica (Luria, 1980).

El cerebelo se sitúa anatómicamente en la parte posterior o dorsal del tronco encefálico. Limita caudalmente con el bulbo y ventralmente con el cuarto ventrículo y la protuberancia y por encima con el mesencéfalo.

Según Perez y Perez (1978), el cerebelo funciona como un verdadero reloj biológico, y todo ella para considerar y valorar los posibles errores o desviaciones que se dan en todo el conjunto de funciones comportamentales.

El cerebelo es una parte importante del sistema de control motor. Es un centro de integración al servicio de la coordinación y sintonización fina de los movimientos corporales y la regulación del tono muscular. Desde un punto de vista neurofuncional, el cerebelo está implicado en el aprendizaje y la memoria procedimental. Pacientes con afectaciones cerebelosas tienen dificultades en aprender nuevas habilidades motoras (Fiez, Petersen, Cheney, y Raichle, 1992; Doyon, et al., 1997).

Por último, en el tronco cerebral hay que señalar el papel de los núcleos de origen de los pares craneales, que intervienen en las vías de entrada perceptiva, fundamental para la integración mnésica.

1.1.5. Sistemas sensoriales.

Por último hay que añadir también la importancia que tienen los sistemas sensoriales en la memoria.

La evaluación neuropsicológica de la función mnésica debe abordarse desde las distintas modalidades sensoriales que la componen (visual, auditiva, táctil, etc.), (Damasio, et al., 1993; Kosslyn, et al., 1993; Tranel y Damasio, 1995).

Los sistemas sensoriales nos permiten recibir, analizar y almacenar información de nuestro entorno.

La memorización es un proceso complejo que consiste en una serie de etapas sucesivas. Este proceso comienza con la impresión de datos sensoriales. Estos datos son de carácter múltiple y la impresión, naturalmente, solo fija algunos de ellos, haciendo es esta etapa una selección apropiada.

Los sistemas sensoriales se encargan de recibir y registra la información y la experiencia sensorial, es decir, gracias a ellos, podemos ver, oír, oler, saborear, ser sensibles al tacto, sentir el dolor, la temperatura, etc. Si los receptores de estos procesos no funcionan bien, la cantidad y calidad de información ambiental que se reciba se verá limitada. Esto afectara también a las etapas posteriores de procesamiento de la información y por lo tanto a la codificación, almacenamiento y recuerdo de la información.

Se ha demostrado, que pueden aparecer alteraciones de la memoria limitadas a una modalidad específica, dejando intactos otros tipos de memoria, ligados a otras modalidades sensoriales (Milner, 1970).

Ross (1982) describió un paciente que había sufrido una pérdida de memoria reciente para las ubicaciones espaciales. Era incapaz de orientarse en nuevos espacios, tampoco podía dibujar ni orientarse en su propia casa; por el contrario, recordaba el espacio vivido durante su infancia. Existía, por tanto, un déficit aislado de memorización visual, que se debía a la desconexión entre las áreas visuales y el lóbulo temporal medial, como consecuencia de la destrucción del fascículo longitudinal inferior. Este autor, señala que si una lesión bilateral interrumpe las cortezas visuales somatosensoriales o auditivas del lóbulo temporal medial, puede existir un trastorno de la memoria reciente de tipo específico a esa modalidad sensorial.

1.2. Aproximación conceptual.

El aprendizaje y la memoria son procesos que a lo largo de la historia han despertado el interés y la curiosidad tanto de los científicos como de la sociedad en general. Cicerón (siglo I, a.C.) decía que "La memoria es el tesorero y guardián de

todas las casas". En el siglo XVII, Montaigne señalaba que "la memoria es el estuche de la ciencia".

Las personas somos el fruto de nuestras experiencias pasadas. Nuestros conocimientos y experiencias van configurando nuestras características individuales.

Este proceso es posible gracias a la intervención de las capacidades de aprendizaje y memoria, mediante las cuales adquirimos nuevas respuestas que pueden influir, de forma más o menos determinante, en nuestra conducta futura.

La memoria está estrechamente relacionada con el aprendizaje. Estos dos términos difieren primariamente en que el aprendizaje se utiliza en las primeras etapas de la memorización, es decir, en la adquisición de la información, mientras que la memoria, se refiere al proceso total: adquirir, retener y utilizar la información o conocimiento (Tulving, 1987).

Más específicamente, el aprendizaje conlleva una adquisición gradual de habilidades y comportamientos nuevos, relativamente estables, mientras que la memoria implica retención del conocimiento adquirido o experiencias previas, junto con la utilización de la información de una forma consciente.

El aprendizaje y la memoria son dos procesos difícilmente separables, y que frecuentemente se engloba bajo el término genérico de "*memoria*". Squire (1987) define el aprendizaje como el proceso por el cual se adquiere nueva información, y la memoria, como la persistencia del aprendizaje en un estado al que se pueda acceder posteriormente.

El aprendizaje y la memoria son mecanismos importantes de adaptación a las complejas y cambiantes condiciones ambientales. Como consecuencia de los procesos de aprendizaje y memoria, vamos modificando nuestra conducta al exponemos a diferentes estímulos. Qué se modifica, dónde ocurren esas modificaciones y cuáles son los mecanismos involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria han sido y son, objeto de estudio de diferentes disciplinas (Agranoff, Cotman, y Uhler, 1999).

La memoria, fue considerada en la antigüedad, como la capacidad para llevar a cabo, la impresión, conservación y reproducción, de huellas. Desde épocas antiguas las habilidades del hombre para conservar y recuperar información de si mismo o del mundo han sido objeto de gran interés (Simondon, 1982; Carruthers, 1990). Los escritores clásicos identifican dos aspectos de la memoria: conservación y olvido. Después de Descartes, estas metáforas fueron añadidas a su concepto de "*res extensa*" (sustancia externa) y de ahí, la capacidad de almacenar o conservar fue explicada en términos de "*somático*" u "*orgánico*", más que en términos psicológicos.

Por otro lado, la capacidad de almacenar y de recuperar fue descrita figurativamente, en términos de la acción de buscar algo y reconocerlo; desde el principio esta analogía solicita la presencia asociada de conceptos como sí mismo, persona, intención, acción de buscar algo y duración. Las metáforas de almacenar y buscar algo permanecen populares en los escritos occidentales sobre memoria (Koriat y Goldsmith, 1996).

La memoria ha sido nombrada en el antiguo testamento, en el Talmud Babilónico y la Teogonía de Hesíodo. Sin embargo, fue Aristóteles el que distinguiendo la *conservación* de la *recolección*, señala que "*la memoria del objeto implica una imagen mental. Aunque parezca que pertenece a la facultad del pensamiento, esencialmente pertenece a facultades sensitivas. No es una capacidad exclusivamente humana, pues se da también en los animales... La recolección por otro lado es una actividad exclusivamente humana ya que implica reconocimiento y pensamiento lógico*".

San Agustín en el libro *Intellectus y Voluntas*, define la memoria como una facultad del "*alma*", así como la representación de arquetipos y de información que lleva al hombre a verdades divinas, considera que la memoria contiene los datos de la experiencia incluyendo la matriz epistemológica de todo el conocimiento. Posteriormente, Descartes y Jung, toman este punto de vista de San Agustín, ideas ya concebidas anteriormente por filósofos como Platón.

Durante los principios del siglo XIX, la filosofía francesa de la mente fue representada de mejor forma en el trabajo de Laromiguiere y Royer-Collard, que creían que los recuerdos debían ser primero usados o alojados en la conciencia. *"Los objetos de la conciencia son los únicos objetos de la memoria. Propiamente dicho, nosotros nunca recordamos nada, únicamente las operaciones y los diversos estados de nuestra mente...."* (Janet y Seailles, 1902). Este punto de vista fue considerado por Gratacap (1866) y Ravaisson (1885) que desarrollaron el modelo de la *"mente activa"* de Laromiguiere. Estas ideas combinadas con la influencia de autores ingleses fueron tomadas por Ribot (Gasser, 1988).

Virey (1819) definió la memoria como *"la facultad que conserva en el espíritu las impresiones y las imágenes de objetos obtenidos por medio de las sensaciones y que recoge estas impresiones en la ausencia del objeto"*.

Los estudios neuropsicológicos de la memoria se inician de forma sistemática a finales del siglo XIX, siguiendo el modelo de estudio de otras funciones neuropsicológicas, tales como el lenguaje, la percepción o la inteligencia. Ribot publicó en el año 1881 su concepción sobre los principios generales de la organización de la memoria.

El primer estudio científico de la memoria lo hizo a finales del siglo XIX, el Filósofo alemán Hermann Ebbinghaus (1885). Este autor desde un enfoque asociacionista se propuso objetivar y medir la memoria en una situación experimental.

Ebbinghaus distinguía tres formas de memoria: voluntarias (recuerdos intencionados), involuntarias (recuerdos espontáneos), y recuerdos no conscientes ni reconocibles como propios que afectan y se expresan en el curso actual del pensar o la conducta.

Korsakoff (1887), describió el síndrome que lleva su nombre, y que puede considerarse el ejemplo más típico de la amnesia, es decir, la pérdida de la capacidad de memorizar en el hombre. Este síndrome está caracterizado por una afectación

severa de la memoria anterógrada, con frecuentes confabulaciones, estando la memoria retrógrada menos afectada (Victor, et al., 1971).

James (1890) distinguió dos mecanismos diferentes de memoria: memoria primaria (transitoria) y memoria secundaria (permanente).

A finales del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal propuso una, todavía hoy, sorprendente hipótesis. Cajal demostró que el sistema nervioso se componía de unidades discretas, las neuronas, interconectadas entre sí por medio de estructuras especializadas, denominadas sinapsis; y supuso que en esas uniones podían ocurrir cambios como consecuencia de la actividad de dichas neuronas y que cambios de esa naturaleza estaban en la base de la memoria (Cajal, 1894).

Donald, Hebb y Karl S. Lashley pueden considerarse los pioneros en los estudios neurobiológicos de la memoria. En 1915, Lashley inicia una investigación, que durara toda su vida, basada en la identificación de la localización neural de los hábitos aprendidos (Lashley, 1929). En 1949 Hebb, hipotetizó la existencia de circuitos neuronales en los que la existencia de neuronas excitatorias e inhibitorias tenían un papel básico en el aprendizaje. Hebb, en su libro *"La organización de la conducta"* (1949), propuso la existencia de dos sistemas de memoria separables: uno a corto plazo, cuya base fisiológica estaría en la actividad de circuitos neuronales reverberantes, y otro a largo plazo, que implicaría un cambio estructural en las conexiones sinápticas. El postulado de Hebb constituye un modelo elemental de memoria al que se recurre para explicar la manera en que una red de neuronas puede conservar la huella de experiencias pasadas.

A partir de los estudios realizados con el paciente H.M., Scoville y Milner en 1955 describieron dos sistemas de memoria: uno a corto plazo (MCP) y otro a largo plazo (MLP) (Scoville y Milner, 1957). Esta concepción dualista de la memoria, que ya había sido propuesta por James (1890) como memoria inmediata o primaria y memoria secundaria, es evidente y permite establecer una distinción entre una memoria de

capacidad limitada y una memoria de larga duración y sin límite en su capacidad (Bjork, 1975; Craik y Levy, 1976; Shiffrin, 1975).

Han sido muchos los estudios realizados con el paciente H.M. (Scoville y Milner, 1957; Milner, 1966; Atkinson y Shiffrin, 1968; Corkin, 1984; etc.) donde se ha puesto de manifiesto de forma clara la existencia de diversos tipos de memoria en el hombre, que se corresponden con diferentes sistemas cerebrales de codificación de la información.

A comienzos del siglo XX, los conductistas adaptaron las ideas de los asociacionistas para describir el aprendizaje y la conducta animal. Para los conductistas, la retención es la persistencia de las asociaciones- entre estímulos y respuestas- a lo largo del tiempo, y la recuperación es la reactivación de tales asociaciones por el recuerdo.

En la década de 1960, el asociacionismo pasa a un segundo plano con el triunfo de la psicología cognitiva. La gran contribución de este enfoque al estudio de la memoria humana en su énfasis en la "*organización*" y en la idea de que el nuevo y el viejo aprendizaje tienen efectos recíprocos. La información nueva no es simplemente añadida al sistema, sino que, además, modifica la organización de ese sistema. Neisser (1967) publica su obra "*Psicología Cognitiva*" en la que, diferencia tres procesos básicos de memoria: codificación, almacenamiento y recuperación. La codificación es el proceso, por el cual la información presentada, se transforma de forma física a una representación de la memoria. El almacenamiento, es el proceso por el cual la información va a ocupar un lugar en el sistema. El acceso a esta información almacenada, sería el proceso de recuperación.

Desde un enfoque cognitivo, el estudio de la memoria humana ha constituido el área central de las investigaciones en este campo. Inicialmente la investigación se centró en la determinación de las estructuras fundamentales de la memoria. Posteriormente el interés por los procesos y por el estudio de la representación del conocimiento pasó a primer lugar. Más recientemente ha centrado su esfuerzo por

estudiar la memoria humana fuera del laboratorio, y por buscar a los conocimientos adquiridos aplicaciones en contextos clínicos, educativos, judiciales y otras situaciones cotidianas (Ruiz-Vargas, 1998a).

Para Baddeley (1994) la memoria es un sistema de almacenamiento y de recuperación de informaciones, y todos los sistemas de memoria, pasan por tres etapas. En primer lugar, es necesario alimentar el sistema con informaciones, el proceso de codificar; seguidamente, se necesita un medio de almacenamiento para conservar estas informaciones en el tiempo y para prevenir su olvido; y finalmente, hay que poder acceder a las informaciones almacenadas (recuperación). A pesar de que estos tres procesos son conceptualmente diferentes, están estrechamente ligados y una modificación que afecte a uno de ellos tendera a influir en los otros.

Gran número de investigaciones han puesto de manifiesto que la memoria depende de un sistema funcional complejo, activo por su carácter, que se despliega en el tiempo en una serie de eslabones sucesivos y que está organizado en diferentes niveles (Smirnov, 1948, 1966; Zinchenko, 1939, 1961; Talland y Waugh, 1969; Norman, 1970; Pribram y Broadbent, 1970; Kintsch, 1970; Barbizet, 1970; etc.).

Para autores como Shiffrin (1970), Feigenbaum (1970) y Reitman (1970) la memoria humana debe ser entendida como una actividad mnésica, ya que el hombre elabora activamente la información que llega hasta él, la codifica seleccionando sus rasgos esenciales y la introduce en un determinado sistema, en una cierta organización subjetiva.

El hecho de recordar o evocar un determinado material, convierte este proceso en una forma especial de actividad, otorgando a la memoria un carácter selectivo específicamente humano (Smirnov, 1948, 1966).

Tulving (1985a), ofrece una definición de memoria, de claro corte estructural. Los sistemas de memoria, para este autor, constituyen las grandes subdivisiones de la organización global de la memoria, y consisten en "*estructuras organizadas de*

componentes operantes más elementales". Un componente operante de un sistema, consta de un sustrato neural y de sus correlatos conductuales o cognitivos.

Sherry y Schacter (1987), ofrecen una definición funcional. Un sistema de memoria debe considerarse como *"una interacción entre mecanismos de adquisición, retención y recuperación que se caracteriza por ciertas reglas de funcionamiento"*.

Según Eccles (1985), los recuerdos se retienen en la mente autoconsciente, dado que está interpretando la continua actividad de los circuitos neuronales que transportan la información que hay que recordar.

La memoria es un complicado sistema de procesamiento de la información que opera a través de procesos de almacenamiento, codificación, construcción, reconstrucción y recuperación de la información. Desde este punto de vista, la memoria no solo almacena y recupera información, sino que en ella también están implicados procesos que construyen y reconstruyen parte de esa información y que, a pesar de su tremendo poder para almacenar prácticamente todo, la memoria humana es muy vulnerable a variables internas y externas, responsables de que, en ocasiones, se alteren o distorsionen nuestros recuerdos (Ruiz-Vargas, 1998a).

1.3. Modalidades mnésicas.

Desde un punto de vista clínico, y en función de la duración de la información almacenada, suelen distinguirse tres tipos de memoria: *memoria inmediata*, *memoria retardada* y *memoria remota* (Trillet y Laurent, 1988; Lezak, 1995).

En el primer caso, la información es evocada inmediatamente por el sujeto tras el estímulo. En la memoria retardada, la información es almacenada por el sujeto durante un tiempo para su posterior evocación. En la memoria remota, se estudia la información almacenada durante toda la vida del individuo, referida fundamentalmente a hechos personales y/o sociales. En la década de los 70 el estudio de la memoria se centra principalmente en la memoria a corto plazo. Los estudios realizados con

pacientes que presentaban lesiones cerebrales han influido profundamente en los conocimientos sobre este tipo de memoria (Shallice y Warrington, 1970).

La memoria a corto plazo, es una memoria transitoria. La información es rápidamente reemplazada, al menos que se produzca un proceso activo que haga estable esa información. Para la puesta en marcha de la actividad mnesica es necesario, que se lleven a cabo una serie de procesos: en primer lugar, un input informativo procedente del medio externo o generado por el propio sujeto y en segundo lugar, registro y mantenimiento de la información recibida. Una vez adquirida la información, debe ser retenida para su posterior evocación.

Se considera que el almacenamiento de la información en la memoria a corto plazo depende, primariamente, de una activación electroquímica en las sinapsis (Lezak, 1995). De acuerdo con el tiempo de almacenamiento, se pueden diferenciar tres subsistemas:

- *Registro o memoria sensorial*: La información ingresa primariamente a los registros o almacenes sensoriales, de los cuales hay varios tipos según el estímulo recibido: almacén visual o memoria icónica, almacén auditivo o memoria ecoica, etc. Es un registro precategorial, que tiene una capacidad ilimitada y es de escasa persistencia temporal (Neisser, 1967; Lezak, 1995). Este sistema mantiene grandes cantidades de información aferente al cerebro en un almacén sensorial durante un tiempo sumamente breve (entre 1000 y 2000 milisegundos).

- *Memoria inmediata*: El sistema de memoria inmediata mantiene, durante un breve período de tiempo, la información retenida en el proceso de registro. Es altamente dependiente de la atención focalizada y se considera que la información se mantiene en circuitos neurales reverberantes, siendo su capacidad de 7 ± 2 elementos (Hodges, Patterson, y Tyler, 1994; Lezak, 1995).

- *Memoria de trabajo*: Desde que Baddeley y Hitch (1974) la propusieron como modelo, muchos autores han considerado equivalente memoria de trabajo y memoria a corto plazo (Hodges, et al., 1994). Los límites temporales de la duración del recuerdo

en la memoria de trabajo no están claramente definidos, algunos autores, consideran que puede oscilar entre algunos segundos y 60 minutos (Lezak, 1995), mientras otros consideran que el límite máximo estaría dentro del intervalo clásico aceptado para la memoria a corto plazo (hasta 102 minutos), según estimaba Atkinson en 1968, y autores posteriores han recogido este límite (Trillet y Laurent, 1988).

El término memoria operativa o de trabajo (working memory) fue introducido por Baddeley y Hitch (1974) para referirse a la memoria a corto plazo, no como un simple sistema de almacenamiento pasivo, sino como un sistema capaz de retener y manipular temporalmente la información mientras participa en tareas cognitivas tales como el aprendizaje, la recuperación, la comprensión y el razonamiento.

Según el modelo de Baddeley, la memoria de trabajo consta de tres subcomponentes: *el ejecutivo central* (central-executive) que funciona como un sistema de atención y control, y es servido por los otros dos subcomponentes: la *agenda visuoespacial* (visuospatial sketch-pad) para el procesamiento de la información visual y *el lazo fonológico* (phonological loop) que permite almacenar y reforzar la información basada en el habla y el lenguaje (Baddeley, 1992).

El ejecutivo central funciona como un sistema de atención y control. Una de sus funciones principales es la de coordinar la información aferente desde diversas fuentes. Además, dicho módulo también tiene acceso al sistema de memoria a largo plazo y permite recuperar los recuerdos depositados en esta según sean las necesidades que se precisen en cada momento.

La *agenda visuoespacial* participa en el procesamiento de aquellos aspectos que se refieren a la orientación en el espacio y también interviene en el procesamiento de objetos y de formas, como puede ser el reconocimiento de caras, objetos, formas, etc.

En el ámbito del *lazo fonológico*, es posible diferenciar dos subcomponentes: el *bucle fonológico*, que participa en el mantenimiento activo de la información del

lenguaje, y el *procesamiento subvocal*, que interviene en el refuerzo del contenido del *bucle fonológico*.

Desde los trabajos realizados por Baddeley han surgido múltiples investigaciones tendentes a esclarecer los componentes que inicialmente se hipotetizaban (Atkinson y Shiffrin, 1971). Para estos autores, la memoria a corto plazo, es un sistema de almacenamiento y tratamiento de la información que interviene durante las fases de aprendizaje, de razonamiento y de comprensión. El almacenamiento de estas informaciones permitiría a un individuo alcanzar un objetivo a largo plazo.

En cuanto a la memoria a largo plazo, en los últimos años, se ha ido acumulando evidencia de que no se trata de un sistema unitario, y han sido numerosas las distinciones (dicotómicas, en la mayoría de los casos) que se han establecido dentro de este tipo de memoria. Estas clasificaciones proceden de numerosos trabajos experimentales con personas adultas, niños, pacientes amnésicos y animales (Squire, 1987).

Desde la Neuropsicología cognitiva el estudio de la memoria se ha centrado fundamentalmente en demostrar la existencia de dos tipos de memoria: *explícita* o *declarativa* (voluntaria) e *implícita* o *de procedimientos* (involuntaria). Esta distinción ha podido precisarse a partir del estudio de pacientes amnésicos que, aun sabiendo aprender, no podían acordarse de la experiencia que les había conducido a este aprendizaje (Corkin, 1968). Un ejemplo clásico fue descrito en 1911 por el neuropsiquiatra Claparede, quien pudo observar en una de sus pacientes, el funcionamiento de dos mecanismos de memoria: uno que intervenía en la formación de recuerdos de experiencias y los mantenía disponibles para una posterior evocación consciente (*memoria declarativa*), y otro que funcionaba fuera de la consciencia y controlaba la conducta sin el conocimiento explícito del aprendizaje pasado (*memoria no declarativa* o *implícita*). Abundantes estudios neuropsicológicos (Schacter, 1992a) apoyan la idea de la existencia de estos dos sistemas de memoria claramente

diferenciados. Squire y Cohen (1984) distinguen entre *memoria declarativa* y *memoria procedimental*. La *memoria declarativa* es aquella que está accesible al recuerdo consciente e incluye hechos, episodios, listas, relaciones, datos que han requerido un aprendizaje. La *memoria procedimental* es la que está contenida en las habilidades, destrezas perceptivas, motoras y cognitivas adquiridas y sólo podemos acceder a ella a través de la acción.

Posteriormente, Graf y Schacter (1985) introducen los términos de *memoria explícita* y *memoria implícita*. La *memoria explícita* es aquella que se manifiesta "cuando la ejecución de una tarea requiere la recolección consciente de experiencias previas". Esta última forma de memoria se refiere, a la recolección consciente o deliberada de información o episodios previos, tal y como se pone de manifiesto en los tests tradicionales de recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento.

La *memoria implícita* es aquella que se revela "cuando la ejecución de una tarea se ve facilitada en ausencia de recolección consciente" (Graf y Schacter, 1985). Esto significa que la *memoria implícita* se refiere a la retención de información adquirida durante un episodio específico previo y se manifiesta en pruebas en la que a los sujetos no se les pide que recuperen deliberada o conscientemente la información estudiada o el propio episodio de estudio (Schacter, 1987; Schacter, Delaney, y Merikle, 1990).

Endel Tulving (1972, 1983) distinguió entre memoria episódica y semántica. En 1987, Tulving modifica su primera clasificación, definiendo la memoria a largo plazo como un sistema tripartito organizado jerárquicamente que incluye la *memoria episódica*, la *memoria semántica* y la *memoria procedimental*. La *memoria episódica* permite al sujeto recordar hechos de su propia historia personal, familiar o social, con una referencia temporo-espacial. Se trata de un sistema mnésico para la información relativa a episodios fechados temporalmente y localizados espacialmente. Mientras que la *memoria semántica* se refiere al conocimiento que tiene el sujeto sobre el

mundo, sin una referencia espacio-temporal. Este sistema representa información organizada, como hechos, conceptos y vocabulario.

Squire (1986,1987) distingue dos grandes sistemas de memoria: la *memoria declarativa* que incluye la *memoria episódica* y la *memoria semántica*, y por otro lado la *memoria procedimental* que incluye habilidades y hábitos, priming, condicionamiento clásico y aprendizaje no asociativo.

La *memoria declarativa*, codifica información acerca de acontecimientos biográficos y sobre el conocimiento de hechos. Puede adquirirse con una sola experiencia, e inducirse su recuerdo intencionadamente o mediante el contacto con algún estímulo evocador. Se distinguen, a su vez, dos subdivisiones. La "*memoria episódica*" y la "*memoria semántica*".

Memoria episódica: Es la que almacena acontecimientos o episodios, experimentados a lo largo de la vida del sujeto, es decir, sus detalles autobiográficos, que se organizan de acuerdo con su ocurrencia temporal.

Memoria semántica: Guarda información sobre el conocimiento del mundo, como hechos, conceptos o el vocabulario. Del contenido de esta memoria se tiene un conocimiento explícito. A diferencia de la *memoria episódica*, para su evocación no es necesario guiarse por claves temporales.

Memoria procedimental: También conocida como *memoria no declarativa*, esta caracterizada por su automatismo, es decir, ni para su adquisición, ni para su recuerdo, se requiere la realización de un acto intencional. Por ello, no depende para su expresión de la consciencia o de un procesamiento cognitivo. Generalmente, su establecimiento no es inmediato, sino progresivo, mediante la repetición de sus elementos. La *memoria procedimental* describe los procesos de memoria subyacentes a la adquisición de habilidades o destrezas perceptivas, motoras y cognitivas adquiridas y solo podemos acceder a ella a través de la acción.

En los trabajos pioneros de Warrington y Weiskrantz (1968, 1970) encontramos los primeros usos de lo que hoy llamamos *pruebas implícitas de memoria*, así como la

evidencia experimental de disociaciones entre *pruebas implícitas y explícitas de memoria*, lo que parece indicar que existe una diferencia fundamental entre la información mnesica medida con test implícitos y la medida con test explícitos de memoria. Estos investigadores, presentaron argumentos sólidos para empezar a cambiar las ideas más fuertemente establecidas, hasta finales de los 60, acerca de la incapacidad de los amnésicos para adquirir información nueva. Ellos demostraron que los pacientes amnésicos aprendían material verbal al mismo nivel que los sujetos control si, en lugar de medir su retención con pruebas estándar de reconocimiento o recuerdo, se les administraban pruebas que evaluaban indirecta o implícitamente el aprendizaje.

Otras investigaciones intentan esclarecer las bases neurofuncionales y el significado de estos tipos de memoria (Tulving, 1985b; Tulving y Schacter, 1990; Schacter, 1992b; Ruiz-Vargas, 1993), lo cual ha abierto una línea de investigación muy fructífera en el estudio de la memoria. Así por ejemplo, se ha demostrado el grado diferente de variabilidad individual entre funciones implícitas y explícitas, o la diferente sensibilidad a factores tales como la edad y el CI (Reber, Walkenfeld, y Hemstadt, 1991).

En la práctica clínica neuropsicológica, es de gran utilidad distinguir entre dos tipos de alteración mnesica relacionados con aspectos temporales: amnesia anterógrada y amnesia retrógrada (Perea, Ladera, y Echeandia, 1998).

La memoria anterógrada hace referencia a la incapacidad para adquirir nueva información, mientras que la memoria retrógrada, hace referencia a la dificultad de recordar hechos o sucesos ya aprendidos o memorizados.

La amnesia anterógrada designa la incapacidad o las dificultades de memorización de los hechos nuevos. En los sujetos con amnesia anterógrada, se evidencia una incapacidad para aprender y retener nueva información, es decir, tienen dificultades en la adquisición y evocación de nueva información, se trata por lo tanto, de un fallo en el registro continuo de las actividades diarias (Squire, Hunkin, y Parkin,

1997). En la mayoría de los casos estas alteraciones en el área mnésica se deben a lesiones focales en el hipocampo y estructuras adyacentes, así como a lesiones difusas cerebrales. La amnesia anterógrada puede aparecer como consecuencia de traumatismos craneoencefálicos, en el síndrome de Korsakoff, demencia tipo Alzheimer, enfermedades víricas como la encefalitis herpética, son algunos ejemplos de alteraciones neurológicas que pueden originar amnesia anterógrada (Junqué y Barroso, 1997).

La amnesia retrógrada afecta a los hechos que aparecen antes del inicio de la enfermedad o del traumatismo con un gradiente temporal: los hechos más antiguos son los mejor recordados. Puede abarcar desde un periodo breve (segundos o minutos) antes de la lesión, hasta días, meses o años. Su duración suele correlacionarse con la gravedad de la lesión y se debe principalmente a lesiones en el hipocampo, diencéfalo y lóbulo frontal, que dificultan el acceso a la información, o bien a lesiones en la sustancia blanca que interrumpen las conexiones entre las distintas zonas cerebrales implicadas en la función mnesica. Así, por ejemplo, en pacientes con danos frontales se ha encontrado amnesia retrógrada grave debido a una alteración en la organización del material durante el proceso de evocación (Baddeley y Wilson, 1986).

Goldberg y colegas (1981) describieron el caso de un paciente que tras sufrir un traumatismo craneoencefálico grave, mostraba amnesia retrógrada de más de 20 años, como consecuencia de lesiones hemisféricas derechas y mesencefálicas. La incapacidad para recordar o reconocer el material aprendido y almacenado mucho tiempo antes de la lesión puede deberse a un déficit en la recuperación de la información, dado que el proceso de consolidación ya tuvo lugar.

La amnesia retrógrada normalmente es menos severa que la anterógrada y suele ser frecuente en pacientes con traumatismos craneoencefálicos, síndrome de Korsakoff, y demencia tipo Alzheimer. En contraste con otros tipos de pacientes, por ejemplo los que padecen el síndrome de Korsakoff, en los sujetos con traumatismo

craneoencefálico, el deterioro no es progresivo y se mantiene relativamente uniforme a través del tiempo (Levin, Dretzke, Pressley, y McGivern, 1985).

1.4. Factores que influyen en la función mnésica.

La función mnesica es entendida como una función de integración cortical que engloba las siguientes áreas: atención-concentración, orientación y memoria. Dependiente de múltiples factores de naturaleza diferente: bioneurológicos, psicológicos, socioculturales, etc. El estudio de la función mnésica, debe basarse en un proceso analítico de cada componente cognitivo mnésico, sustentado generalmente por sistemas funcionales neurofisiológicos concretos. Se deben analizar, cada uno de los componentes fundamentales de la actividad mnésica, teniendo en cuenta todos los factores que influyen en ella, (esferas sensoriales: auditiva, visual, gustativa, táctil y olfativa), considerando además, la perspectiva temporal y las características del material a memorizar (Perea, Gonzalez-Tablas, Rodríguez, y Ladera, 1990).

A continuación analizaremos los componentes fundamentales que intervienen en la función mnésica, siguiendo el modelo utilizado por Perea, Gonzalez-Tablas, Rodriguez y Ladera (1990), (esquema 1).

Factores bioneurológicos.

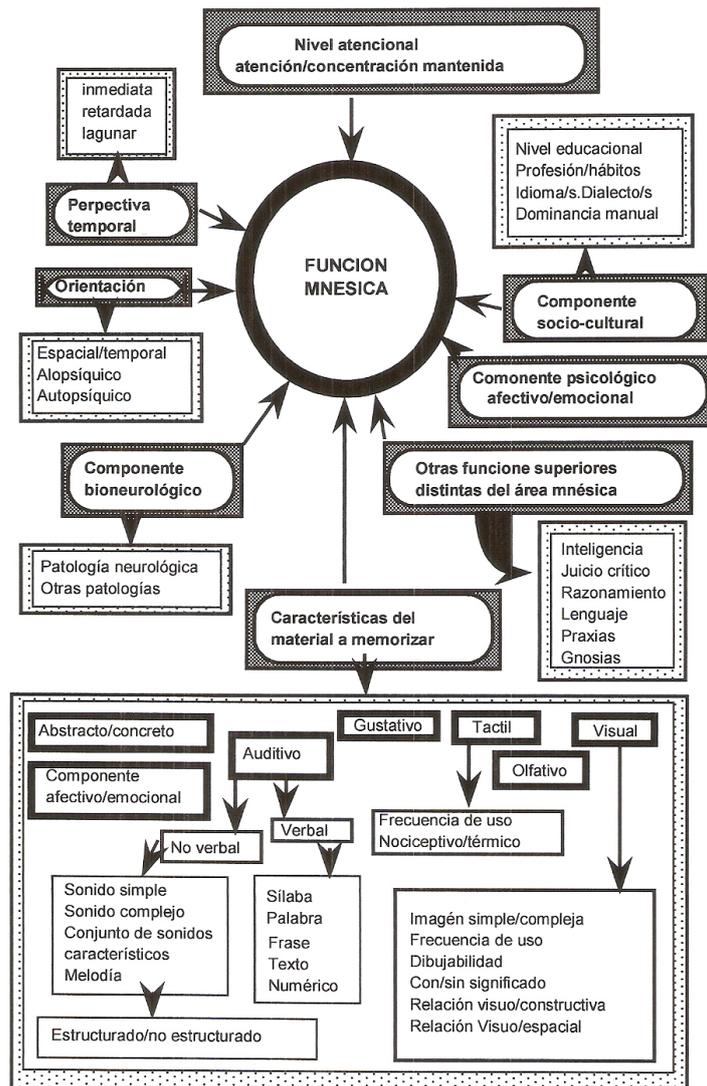
Ciertas patologías neurológicas son el origen en muchos casos de la presencia de alteraciones mnésicas. Estas alteraciones varían dependiendo, entre otros factores, de la localización lesional, del tipo y tamaño de la lesión, etc., presentando déficits específicos en cada caso.

Los traumatismos craneoencefálicos, enfermedades degenerativas del sistema nervioso, afectaciones vasculares por ruptura u oclusión de determinadas arterias, enfermedades víricas como la encefalitis herpética, anoxias cerebrales y tumores cerebrales, son algunos ejemplos de alteraciones neurológicas que originan déficits mnésicos específicos (Junqué y Barroso, 1997).

Las alteraciones mnésicas son una secuela común y la queja más frecuente en sujetos que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (Tate, Fenelon, Manning, y Hunter, 1991; Arcia y Gualtieri, 1993; Dywan, Segalowitz, Henderson, y Jacoby, 1993; McDowell, Whyte, y D'Esposito, 1997; Taverni, Selinger, y Lichtman, 1998; Perea, Ladera, y Morales 2000). Así, pueden observarse alteraciones en la memoria de fijación (Van Zomeren, 1981; Levin, Goldstein, High, y Eisenberg, 1988), déficit de aprendizaje y evocación de nueva información (Ponsford, Olver, y Curran, 1995), reducción del span mnésico (Moes, 1994) y, como señala Ponsford (1995), existe gran heterogeneidad en la naturaleza y gravedad de los déficit mnésicos dependiendo del lugar y extensión de la lesión.

La EA es la causa más común del trastorno de la memoria declarativa: 30-40% de los casos de demencia, entre todos los grupos de edad, y 50-60% entre los individuos con más de 65 años. Además, el disturbio de la memoria declarativa es el síntoma genuino de la enfermedad, y que sin duda aparece en la etapa precoz de la enfermedad y es un síntoma de diagnóstico obligatorio. Los defensores de la "teoría colinérgica" de la patogénesis de la EA sugieren que el trastorno base de la memoria declarativa es la disfunción colinérgica. Varios mecanismos neurodinámicos asociados con la memoria declarativa dependen del nivel de acetilcolina en el hipocampo y en el neocortex. Se cree que la disfunción del sistema colinérgico basal en la EA conduce a la alteración de estos mecanismos (Mukhin, 2013).

Esquema 1. Componentes fundamentales de la función mnésica (Tomado de Perea, et al., 1990).



En los traumatismos craneoencefálicos, los trastornos mnésicos afectan fundamentalmente a la memoria a largo plazo (Levin, Eisenberg, Wigg, y Kobayashi, 1982), se evidencia una relativa indemnidad de la evocación inmediata de un material nuevo frente a un déficit importante en la evocación demorada (Brooks, 1975; Dikmen, Temkin, McLean, Wyler, y Machamer, 1987). Esta disociación podría deberse, según Stuss y colegas (1994), a la gran vulnerabilidad que estos pacientes presentan a la interferencia y a los déficit en el mantenimiento de la atención.

En la demencia tipo Alzheimer (DTA) los déficits mnésicos varían a lo largo del curso de la enfermedad. Hasta las fases tardías, la memoria procedimental se

encuentra relativamente bien preservada. Sin embargo, la memoria declarativa se halla claramente dañada desde las fases más precoces de la enfermedad (Eslinger y Damasio, 1986).

La afectación de la memoria en la DTA es muy extensa ya que afecta tanto a la capacidad de registro de nueva información como a la capacidad de evocar o reconocer información plenamente consolidada. El déficit abarca tanto la fijación como la consolidación del material (Pascual, Fernandez, Saz, Lobo, y Morales, 2000).

El síndrome de Korsakoff se caracteriza por amnesia anterógrada, desorientación temporo-espacial, confabulación y falsos reconocimientos. La memoria episódica está severamente alterada mientras que la semántica esta mejor conservada (Parkin y Walter, 1991). Los pacientes con síndrome de Korsakoff pueden tener preservadas las capacidades para realizar tareas de memoria a corto plazo, como la repetición de dígitos, pero manifiestan una alteración de tareas de memoria a corto plazo que implican una manipulación del material a memorizar, ya que poseen una alta sensibilidad a la interferencia (Shimamura, 1989).

Aunque la memoria está alterada tanto en la demencia cortical como en la subcortical, existen diversos rasgos distintivos. La memoria remota está más alterada en las demencias corticales. La memoria no declarativa, de tipo procedimental, está alterada en las demencias subcorticales, tales como en la Corea de Huntigton, y por el contrario esta preservada en las demencias corticales (Cummings, 1990).

Existen múltiples trastornos de memoria en la esclerosis múltiple (Litvan, Grafman, Vendrell, y Martinez, 1988). Los pacientes presentan una dificultad en evocar la información consolidada en la memoria a largo plazo. La memoria de reconocimiento suele estar preservada en comparación con la evocación espontanea. La memoria inmediata examinada mediante la repetición de dígitos y el aprendizaje de listas de palabras es normal.

Diversos estudios han encontrado alteraciones en la memoria en los pacientes con enfermedad de Parkinson (Lees y Smith, 1983; Huber, Shuttleworth, y Paulson,

1986). Taylor y Brown (1988) proponen que los parkinsonianos pueden inicialmente codificar información adecuadamente, sin embargo, presentan dificultades en la organización y consolidación del material.

En la encefalitis herpética la memoria de eventos recientes puede perderse en algunos momentos. El herpes encefálico produce una amplia afectación neuropatológica de diversas estructuras relacionadas con la memoria: amígdala, hipocampo y cerebro basal anterior. Dependiendo de diversas variables tales como la rapidez y eficacia del tratamiento, las lesiones pueden ser más extensas o restringidas y en consecuencia implicar más o menos áreas corticales (Damasio, Tranel, y Damasio, 1989).

La patología vascular cerebral puede producir amnesia por ruptura u oclusión (infartos isquémicos) de determinadas arterias. Así, se observan déficits mnésicos por hemorragia u oclusión de la arteria comunicante anterior y la arteria recurrente de Heubner que afectan al cerebro basal anterior y también por infarto isquémico de las arterias cerebrales posteriores, las cuales irrigan el hipocampo y las circunvoluciones parahipocámpicas.

En resumen, como queda reflejado en este apartado, la presencia de ciertas patologías en general, y las de origen neurológico en particular, justifican y explican en algunos casos la presencia de alteraciones mnésicas. Es necesario tener en cuenta, la participación de determinados antecedentes personales y/o enfermedades actuales del sujeto, a la hora de interpretar los rendimientos en las tareas mnésicas.

Factores psicológicos.

La situación motivacional y emocional del sujeto ha de tenerse en cuenta a la hora de valorar los rendimientos mnésicos de los sujetos. Por ejemplo, los estados de ansiedad pueden dificultar la capacidad de fijación de un material (Rodrigues, Geada, Ribeiro, y Rosa-Silva, 1994). La motivación va a influir en la voluntad del sujeto para atender al material que ha de aprender, por lo tanto, la intención de aprender ayudara

en la medida que anime al sujeto a prestar atención al material y procesarlo de la forma más apropiada (Nilsson, 1987). Se ha podido comprobar experimentalmente, que el estado emocional y motivacional juega un papel importante en los procesos de consolidación de la memoria (Aggleton, 1993). Así por ejemplo, estudios experimentales han demostrado la participación de estructuras límbicas como la amígdala y el septo en el reforzamiento emocional y motivacional de la memoria (Ferry, Roozendaal, y McGaugh, 1999). Estas estructuras median también las influencias del estrés sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Roozendaal y McGaugh, 1997). Los efectos del estrés sobre la memoria parecen depender de en qué medida resulte activado el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y, consecuentemente, en qué medida se eleven los niveles circulantes de glucocorticoides y noradrenalina. Un incremento moderado facilita la memoria, pero uno excesivo la deteriora (Radulovic, Ruhmann, Liepold, y Spiess, 1999).

El patrón de los sujetos ansiosos implica dificultades en el acceso a la información aprendida e ineficacia para usar estrategias para el aprendizaje de elementos nuevos. La nueva información es aprendida pero para evocarla necesitan de tareas de reconocimiento, precisan del apoyo de claves o señales (Massman, Delis, Butters, Dupont, y Gillin, 1992).

Los procesos de codificación de la información podrían verse modulados por estados emocionales o situaciones de estrés (Schacter, 1996). Para Ruiz-Vargas (1998b) las emociones no son sólo un estado que puede alterar la memoria, sino que las emociones son también claves contextuales que, al igual que otras claves, son procesadas durante la fase de codificación y posteriormente guían el proceso de recuperación. Por lo tanto un cambio en el contexto produce una alteración de la memoria.

Estados depresivos tienden a afectar los rendimientos cognitivos en general del sujeto, disminuyendo el procesamiento de la información, perjudicando tanto el aprendizaje como el recuerdo a través del efecto de la congruencia de la emoción, por

el que el sujeto con depresión se muestra propenso a percibir y recordar ítems relacionados con su estado de ánimo depresivo (Burt, Zembar, y Niederehe, 1995; Emilien, Penasse, y Waltregny, 1998).

Una vez constatados los problemas de memoria, algunos estudios han tratado de discernir si las alteraciones observadas podrían deberse a problemas a nivel de codificación de la información o en la recuperación de la misma. Diversos estudios han coincidido en señalar que los déficits observados en los pacientes deprimidos se sitúan principalmente en los procesos de recuerdo. Los pacientes depresivos obtienen puntuaciones inferiores en el recuerdo a corto plazo y en el aprendizaje del material tanto verbal como visuoespacial (Brand y Jolles, 1987; Cutting, 1979; Richardson y Ruff, 1989).

Los hallazgos indican que los déficits mnésicos en la depresión se deben a la dificultad del sujeto par utilizar estrategias adecuadas reflejando déficits en el mantenimiento de la atención y concentración, mientras que los procesos automáticos de memoria están intactos. Los pacientes depresivos muestran de forma consistente una predisposición a recordar datos o sucesos negativos, especialmente si hacen referencia a sus propias vidas. Esta tendencia es la opuesta a la que muestran los individuos no deprimidos, quienes recuerdan preferentemente sus vivencias positivas (Niederehe, 1986).

Entre las personas mayores que sufren depresión, se han encontrado mejoras de memoria después del tratamiento. La conexión entre depresión y memoria puede operar de forma indirecta en el sentido de que las personas mayores deprimidas se preocupan más por los lapsus de memoria y se quejan mas de ellos que quienes no se encuentran en estados depresivos, y esta mayor atención a los problemas de memoria puede conducir a declives reales de la memoria (Burt, et al., 1995).

Situación cognitiva general del sujeto.

Es necesario conocer el nivel de atención y concentración del sujeto en la exploración de la memoria, ya que la falta de atención puede provocar déficits a la hora de recordar la información.

La atención es el estado de alerta y despertar que nos hace tomar conciencia de lo que sucede a nuestro alrededor. Es la capacidad para seleccionar en qué concentramos y para seleccionar las respuestas a tomar en la situación o las circunstancias particulares (Styles, 1997).

Los mecanismos atencionales facilitan los procesos mnésicos. Diversos estudios han demostrado que los procesos mnésicos y atencionales están íntimamente relacionados. Las huellas de memoria pueden ser más o menos profundas y más o menos distintivas, dependiendo de la cantidad de atención que la información ha recibido (Craik y Lockhart, 1972) y del grado de organización y de elaboración a que ha sido sometida antes de ser captada. Tanto los procesos organizativos encaminados a lograr el almacenamiento de la información, como los procesos estratégicos necesarios para seleccionar y elaborar las claves más adecuadas para reactivar las huellas de memoria, en el momento de la recuperación de la información, consumen atención y recursos de procesamiento (Eysenck y Eysenck, 1979). Por lo tanto, parece claro que si no ponemos atención a la hora de codificar una información esta no será retenida. Sin embargo, tan pronto como ponemos atención, aunque no tengamos la intención de aprender, alguna información va a ser retenida, esto es lo que se conoce como "*memoria incidental*".

La fortaleza de las huellas mnésicas parece ser directamente proporcional a la duración e intensidad de la atención prestada al material (Russell, 1981).

La relación entre atención y memoria ha sido utilizada en técnicas de entrenamiento en estrategias de aprendizaje, así pacientes con daños cerebrales y personas mayores con problemas de memoria son entrenadas en estrategias

atencionales con la finalidad de que realicen un procesamiento controlado del material que tiene que ser recordadas (Berg, Koning-Haanstra, y Deelman, 1991).

En la memoria de trabajo encontramos un claro ejemplo de la íntima conexión existente entre los procesos atencionales y la memoria. Baddeley y Wilson, en 1993, utilizó como sinónimos "*memoria de trabajo*" y "*atención de trabajo*", la razón es que el elemento crucial de la *memoria de trabajo*, es decir, el *ejecutivo central* tiene que ver con procesos atencionales y de control, más que con almacenamiento en sí. Baddeley propuso seguir utilizando el término "*memoria de trabajo*" como sistema donde el almacenamiento temporal es una característica primordial de ese conjunto.

Estudios realizados en pacientes con lesiones cerebrales han puesto de manifiesto que los déficits encontrados en tareas mnésicas podrían deberse a una capacidad mermada en la utilización de los recursos atencionales (Van Zomeren, Brouwer, y Deelman, 1984).

El número de palabras recordadas en tareas de libre recuerdo es dependiente de la organización subjetiva del material durante el almacenamiento de la información (Baddeley, 1976; Deelman, Brouwer, Van Zomeren, y Saan, 1980). Esta organización subjetiva del material está mediatizada por el ejecutivo central de la memoria de trabajo, por lo tanto tiene que ver con funciones de supervisión y de distribución de la atención. Esta organización subjetiva del material va a depender en gran medida de procesos ejecutivos, llevados a cabo por la memoria de trabajo, es decir, para llevar a cabo una buena organización del material es necesario focalizar la atención sobre la información relevante, activando su procesamiento, así como seleccionar e inhibir las informaciones no relevantes para el sujeto.

En muchos pacientes con lesiones frontales se evidencia problemas de almacenamiento y/o evocación de la información. Estos déficits podrían deberse, a la gran vulnerabilidad que estos pacientes presentan a la interferencia y a los déficits en el mantenimiento de la atención (Luria, 1971; Stuss, et al., 1994).

Se ha encontrado que estimulantes del sistema nervioso como las anfetaminas aumentan el nivel de arousal y ayudan al mantenimiento de la atención mejorando los rendimientos en tareas mnésicas (Hamilton, Bush, Smith, y Peck, 1982).

Otros estudios evidencian que depresores del sistema nervioso central pueden alterar el nivel y mantenimiento atencional manifestándose en déficits mnésicos.

Las funciones mnésicas están muy relacionadas con la orientación. Si existe una anomalía parcial o global en dicha capacidad, pueden inducir a un defecto específico de las funciones mnésicas.

Las alteraciones en orientación son síntomas muy frecuentes en sujetos con lesiones cerebrales, especialmente la desorientación temporo-espacial que generalmente se acompaña de déficits atencionales.

Estos déficits suelen presentarse en lesiones corticales difusas (demencia tipo Alzheimer, lesiones bilaterales del cerebro), en lesiones del sistema límbico o alteraciones del sistema reticular activador (perturbaciones de la conciencia) (Lezak, 1995).

La capacidad para orientarse en el ambiente puede deteriorarse como consecuencia de lesiones en el giro del hipocampo derecho, y el paciente puede presentar dificultades en la memoria topográfica. Es capaz de reconocer y recordar sitios medioambientales, sin embargo no puede recordar su situación espacial (Luzzi, Pucci, Di Bella, y Piccirilli, 2000).

Teniendo en cuenta el funcionamiento holístico cerebral, se ha de considerar la implicación de otras funciones superiores sobre los rendimientos mnésicos.

Las alteraciones de otras funciones superiores (atención, concentración, lenguaje, gnosis, razonamiento y juicio crítico) pueden interferir en la memoria, provocando alteraciones mnésicas. Por ejemplo, una lesión en las zonas laterales de la región temporal izquierda puede dar lugar a alteraciones en la audición del lenguaje, sin afectar la audición musical. Estas alteraciones en la audición del lenguaje pueden causar déficits en la memoria auditiva-verbal (Luria, 1980).

Es fundamental en la exploración neuropsicológica de la memoria sobre todo en sujetos con algún tipo de patología, el examen previo de las restantes funciones superiores, para asegurarnos que los fallos en la función mnésica no se deben a la influencia de alteraciones en las otras funciones de integración cortical.

Cuando realizamos una evaluación mnésica es importante descartar la existencia de un déficit conceptual asociado. Se debe confirmar si están o no implicadas otras funciones superiores en las alteraciones mnésicas halladas. Si hay déficit intelectuales o lingüísticos y posibles defectos praxo-gnósticos asociados.

Implicación temporal en el aprendizaje y recuerdo.

Otro factor a tener en cuenta en la exploración neuropsicológica de la memoria es el aspecto temporal del recuerdo.

Desde un punto de vista clínico, y en función de la duración de la información almacenada, suelen distinguirse tres tipos de memoria (Trillet y Laurent, 1988; Lezak, 1995): memoria inmediata, memoria retardada y memoria remota. En la memoria inmediata, la información es evocada inmediatamente por el sujeto tras el estímulo. En la memoria retardada, la información es almacenada por el sujeto durante un tiempo para su posterior evocación. En la memoria remota, se estudia la información almacenada durante toda la vida del individuo, referida fundamentalmente a hechos personales y/o sociales.

En el presente trabajo para la exploración de la función mnesica utilizamos los conceptos de memoria inmediata y memoria retardada. En la memoria inmediata, la información es evocada inmediatamente por el sujeto tras el estímulo. En la memoria retardada, la información es almacenada por el sujeto durante 15 minutos para su posterior evocación.

Los hallazgos neuropsicológicos han demostrado esta dicotomía entre memoria inmediata y memoria retardada, ya que los sujetos con algún tipo de alteración pueden sufrir un tipo de pérdida de memoria y no el otro.

Así por ejemplo, en los traumatismos craneoencefálicos, los trastornos mnésicos afectan fundamentalmente a la memoria a largo plazo (Levin, et al., 1982), se evidencia una relativa indemnidad de la evocación inmediata de un material nuevo frente a un déficit importante en la evocación retardada (Brooks, 1975; Dikmen, et al., 1987).

Características del material a memorizar.

Como hemos señalado anteriormente, el estudio de la función mnésica debe abordarse desde las distintas modalidades sensoriales (visual, auditiva, etc.) que la componen. Basándose en estas modalidades sensoriales se ha de tener en cuenta las características del material a memorizar.

El mayor o menor grado de significado del estímulo influirá en la tarea de recodificación que realiza el sujeto y por la tanto en el recuerdo posterior. Según Underwood y Schulz (1960) es más fácil aprender y recordar ítems cuando estos tienen una alta significación. Los sujetos que al aprender algo se fijan en el significado, recuerdan mucho mejor que los sujetos que aprenden por rutina (Hyde y Jenkins, 1969).

Weldon, Roediger y Challis (1989) señalan que los dibujos son mejor recordados que las palabras. El hecho de que los dibujos sean mejor recordados que las palabras se debe a los primeros implican un mayor proceso elaborativo de codificación (Roediger y Weldon, 1987; Weldon, et al., 1989).

La presentación de un material visual, ha de tener en cuenta si la imagen es simple o compleja, si tiene o no significado, si se trata de una imagen familiar o no, si tiene una alta o baja frecuencia de uso, si necesita de una coordinación visuomotora o visuoespacial, así como su grado de dibujabilidad.

En la valoración de la memoria, por medio de la utilización de la vía de entrada perceptivo-sensorial auditiva, hemos de considerar que, el material auditivo, puede ser verbal o no verbal. En la presentación verbal, la memorización del material, variará

según se trate de textos, frases, palabras, sílabas o números, que pueden corresponder a un material verbal estructurado o no, y contemplará las variaciones lingüísticas del término. De igual forma, en la presentación no verbal, la evocación del material, dependerá de las características del mismo, así variará según se trate de sonidos simples o complejos, de un conjunto de sonidos o de si se trata de un melodía, que además, pueden corresponder a un material no verbal estructurado o no.

Paivio (1991) señala que la evocación inmediata de una lista de palabras, se ve facilitada cuando se trata de palabras concretas, en comparación con palabras abstractas.

Un factor importante a la hora de evocar una palabra, es la pertenencia de ésta, a texto o frase. Por los datos obtenidos en diferentes investigaciones, parece ser, que si se organiza el material en categorías, el recuerdo se ve favorecido (Jenkins, Mink, y Russell, 1958; Cohen, 1963; Cofer, Bruce y Reicher, 1966).

Para Perelló y Salva Miquel (1979), la comprensión de una palabra aislada, no es más fácil, que la comprensión de una frase. Para este autor, la palabra es más simple que la frase, sin embargo, la frase tiene la ventaja de estar formada por numerosos elementos significativos que se complementan unos a otros, facilitándose por lo tanto la comprensión y por lo tanto el posterior recuerdo.

Por lo datos obtenidos en las diversas investigaciones parece ser, que si se organiza el material en categorías, el recuerdo se ve favorecido (Jenkins, et al., 1958; Cohen, 1963; Cofer, et al., 1966).

Damasio y Tranel (1993) encontraron que pacientes con lesiones frontales presentaban una notable dificultad con la evocación de verbos pero no con la evocación de nombres. En contraste, pacientes con lesiones posteriores muestran un modelo opuesto, evocación de verbos preservada y pobre evocación de nombres.

Diversos estudios (Smith, Park, Earles, Shaw, y Whiting, 1998; Earles, Kersten, Turner, y McMullen, 1999; Earles y Kersten, 2000) señalan que las personas de mayor edad presentan más dificultades en la evocación de verbos en comparación con los

sujetos jóvenes, mientras que no existen diferencias en cuanto a los sustantivos. Los verbos son menos específicos que los nombres, también son más abstractos. Estas dificultades en la evocación de los verbos en sujetos de edades avanzadas podría explicar los déficits mnésicos para determinados eventos, ya que el verba describe la acción de un episodio (Gentner, 1981).

CAPÍTULO 2. DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

2. DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

2.1. Concepto

Es una entidad anatomoclínica que se define clínicamente por causar demencia y morfológicamente, por provocar la aparición de depósitos proteicos insoluble, unos de localización extracelular, la placa senil y otros de localización intracelular, la degeneración neurofibrilar.

El aumento de la esperanza de vida ha dado lugar a una alta incidencia de la demencia y de la EA. La investigación sobre la EA ha sido objeto de un cambio de paradigma dejando de ser vista como una enfermedad de la vejez para tomar una perspectiva de curso de vida (Imtiaz, Tolppanen, Kivipelto, y Soininen, 2014).

La EA es una condición neurodegenerativa progresiva de comienzo insidioso, caracterizada por un deterioro cognitivo, principalmente de la memoria, por una disminución en la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria, y por una serie de síntomas conductuales y neuropsiquiátricos, por los cuales se pierden facultades mentales que se habían adquirido y se ejecutaron durante largo tiempo de forma cotidiana (Dubois, et al., 2010).

Es la forma más común de las demencias neurodegenerativas en personas mayores. El deterioro cognitivo, conductual y funcional en estos pacientes constituye un problema de salud pública y una carga emocional y económica para la familia, debido al carácter incapacitante de la enfermedad, y se estima que su prevalencia sea cada vez mayor al aumentar la esperanza de vida de la población (Jalbert, Daiello, y Lapane, 2008).

Las causas que lo provocan no están esclarecidas, y tanto su aparición como el progreso de la enfermedad actualmente son desconocidos, por lo que no se tiene tratamiento curativo ni preventivo, y constituye una de las principales causas de muerte en personas mayores de 65 años (Jalbert, et al., 2008).

La enfermedad de Alzheimer, es una entidad neuropatológica que se caracteriza por una fase preclínica prolongada seguida por el comienzo de una demencia lentamente progresiva (Eschweiler, Leyhe, Klöppel, y Hüll, 2010).

Con la ayuda de los nuevos biomarcadores, la probabilidad de diagnosticar correctamente en esta fase la enfermedad de Alzheimer se eleva por encima de 80%. La detección temprana de la enfermedad de Alzheimer antes de la aparición de la demencia ofrece una posibilidad para estudiar potenciales enfoques para la prevención secundaria, que ahora son objeto de una intensa investigación clínica (Eschweiler, et al., 2010).

Este deterioro intelectual conlleva una afectación de las capacidades funcionales del sujeto suficiente para interferir sus actividades socio-laborales (García de la Rocha y Olazarán, 2003). La demencia consiste en el declive de las funciones cognitivas, en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente, determinado por la historia de deterioro y por las alteraciones observadas en el examen clínico y mediante tests neuropsicológicos (Junqué, 2001).

Además en la EA, esta afectación es progresiva (Musicco, et al., 2010). La progresión en el deficitario rendimiento cognitivo suele ser el correlato funcional de la neurodegeneración subyacente, y puede manifestarse con una naturaleza diferente en función de la vulnerabilidad social de cada caso (Andrew, Fisk, y Rockwood, 2011).

A medida que la población envejece, se espera que el número de pacientes con DTA aumente considerablemente. La detección temprana de la DTA es fundamental para el control de la enfermedad pero con frecuencia es difícil diferenciar la DTA temprana y el envejecimiento cognitivo normal. El diagnóstico precoz es un desafío particular en la atención primaria donde hay una falta de tiempo y conocimientos de especializados (Ganguli, et al., 2004; Jitapunkul, Chansirikanjana, y Thamarpirat, 2009).

2.2. Factores de riesgo

Varios factores de riesgo vascular, de estilo de vida, psicológicos y genéticos que influenciaron este periodo de latencia fueron reconocidos y pueden actuar tanto de manera independiente como potenciando el uno al otro. Estos factores de riesgo fueron consecuentemente utilizados para obtener las puntuaciones de riesgo para predecir la probabilidad de demencia. A pesar de las diferencias entre la población, edad, bajo nivel educativo, factores de riesgo vascular fueron identificados como factores clave en todos los sistemas de puntuación. Los puntajes de riesgo pueden ayudar a identificar los individuos de alto riesgo que podrán beneficiar de las diferentes intervenciones. La Iniciativa Europea de Prevención de la Demencia (European Dementia Prevention Initiative - EDPI), una colaboración internacional, promueve el intercambio de datos entre los diferentes ensayos aleatorios controlados. Por lo tanto, el foco de la investigación de la demencia ha pasado de la identificación de potenciales factores de riesgo para la utilización de esta información para el desarrollo de intervenciones de manera a prevenir o retrasar la aparición de la demencia así como identificar las poblaciones especiales de alto riesgo que podrían ser objeto de estudios de intervención (Imtiaz, et al., 2014).

La edad es el mayor factor de riesgo para la degeneración cerebral, quiere resulte de mecanismos vasculares, neurodegenerativos o ambos. Factores de riesgo modificables como la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y la obesidad correlacionada con la enfermedad de Alzheimer y con la demencia vascular promueven la degeneración y reducen la capacidad de regeneración del sistema vascular. Estos, juntamente con la acumulación de proteínas anormales tales como β amiloide probablemente alteran la autorregulación cerebral, el acoplamiento neurovascular y la perfusión de las estructuras más profundas en grados variables para producir alteraciones de la sustancia blanca y atrofia cerebral selectiva. Las alteraciones patológicas del cerebro pueden ser modificadas por factores genéticos como el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E. La implementación de estilos de vida que

mantengan o mejoren la salud vascular incluyendo el consumo de una alimentación sana, el uso moderado de alcohol y una actividad física regular, en general, parecen ser eficaces para la reducción del riesgo de demencia. Las intervenciones que mejoren la función vascular son importantes para mantener el estado cognitivo, incluso durante el envejecimiento, mientras que las medidas preventivas que reducen el riesgo de enfermedad vascular se predicen que disminuyen la carga de la demencia en largo plazo (Akinyemi, Mukaetova-Ladinska, Attems, Ihara, y Kalaria, 2013).

La literatura sugiere que el riesgo de padecer de EA no está determinado por un periodo de tiempo concreto, sino que es el resultado de una completa interacción entre factores genéticos y medioambientales a lo largo de la vida (Borenstein, Copenhaver, y Mortimer, 2006).

Entre los principales se encuentran:

Edad: Importante factor de riesgo y único firmemente establecido, mediante el cual la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer se duplica cada 4,5 años hasta la edad de 95 años (Mulet, et al., 2005; Otero y Scheitler, 2003; Von Gunten, Ebbing, Imhof, Giannakopoulos, y Kovari, 2010).

Sexo y raza: hay estudios que muestran índices de enfermedad de Alzheimer mayor en mujeres que en hombres, (Thompson, 2011) y en los que colocan una frecuencia mayor de demencia en negros que en blancos, sin embargo otros estudios mantienen lo contrario, (Martínez, Pérez, Carballo, y Varona, 2005) no llegando a conclusiones contundentes.

Factores psicosociales: desde la perspectiva sociocultural, se ha afirmado que la educación y la estimulación de las funciones cognitivas, constituye un factor de protección directa e indirecta frente la enfermedad, en la base de que ambas podrían acentuar la capacidad plástica del cerebro (Capdevila y García, 2007), y que aunque no previene la enfermedad, en ciertos casos pudiera retrasar su aparición (Smith, et al., 2009).

Desde una perspectiva psicológica, se han considerado como factores de riesgo personalidad premórbida, sujetos con inteligencia límite, aislamiento, hacinamiento familiar, incluso privación sensorial, estrés, los cuales pudieran influir no sólo en la aparición de la Enfermedad de Alzheimer, sino en la inducción de diagnósticos positivos erróneos (Conde, 1998).

Sin embargo ninguno de estos factores de riesgo ha sido probado, aunque no se descartan como potenciales factores agravantes de los síntomas una vez que aparecen.

Historia familiar: es uno de los factores de riesgo más importantes y aumenta 4 veces el riesgo de contraer la enfermedad. Estudios epidemiológicos demuestran alta incidencia de Enfermedad de Alzheimer en parientes en primer grado, específicamente la que se manifiesta a una edad relativamente temprana (entre los 40 y 50 años), llamada Enfermedad de Alzheimer familiar, y afecta a varias generaciones (Molloy y Cadwell, 2002).

Enfermedades asociadas: numerosos estudios han encontrado mayor incidencia de ciertas comorbilidades en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (Formiga, et al., 2008), como síndrome de Down en familias con EA precoz (Flórez, 2010), trastornos de visión, audición (Gimeno y Cervera, 2010), herpes zoster (Nicolson, 2008), trastornos alérgicos, tuberculosis (Broxmeyer, 2005), pielonefritis, pero en muchos no se ha podido comprobar la asociación. También la mayor incidencia hacia la morbilidad psiquiátrica (De Michele, Lopez, y Sweet, 2011), problemas cardiovasculares (Cho, et al., 2011; Grammas, 2011), disfunciones tiroideas y diabetes (Alzheimer's Association, 2007), esta última muy controvertida.

Traumatismo craneoencefálico: los traumatismos craneales al contribuir con la aceleración de la muerte neuronal, se ha señalado en muchos estudios como factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (Patterson, et al., 2008).

Factores geográficos y ambientales: Hay estudios que indican mayor o menor incidencia de en zonas rurales y urbanas; otras destacan la influencia de la nutrición

(Then, Mazlan, Mat, y Wan Ngah, 2009; Thompson y Jahanshad, 2012), especialmente aquellos alimentos generadores de radicales libres por la acción de estos últimos en la muerte celular; la exposición crónica a disolventes orgánicos; el déficit de calcio a nivel plasmático; la exposición a la anestesia general (Gasparini, et al., 2002); y el uso prolongado de instrumentos vibratorios en el medio laboral (Cedazo, Mustafa, y Mateos, 2011), han sido entre otros factores, considerados en la aparición de la EA.

Igualmente se han estudiado como agentes con posibles “efecto protector” el tabaco, el vino, los años de estudio, los estrógenos, y ciertas vitaminas (Domínguez y Macías, 2005). Los ácidos grasos omega 3 (Fotuhi, Mohassel, y Yaffe, 2009), los antioxidantes, la dieta (Feárt, et al., 2009; Gu, Nieves, Stern, Luchsinger, y Scarmeas, 2010) los compuestos fenólicos del aceite de oliva (Pitt, et al., 2009; Scarmeas, et al., 2009) y los antiinflamatorios no esteroideos (Yao, et al., 2004), entre otros (Tung, et al., 2011), también aparecen como factores con cierto efecto protector.

Una rara variante genética, rs75932628-T (p.R47H), unida al gen TREM2 fue recientemente relatada como un fuerte factor de riesgo para la EA. Estos datos apoyan firmemente el papel importante de la p.R47H en el riesgo de EA, y sugieren que esta rara variante genética no se relaciona con la DFT (Demencia Fronto Temporal) (Ruiz, et al., 2014).

Un estudio reciente muestra que el alelo APOE-ε4 condujo al inicio de la EA casi 2 años antes, mientras que la depresión, el tabaquismo, el índice de masa corporal más elevada y antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares también son muy significativos. Factores de riesgo cardiovasculares tiene un efecto combinado leve para un inicio más temprano de la EA (De Oliveira, Bertolucci, Chen, y Smith, 2014).

Está aumentando la evidencia de que los factores de riesgo vascular (FRV) para la enfermedad de Alzheimer afectan la hemodinámica cerebral de manera que provocan un conjunto de cambios celulares y moleculares que inician déficits

cognitivos y una eventual progresión de la EA. Los estudios de neuroimagen registraron que los FRV para la EA son predictores precisos de deterioro cognitivo y demencia (De La Torre, 2013).

También la exposición a la cirugía y a la anestesia general (AG) se ha planteado como un potencial factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, existe una controversia si la AG se asocia con un riesgo elevado de desarrollo de EA en las poblaciones humanas. Dada la alta prevalencia e impacto de la EA, y la frecuente exposición de un gran número de poblaciones a procedimientos quirúrgicos, la asociación entre la EA y la AG requiere un estudio más profundo (Seitz, Reimer, y Siddiqui, 2013).

Todos estos factores han sido motivo de extensos e innumerables estudios con miras a establecer la causas y el progreso fisiopatológico de la enfermedad, y aunque a parte de la edad, ninguno ha arrojado resultados contundentes como para establecer la relación con la enfermedad, se ha generado una intensa investigación al respecto durante los últimos 20 años, con el objetivo de mejorar las formas de manejo de la enfermedad y encontrar alternativas terapéuticas efectivas, que permitan la prevención, la remisión de los síntomas y evitar el progreso definitivo de la enfermedad (Pitt, et al., 2009).

2.3. Características Neuropatológicas y Etiopatogenia.

La EA es una condición neurodegenerativa que se manifiesta de dos formas: una de las formas es a través del inicio temprano que es determinado genéticamente, y la otra a través del inicio tardío que no es determinado genéticamente y es más común. En ambos casos, la enfermedad resulta en una disfunción cognitiva severa, entre otros problemas, y el inicio tardío de la enfermedad es considerado ahora como siendo la causa más común de demencia entre los ancianos. Mientras que una buena parte de la investigación se ha centrado en dilucidar la etiología de la forma de inicio tardío durante más de dos décadas, los resultados hasta ahora han sido modestos y

todavía no se han generado estrategias terapéuticas útiles para la curación de la enfermedad (Balin y Hudson, 2014).

La prevalencia global de la demencia es tan alta como 24 millones, y se calcula que cuadruplicará hasta el año 2050. La EA es la causa más frecuente de demencia. Los marcadores clave neuropatológicos del cerebro de la EA son las placas amiloides difusas y neuríticas extracelulares, frecuentemente rodeadas por neuritas distróficas y por ovillos neurofibrilares intracelulares. Estos cambios patológicos son frecuentemente acompañados por microgliosis reactiva y pérdida de neuronas, materia blanca y sinapsis. Los mecanismos etiológicos subyacentes a estos cambios neuropatológicos permanecen poco claros, pero probablemente son causados tanto por factores ambientales como por factores genéticos (Reitz y Mayeux, 2014).

Desde el punto de vista morfológico, la Enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la disminución de la masa cerebral, y la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en el hipocampo y en el neocórtex (Martín, 2004). Hay una evidente atrofia cerebral con reducción del tamaño de las circunvoluciones cerebrales y con importante pérdida de neuronas corticales (Lerch, et al., 2005).

La patogénesis de la EA es compleja, y apenas una minoría de los casos parecen ser principalmente genética. Se ha considerado la hipótesis de relación entre factores genéticos y vasculares adquiridos en la EA. Varios factores de riesgo vascular para la EA, tales como aterosclerosis, accidente vascular cerebral y enfermedad cardíaca en el envejecimiento, pueden resultar en disfunción vascular cerebral. El factor genético principal de susceptibilidad vascular es el gene de la apolipoproteína E, encontrado por estar asociado con casos esporádicos de inicio tardío de la EA. La lesión oxidativa y la disfunción mitocondrial han sido también implicadas en la patogénesis de la EA. Las evidencias sugieren que la hipoperfusión crónica puede desencadenar la disfunción mitocondrial en las células vasculares que, a su vez, pueden aumentar la producción de especies reactivas del oxígeno (Orsucci, et al., 2013).

Una de las principales características histopatológicas del cerebro con EA es la presencia de placas seniles (SPs) y el estrés oxidativo elevado. El principal componente de SPs es el péptido beta amiloide (β A) que resulta de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide. Estudios recientes, son consistentes con la noción de que la metionina presente en la posición 35 del β A es crítica para el estrés oxidativo inducido por el β A y neurotoxicidad. Las relaciones exactas de las proteínas específicamente modificadas por oxidación en la patogénesis de la EA requieren investigación adicional (Butterfield, Swomley, y Sultana, 2013).

La deposición progresiva de beta amiloide (β A) en el cerebro es una característica patológica de la EA. Un estudio de Oh (2014) revelará que el activador endógeno tisular del plasminógeno, preferentemente su forma agregada, podría degradar moléculas de β A y mantener bajos niveles de β A en el cerebro, resultando en el retraso de la patogénesis de la EA.

Los ovillos neurofibrilares son masas fibrilares cuyo elemento fundamental es la proteína tau, que se forman en el citoplasma perinuclear de las neuronas en ciertas zonas cerebrales (Borda, 2006).

Las placas neuríticas son estructuras ovals que contienen neuritas anormalmente distendidas que rodean un núcleo de proteína amiloide β (Peng, et al., 2009), la cual ha demostrado que resulta tóxica para las células nerviosas y juega un papel importante en los daños cerebrales que se producen en la EA (Savva, et al., 2009).

La presencia de la proteína tau y de la proteína β amiloide, en estas estructuras, han sido estudiadas con fines diagnósticos (Fodero-Tavoletti, et al., 2011).

Las lesiones de tau (los pretangles, los hilos del neurópilo, los ovillos neurofibrilares) que se desarrollan en algunos tipos de células nerviosas en el cerebro, son esenciales para la patogénesis de la EA. La formación de pretangles no argirofílicas marca el inicio del proceso patológico y es de creciente interés ya que está temporalmente cercano de las condiciones predominantes que inducen el proceso

patológico subyacente en la EA en contraste con la etapa tardía de la enfermedad. Ni todo el material pretangle, se convierte en lesiones neurofibrilares argirofílicas. La propensión para desarrollar lesiones tau puede estar relacionada con la mielinización excepcionalmente prolongada de las porciones de desarrollo tardío en el cerebro humano (Braak y Del Tredici, 2013).

La EA se caracteriza por la deposición de las placas amiloides en el cerebro y ovillos neurofibrilares de tau juntamente con el deterioro cognitivo constante. No está claro el mecanismo a través del cual ocurre la patogénesis de la EA, las evidencias sugieren que la disfunción y pérdida de conexiones sinápticas pueden ser un evento temprano de la progresión de la enfermedad subyacente. La degeneración sinapsis profunda es observada en la EA, y la densidad de las conexiones se correlaciona considerablemente con la capacidad cognitiva (Pooler, Noble, y Hanger, 2014).

Estos cambios en las estructuras cerebrales provocan deterioro, destrucción y aislamiento de las neuronas de los diferentes lóbulos del córtex, por lo que se ven afectadas las funciones que son regidas en dichas zonas, y muchos de los síntomas clínicos y señales de la enfermedad se deben a la destrucción de áreas de asociación del cerebro, provocando que las diferentes áreas pasen a funcionar de manera desconectas, principalmente en la zona en los diferentes lóbulos del córtex, en los cuales se encuentran las estructuras responsables de las diferentes funciones (Savva, et al., 2009).

Así, daños en el lóbulo frontal, afecta la comprensión, la planificación y organización, al igual que determina la personalidad y la iniciativa; en los lóbulos temporales, que es uno de los primeros en dañarse, se afecta la memoria, procesamiento e interpretación de los sonidos y formación y comprensión del habla; en los lóbulos parietales, se afecta el área de entrada de los sentidos de la visión, tacto y oído, y en el lóbulo occipital, el procesamiento de la visión. Igualmente daños en el cerebelo, produce alteraciones en los procesos de movimiento, sobre todo en las fases finales de la enfermedad (Borda, 2006).

Desde un punto de vista bioquímico, en la Enfermedad de Alzheimer se encuentran alterados distintos sistemas de neurotransmisores centrales, existiendo una amplia disfunción neuroquímica que afecta a múltiples sistemas de neurotransmisión, principalmente en el córtex parietofrontotemporal e hipocampo, sin excluirse los sistemas relacionados con funciones neurovegetativas, neuroendocrinas y neuroinmunes (Francis, Palmer, Snape, y Wilcock, 1999).

Entre ellos los más extensamente estudiados son el colinérgico, catecolaminérgico, serotoninérgico, neuropeptidérgico y las vías glutamatérgicas, todos los cuales son interdependientes unos con otros.

La alteración neuroquímica más notable en la Enfermedad de Alzheimer es la disminución de la acetil colina (ACh) por una deficiencia grave de la enzima acetilcoliniltransferasa, responsable de su síntesis, y que presenta en estos pacientes una reducción de actividad cortical de 50 a 90%. Según la "hipótesis colinérgica", esta deficiencia de ACh, es la responsable de las deficiencias cognitivas más importantes observadas en el paciente, y actualmente base de la farmacoterapéutica del Alzheimer (Francis, et al., 1999).

La transcripción del ADN es esencial para el mantenimiento y supervivencia de las células; la localización inapropiada de proteínas que están implicadas en la transcripción sería catastrófica. En los cerebros con EA, y en los estudios in vitro, se han encontrado déficits cuantitativos y cualitativos en el transporte para el núcleo de la metiltransferasa 1 del ADN y del ARN polimerasa II, acompañado por su secuestro anormal en el citoplasma (Mastroeni, et al., 2013).

Un estudio reciente reveló un aumento de la hormona IGF-1 (Insulin-like growth factor-1), en los trastornos neurodegenerativos incluyendo la EA. Los autores concluyen que niveles elevados de IGF-1 en la mediana edad están asociados al riesgo de EA en la edad avanzada, independiente del genotipo de APOE (Van Exel, et al., 2014).

Los factores de crecimiento actúan de manera sinérgica en la angiogénesis y

neurogénesis. Un creciente cuerpo de evidencias demuestra que los niveles de muchos de los factores de crecimiento (neurotrofinas y hematopoyetinas) están alteradas en el líquido cefalorraquídeo y en sangre periférica de pacientes con EA y en modelos animales con EA (Sopova, Gatsiou, Stellos, y Laske, 2014).

La EA es un desorden neurodegenerativo complejo multifactorial, con acumulación de péptidos β amiloide (β A) relacionados, derivados del procesamiento proteolítico de la proteína precursora del amiloide (APP).

Aunque ampliamente explorada, la patogénesis de la EA aún no ha sido aclarada. La hipótesis de la cascada amiloide ha representado el principal paradigma de investigación en la patogénesis de la EA. A pesar de su amplio consenso, las funciones propuestas para el β A permanecen por esclarecer. Muchas de las evidencias cuestionan el hecho del β A ser el factor causal primario en la EA. Por ejemplo, el β A es depositado en el cerebro después de diferentes tipos de lesión. Además, la concentración de β A necesaria para inducir toxicidad in vitro no lo es alcanzada in vivo (Sorrentino, Juliano, Polverino, Jacini, y Sorrentino, 2014).

Las teorías patogénicas actuales para la EA y la edad favorecen la idea de que las lesiones y sus proteínas constituyentes son los iniciadores de la enfermedad debido a la toxicidad. Si esta situación es debida a la patología estructural y esta es tradicionalmente considerada prejudicial, o si, a su vez, es una mala interpretación de la relación entre la patología y patogénesis en todo el espectro de enfermedades crónicas, queda por determinar (Castellani y Perry, 2014).

Modelos biopsicosociales consideran la evolución de la EA como una interacción dialéctica de influencias neuropatológicas y psicosociales. Las evidencias indican que anteriores traumas de vida y el Trastorno de Estrés Posttraumático son fuertes candidatos como factores de riesgo psicosociales para la EA y garanticen un mayor escrutinio empírico. Se discuten las implicaciones de intervención psicosocial y de base neurológica. El enfoque biopsicosocial tiene la capacidad de mejorar la

comprensión de las trayectorias individuales de la EA, al mover el ámbito para modelos de cuidado “centrados en la persona” (Burnes y Burnette, 2013).

Así, Blass (1993) presenta un modelo multifactorial de la patofisiología de la EA (figura 7).

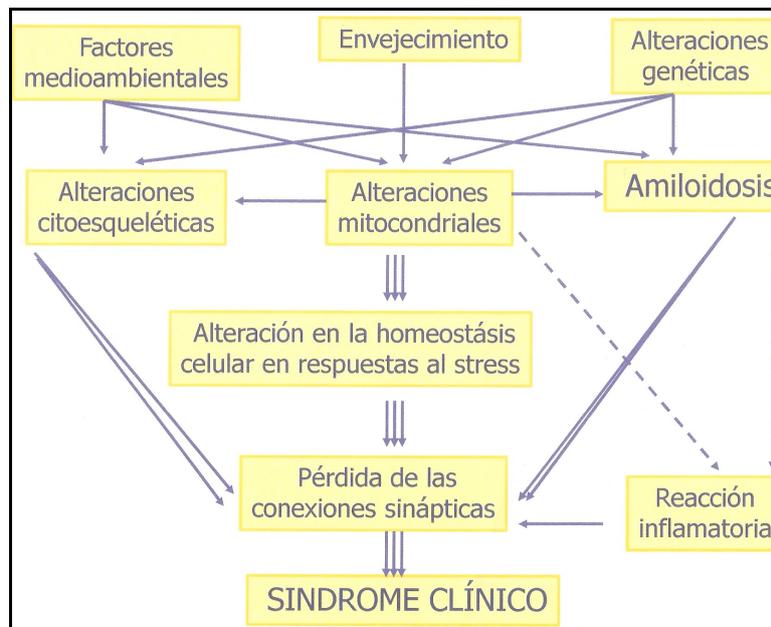


Figura 7. Modelo multifactorial de la patofisiología de la EA (Tomada de Blass, 1993)

Factores genéticos ha sido ampliamente estudiado y se ha establecido relación principalmente en los casos de la llamada Enfermedad de Alzheimer precoz, con un fuerte componente familiar, en la que la enfermedad se presenta antes de los 65 años (Schutte, 2006; Giaccone, et al., 2010).

Factores proteicos: que indican que en las estructuras que caracterizan la enfermedad de Alzheimer, existe una deposición anómala de proteína β amiloide y tau entre otros, las cuales se han asociado a procesos degenerativos de las neuronas corticales y son motivo de estudio como biomarcadores diagnósticos (Zick, et al., 2005; Castellani, Zhu, Lee, Smith, y Perry, 2009; Askarova, Yang, y Lee, 2011).

La EA ha sido asociada a la presencia de virus neurotróficos como el virus del herpes simple, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiforme bovina y otros, debido a que en la enfermedad se encuentran dañadas áreas límbicas en las

que podrían alojarse estos virus (Wozniak y Itzhaki, 2010).

Factores neurotóxicos, se ha encontrado alta concentración cerebral de metales considerados tóxicos ambientales como aluminio, hierro, plomo, mercurio, manganeso y cobre en el cerebro de pacientes con Alzheimer, por lo que se ha estudiado la exposición a los mismos como factor de riesgo de la enfermedad (Heinitz, 2005; Costa, Almeida, Magosso, y Segura-Muñoz, 2008).

Factores metabólicos: en ciertas regiones del cerebro de pacientes con Alzheimer, el metabolismo cerebral de glucosa está marcadamente reducido (Messier, 2004) con reducción del flujo cerebral y un claro desbalance entre oxígeno y glucosa. (Hoyer, 2004) hecho que ha sido ampliamente estudiado por su posible influencia en el desarrollo de la enfermedad (Blass, 2001; Schuh, Rieder, Rizzi, Chaves, y Roriz-Cruz, 2011; Watson y Craft, 2004).

Factores neuroinmunes: hay estudios que involucran aspectos neuroinmunes con la etiopatogenia de la enfermedad, dado que el proceso de envejecimiento está asociado a un deterioro de la función inmune y a un incremento de las enfermedades autoinmunes (Weiner y Frenke, 2006).

Neurotransmisores: se ha demostrado un marcado deterioro de varios sistemas de neurotransmisión, en especial el colinérgico lo que ha dado lugar a la teoría colinérgica del manejo del Alzheimer (Gandía, et al., 2006; Rosengarten, et al., 2006), y este aspecto constituye la base de la actual terapia farmacológica de la enfermedad (Fuentes y Slachevsky, 2005).

2.4. Diagnóstico.

El diagnóstico de certeza precisa de verificación histopatológica, se basa en la demostración de las lesiones morfológicas que caracterizan y definen el proceso de la enfermedad, que son la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles neuríticas en la formación del hipocampo y en el neocórtex, para lo cual sería

necesario hacer biopsia cerebral, situación que en la práctica clínica no se lleva a cabo, a menos que se realice durante el tratamiento quirúrgico de otros procesos (Alzheimer's Association, 2011).

Durante la última década, la nanotecnología tiene sido ampliamente considerada como una herramienta prometedora para el diagnóstico y el tratamiento de la EA. Las aplicaciones de nanopartículas magnéticas en la EA, inciden sobre las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas. Además, la interacción de la nanopartícula amiloide es resaltada, con el ámbito de ser altamente tenida en consideración por los científicos que tienen como el objetivo el diagnóstico y/o tratamiento de la EA utilizando nanopartículas (Amiri, et al., 2013).

Con la finalidad de establecer un diagnóstico precoz se han desarrollado técnicas para estudios neuropsicológicos, electroencefalográficos, de resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada, tomografía de emisión protónica, flujo sanguíneo cerebral, o neuroquímicos, (Villemagne, et al., 2012; Kadir, et al., 2011; Monge-Argilés, et al., 2012) y recientemente al uso de diferentes marcadores biológicos para el diagnóstico temprano de la enfermedad, el diagnóstico positivo final y de certeza sólo puede alcanzarse con estudios anatomopatológicos *postmortem* o biopsicos *antemortem* (Cole y Vassar, 2007; Leoni, 2011; Shin, et al., 2011).

Sin embargo, estas expresiones anatomopatológicas no son específicas ni patogénicas de la Enfermedad de Alzheimer, puesto que aparecen en el cerebro de pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, como en casos de hidrocefalia, retraso mental, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis, algunos tipos de epilepsia con traumatismo craneal repetitivo, enfermedades priónicas, otros tipos de demencias, así como en cerebros de los ancianos sanos sin problemas cognitivos, y la diferencia parece ser mas cuantitativa que cualitativa, provocando cambio en una proporción mucho mayor, por lo que la Enfermedad de Alzheimer puede verse como una aceleración del envejecimiento del cerebro (Galvin y Sadowsky, 2012).

Esta inespecificidad de las formaciones morfológicas que caracterizan la enfermedad hace difícil el diagnóstico de certeza, y de allí la necesidad de diseñar y desarrollar marcadores diagnósticos neurobiológicos, neuropsicológicos, neurofisiológicos, neuroradiológicos, neuroquímicos, neuropatológicos, genéticos e inmunológicos específicos y fiables, que complementen a los marcadores genéticos y clínicos, y poder establecer estrategias terapéuticas que bloqueen la expresión de la enfermedad (Hort, et al., 2010).

Igualmente importante y necesarios son los estudios epidemiológicos, a través de los cuales se pueda detectar de forma significativa, los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, y crear programas de salud pública para el control de la misma (Reitz, Brayne, y Mayeux, 2011).

Por esta razón, a la fecha, el diagnóstico médico de la enfermedad se realiza por la clínica del paciente y por exclusión, tomando en cuenta resultados obtenidos de las pruebas aplicadas y utilizando los medios diagnósticos disponibles (Guevara y Pardo, 2010).

López-Pousa (2002) refiere que el diagnóstico de la EA se realiza por la exclusión de otras causas de demencia. Otros, en cambio consideran el diagnóstico por inclusión (Moreira y Oliveira, 2005).

Estos autores fundamentan su idea, basándose en el alto rigor de las baterías de tests neuropsicológicos y de las tecnologías de neuroimagen en la gran precisión del diagnóstico de la EA, ya que casi el 90%, se corrobora posteriormente, con los exámenes neuropatológicos *post mortem*. Este examen permite identificar las placas seniles, los ovillos neurofibrilares intraneuronales, la pérdida neuronal selectiva (principalmente en las regiones de la corteza frontal y del hipocampo) y la atrofia cerebral (predominantemente a nivel parieto-temporal) que constituyen las principales alteraciones neuropatológicas.

Así, considerando que el diagnóstico definitivo solamente es posible después de una biopsia o mediante estudios *post mortem*, el diagnóstico clínico de EA

generalmente se considera “posible” o “probable”. Ante la ausencia del estudio histológico se considera un diagnóstico probable (McKhann, et al., 1984).

Se han desarrollado dos tipos de criterios diagnósticos: los criterios del DSM-IV-TR (tabla 1) y los del National Institute of Neurological Disorders and Stroke Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRA) (tabla 2).

Según los criterios del DSM-VI-TR (tabla 1), el diagnóstico de DTA se fundamenta en la existencia de alteraciones de la memoria asociadas a otras perturbaciones cognitivas de evolución progresiva y que conducen a una pérdida de autonomía del paciente. Este diagnóstico implica la necesidad de eliminación de otras causas que puedan ser el origen de cualquier alteración cognitiva. El proceso de diagnóstico se basa esencialmente en datos clínicos y se basa en las alteraciones cognitivas, ya que los síntomas conductuales y los signos neurológicos no siempre existen y suelen ser tardíos.

En los últimos años se han producido importantes avances en la comprensión de la EA, tales como la observación de varios espectros clínicos más allá del amnésico y mayor capacidad para detectar in vivo los procesos fisiopatológicos de la enfermedad (Jack, et al., 2011).

Estudios neuropatológicos han verificado que las alteraciones patológicas que se encuentran en la EA pueden estar presentes en individuos asintomáticos (Price, et al., 2009) y el uso de biomarcadores realizados en los últimos años mostraron que el proceso fisiopatológico de la EA puede ser identificado en individuos asintomáticos y en pacientes con demencia instalada (Forlenza, Diniz, y Gattaz, 2010).

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Demencia Tipo Alzheimer. DSM-IV-TR (APA, 2000)

-
1. Aparición de déficit cognitivos múltiples que se manifiestan simultáneamente por:
 - 1) Una alteración de la memoria (disminución de la capacidad para aprender nuevas informaciones o recordar informaciones anteriormente aprendidas);
 - 2) Una (o varias) de las siguientes perturbaciones cognitivas:
 - a) Afasia
 - b) Apraxia
 - c) Agnosia
 - d) funciones ejecutivas (planificación, razonamiento, pensamiento abstracto, etc.)

 2. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 están en el origen de una alteración significativa del funcionamiento social o profesional y representa un declive significativo en relación al nivel de funcionamiento anterior.

 3. La evolución se caracteriza por un inicio progresivo y un declive cognitivo continuo.

 4. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 no son debidos a:
 - 1) otras afectaciones del sistema nervioso central que pueden llevar a déficit progresivos de memoria y del funcionamiento cognitivo (ej. Enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia, tumor cerebral);
 - 2) afectaciones generales que pueden conducir a demencia (ej. Hipotiroidismo, carencia de vitamina B12 o folatos, neurosífilis, infección por HIV;
 - 3) afectaciones causadas por una sustancia.

 5. Los déficits no aparecen de forma exclusiva en el curso de la evolución de una confusión mental.

 6. La perturbación no puede ser explicada por una alteración del Eje I (ej. Perturbación depresiva grave, esquizofrenia).
-

Con inicio precoz: cuando la edad de inicio es inferior o igual a 65 años

- 290.11 con confusión mental: cuando la confusión mental se añade a una demencia;
- 290.12 con ideación delirante: cuando son el síntoma predominante;
- 290.13 con humor depresivo: cuando es la principal característica. No se hace un diagnóstico separado de las perturbaciones del humor debido a una situación clínica general;
- 290.10 no complicada: cuando ninguno de los elementos precedentes es predominante al cuadro clínico.
-

Con inicio tardío: cuando la edad de inicio es superior a 65 años

- 290.11 con confusión mental: cuando la confusión mental se añade a una demencia;
- 290.12 con ideación delirante: cuando son el síntoma predominante;
- 290.13 con humor depresivo: cuando es la principal característica. No se hace un diagnóstico separado de las perturbaciones del humor debido a una situación clínica general;
- 290.10 no complicada: cuando ninguno de los elementos precedentes es predominante al cuadro clínico.
-

Tabla 2. Criterios NINCDS-ADRDA diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (McKhann, et al., 1984)

1. Los criterios de diagnóstico EA probable son:

- a. Síndrome demencial evocada por los datos clínicos, objetivados por una escala MMS o similar y confirmado por test neuropsicológicos;
- b. presencia de déficit relacionados por lo menos con dos funciones cognitivas;
- c. agravamiento progresivo de las perturbaciones cognitivas;
- d. ausencia de perturbaciones de la vigilancia;
- e. inicio entre los 40 y 90 años de edad;
- f. ausencia de enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar perturbaciones cognitivas progresivas.

2. El diagnóstico de EA probable se basa en:

- a. deterioro progresivo del lenguaje (afasia), de las realizaciones gestuales (apraxia) o de la percepción (agnosia);
- b. disminución de las actividades cotidianas y apareamiento de perturbaciones del comportamiento;
- c. antecedentes familiares de perturbaciones similares;
- d. los resultados de los exámenes complementarios: ausencia de anomalía en el LCR interpretados por los métodos habituales; EEG normal; señales de atrofia cerebral que se revelan progresiva cuando se repiten los exámenes.

3. Otras señales clínicas compatibles con el diagnóstico de EA, una vez eliminadas otras causas de demencia:

- a. existencia de niveles de evolución de la progresión de la enfermedad;
- b. síntomas asociados: depresión, insomnio, incontinencia, delirium, ilusiones, alucinaciones, reacciones de catástrofe (verbales, emocionales o físicas), perturbaciones sexuales, pérdida de peso;
- c. presencia en algunos enfermos, sobretudo en estadio avanzado, de otras señales neurológicas: rigidez, mioclonías, perturbaciones de la marcha, crisis de epilepsia.

4. Síntomas que conducen a un diagnóstico de EA improbable:

- a. inicio súbito;
- b. déficits neurológicos focales, como hemiparesia, de sensibilidad, del campo visual, descoordinación en una fase precoz de la enfermedad;
- c. crisis de epilepsia o perturbaciones de la marcha en el inicio de la enfermedad.

5. Se puede establecer un diagnóstico de posible EA:

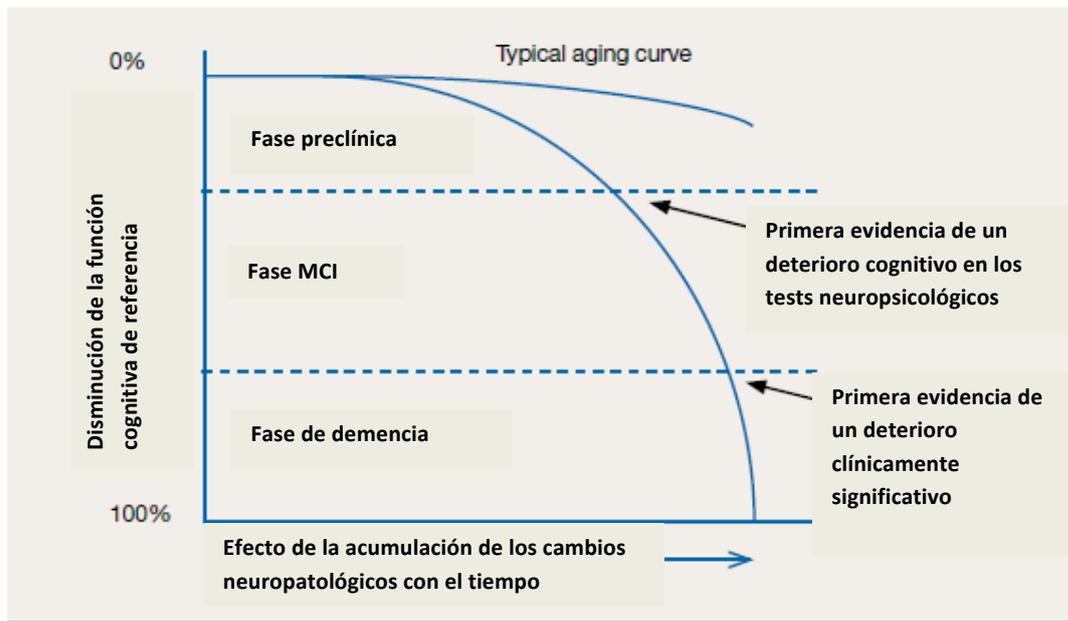
- a. ante una síndrome demencial, en la ausencia de otras afectaciones sistémicas, neurológicas o psiquiátricas que puedan explicar los síntomas y en la presencia de variaciones en la forma de aparición, en los síntomas iniciales y en la evolución;
- b. en presencia de otra afección sistémica o cerebral susceptible de causar demencia, pero no se considera una causa de la enfermedad;
- c. ante un déficit cognitivo limitado a una única función, de evolución progresiva y grave, en ausencia de otra causa identificable.

6. El diagnóstico de EA se aplica solamente cuando se encuentran asociados:

- a. los criterios de EA probable
 - b. las señales histopatológicas obtenidas mediante biopsia o autopsia.
-

Los biomarcadores para la EA disponibles en la actualidad permiten la detección del péptido β - amiloide (β A-42) y de la proteína tau, que presentan correlación con la patología de la misma (Forlenza, et al., 2010). Los cambios en el péptido β A-42 sea esta la disminución de su concentración en el líquido cefalorraquídeo o la identificación de depósitos de ese péptido en los tejidos cerebrales, a través de los nuevos métodos de neuroimagen molecular por la tomografía por emisión de positrones (PET), aunque pueden ocurrir en otras enfermedades, son más específicos y se muestran de una forma más precoz (hasta 10 años antes de la aparición de los primeros síntomas) que las elevaciones en la proteína tau o tau fosforilada. Estos cambios en la proteína tau, así como la atrofia del hipocampo observada en la resonancia magnética (RM) y el hipometabolismo de glucosa por el método de la FDG-PET (Fluorodeoxyglucose on PET) parecen estar relacionados con el daño neuronal. Los cambios en los marcadores de daño neuronal ocurren pocos años antes del inicio de los síntomas clínicos (Jack, et al., 2011). La ocurrencia de cambios en los marcadores amiloides y el daño neuronal tienen una buena correlación con la EA y aumenta la probabilidad de certeza diagnóstica, todavía, su uso de rutina aún no es indicado por la falta de estandarización entre los laboratorios y de puntos de corte bien definidos, allá de difícil disponibilidad, y su uso actual se debe limitar a situaciones de investigación (Jack, et al., 2011).

En los criterios anteriores, la EA solo era diagnosticada cuando existía demencia mientras que en la nueva propuesta la EA puede ser diagnosticada en tres fases o etapas: EA pre-clínica, deterioro cognitivo leve (DCL) debido a la EA y a la demencia, siendo que el diagnóstico de la fase pre-clínica debe ser restricto a la investigación (gráfica 1).



Gráfica 1. Fases de diagnóstico en la EA. (Tomada de Sperling, 2011)

En 2007, Dubois y colaboradores han propuesto criterios para el diagnóstico clínico de la EA con el objetivo de investigación, utilizando métodos complementarios de diagnóstico: RM, PET o biomarcadores líquido cefalorraquídeo (β A-42 y tau), en la búsqueda de una mayor especificidad y diagnóstico más precoz (Dubois, et al., 2007). Estos autores sugieren una nueva definición de la enfermedad, que no la limita solo a la fase de demencia, sino que intenta detectarla en fases pre-clínicas, basándose en la presencia de cambios en los exámenes de RM, PET y biomarcadores que podrían indicar los cambios fisiopatológicos de la EA en pacientes asintomáticos (Dubois, et al., 2010).

El Grupo de Trabajo del *National Institute on Aging* (NIA) y *Alzheimer's Association* (AA), durante reuniones en 2009, han elaborado nuevas recomendaciones para el diagnóstico clínico de la EA, siendo las mismas presentadas en la *Internacional Conference on Alzheimer's Disease* en 2010 y quedando disponibles para sugerencias en el verano de aquel año y después revisadas y publicadas (Jack, et al., 2011; Albert, et al., 2011; Sperling, et al., 2011).

Las recomendaciones para el diagnóstico de la EA que se exponen a

continuación, son basadas en los avances logrados en los últimos años y anteriormente descritas.

Los criterios para el diagnóstico de demencia del DSM-IV requieren el deterioro de la memoria, sin embargo, diversas enfermedades que cursan con deterioro cognitivo y pérdida funcional, como la demencia frontotemporal, demencia vascular y demencia con cuerpos de Lewy pueden no presentar deterioro de la memoria en fases iniciales (The Lund and Manchester Groups, 1994; McKeith, et al., 2005), de ahí la necesidad de una revisión de los criterios a fin de excluir estas formas de demencia.

Propuestas para utilizar el deterioro en dos o más dominios cognitivos independientes de la memoria han sido realizadas por otros autores (Cummings y Benson, 1992; Mesulam, 2000). En la reunión del Grupo de Trabajo del NIA y AA fueron propuestos nuevos criterios para la demencia que, debido a no exigencia del deterioro de memoria, permiten su aplicación en otras.

En la tabla 3 presentamos los criterios propuestos en la reunión del Grupo de Trabajo del NIA y AA.

Tabla 3. Criterios propuestos en la reunión del Grupo de Trabajo del NIA y AA (2011).

<p>1. Demencia de la enfermedad de Alzheimer probable (McKhann, et al., 2011). Cumple criterios para demencia y tiene además las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Inicio insidioso (meses o años). b. Historia clara u observación de deterioro cognitivo. c. Déficits cognitivos iniciales y más prominentes en una de las siguientes categorías: <ul style="list-style-type: none"> • Presentación amnésica (debe existir otra área afectada). • Presentación no-amnésica (debe existir otra área afectada). • Lenguaje (recuerdos de palabras). • Visó-espacial (cognición espacial, agnosia para los objetos o caras, simultaneoagnosia, y alexia). • Funciones ejecutivas (alteración del raciocinio, juicio y solución de problemas). d. Tomografía o, preferencialmente, resonancia magnética del cráneo debe ser realizada para descartar otras posibilidades diagnósticas o comorbilidades, en particular la enfermedad cerebrovascular. e. El diagnóstico de demencia de la EA probable no debe ser aplicado cuando existe: <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de enfermedad cerebrovascular importante definida por la historia del ACV temporalmente relacionada al inicio o empeora del deterioro cognitivo; o • la presencia de infartos múltiples o extensos; o • lesiones acentuadas en la sustancia blanca evidenciadas por exámenes de neuroimagen; o • Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy (alucinaciones visuales, parkinsonismo y fluctuación cognitiva); o • Características prominentes de la variante del comportamiento de la demencia frontotemporal (hiperoralidad, hipersexualidad, perseverancia); o • Características prominentes de afasia progresiva primaria que se manifiestan como una variante semántica (también llamada demencia semántica, con un discurso fluido, anomia y dificultades de memoria semántica) o como la variante no-fluente, con agramatismo importante; o • La evidencia de otra enfermedad concomitante y activa, neurológica o no-neurológica, o el uso de medicación que puede tener un efecto sustancial sobre la cognición. <p>Los siguientes elementos, cuando presentes, aumentan el grado de confiabilidad del diagnóstico clínico de demencia de EA probable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de deterioro cognitivo progresivo, verificado en evaluaciones sucesivas; • Comprobación de la presencia de mutación genética causante de la EA (genes de la APP y presenilinas 1 y 2); • Positividad de los biomarcadores que reflejan el proceso patogénico de la EA (marcadores moleculares a través de PET o líquido cefalorraquídeo; o neuroimagen estructural y funcional). <p>La ocurrencia de este elemento confirma la existencia de un mecanismo degenerativo, aunque no sea específico de la EA.</p>	<p>2. Demencia de la enfermedad de Alzheimer posible. El diagnóstico de la demencia de la EA posible debe ser realizado cuando el paciente cumple los criterios de diagnósticos clínicos para demencia de la EA, pero presenta alguna de las siguientes circunstancias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Curso atípico: inicio abrupto y/o padrón evolutivo distinto de aquel observado normalmente, es decir lentamente progresivo. 2.2. Presentación mixta: tiene evidencia de otras etiologías como se detalla en el punto 4 de los criterios de demencia de la EA probable (enfermedad cerebrovascular concomitante; características de demencia con cuerpos de Lewy; otra enfermedad neurológica o una comorbilidad no-neurológica o utilización de medicación que pueden tener un efecto sustancial sobre la cognición). 2.3. Detalles de historia insuficientes sobre instalación y evolución de la enfermedad.
<p>3. Demencia de la enfermedad de Alzheimer definida. Cumple los criterios clínicos y cognitivos para la demencia de la EA y el examen neuropatológico demuestra la presencia de la patología de la EA según los criterios del NIA y del <i>Reagan Institute Working Group</i>. (Hyman & Trojanowski, 1997).</p>	

Los nuevos criterios de EA difieren de los criterios de 1984 (McKhann, et al., 1984) en dos aspectos importantes: expansión de la EA en tres fases, solo una de las fases es caracterizada por demencia. Y la incorporación de los biomarcadores para

proporcionar información con respecto a los cambios fisiopatológicos subyacentes al estado de la enfermedad (tabla 4).

Tabla 4. Comparación de los criterios diagnóstico de McKhann, et al. (1984) y Jack, et al. (2011).

Criterios de 1984	Criterios de 2011
La EA es un diagnóstico clínico.	La EA permanece un diagnóstico clínico pero los biomarcadores sirven para mejorar la exactitud del diagnóstico de la enfermedad.
Existe apenas 1 fase de demencia de la EA.	La EA se expande en 3 fases: una fase preclínica, asintomática; fase pre-demencia, sintomática; y una fase de demencia.
Sería esperado que un paciente que cumple los criterios clínicos para la EA tuviese la patología de EA como la etiología subyacente en la autopsia cerebral.	Actualmente, los biomarcadores son propuestos apenas como herramientas de investigación y no está previsto que sean aplicados en el contexto clínico. Sin embargo, con el tiempo los clínicos serán capaces de hacer la diagnosis de la EA en las 3 fases, a medida que las pruebas de biomarcadores se tornan estandarizadas y suficientemente fiables para que sean aplicadas con exactitud en entornos clínicos.
Se presta poca consideración a los cambios neuropatológicos específicos subyacentes al proceso de la enfermedad.	Los biomarcadores proporcionan información en lo que respecta los cambios patofisiológicos subyacentes al estado de la enfermedad.
Se presta poca consideración a la idea que los cambios patológicos ocurren durante muchos años.	Inherente en hacer la división de la EA en 3 fases está el concepto que la EA se desarrolla lentamente durante muchos años y que tiene una fase prodrómica que es clínicamente silenciosa.

Los biomarcadores incorporados en los nuevos criterios son divididos en dos categorías: biomarcadores de acumulación A β y de degeneración neuronal o daño (tabla 5).

Tabla 5. Biomarcadores incorporados en los criterios diagnósticos de EA por Jack, et al. (2011) y McKhann, et al. (2011).

Categoría	Biomarcadores
Biomarcadores de acumulación de Aβ	<ul style="list-style-type: none"> En el trazado de la imagen PET la retención del amiloide es anormal. Bajo CSF Aβ42.
Biomarcadores de degeneración neuronal o lesión	<ul style="list-style-type: none"> Elevado tau CSF (total y tau fosforilado). Disminución de la fluorodesoxiglucosa captada en el PET.

La inclusión de biomarcadores en el diagnóstico fue recomendada por ahora sólo en investigación clínica. Existe la necesidad de realizarse nuevos estudios para

validar los criterios de DCL asociado a los biomarcadores, así como los criterios de la fase pre-sintomática de la EA. Sin embargo, pueden ser utilizados como instrumentos opcionales, cuando considerados adecuados por el clínico.

2.5. Características Clínicas Neuropsicológicas.

Los síntomas cognitivos y conductuales, generan una alteración funcional que se traduce en las dificultades del paciente para realizar las actividades de vida diaria (AVD).

La mayoría de los pacientes afectados siguen un patrón evolutivo típico con una pérdida insidiosa de la memoria episódica para hechos recientes como primer síntoma. La MLP se mantiene hasta estadios avanzados.

Posteriormente aparece un déficit cada vez más marcado en otras áreas cognitivas como, orientación espacial, lenguaje, praxias, gnosias o función ejecutiva.

Todo esto genera dificultades para orientarse en lugares familiares, dificultades para leer y escribir, problemas en el manejo del dinero o con los instrumentos cotidianos como el teléfono o la lavadora, así como para reconocer caras familiares, etc.

En la esfera conductual el síntoma más frecuente es la apatía, pudiendo también aparecer en fases más avanzadas alucinaciones visuales o auditivas e ideas delirantes.

Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD) ocurren hasta el 80% de los pacientes con EA y representan una de las razones más comunes para la institucionalización temprana. Este estudio de Cumbo y Ligori (2014) sugiere que los fármacos específicos para la EA, en particular la memantina y rivastigmina, pueden ser eficaces en la mejora de los SCPD en pacientes con EA leve a moderada, sin grandes efectos secundarios.

El objetivo de este estudio de Perri y colaboradores (2014) fue investigar los correlatos neuropsicológicos de los síntomas conductuales y psicológicos de la

demencia (SCPD) en pacientes afectados por varias formas de demencia, es decir, enfermedad de Alzheimer (EA), variante frontal de la demencia frontotemporal (vfDFT), demencia de cuerpos de Lewy (DCL), y demencia vascular isquémica subcortical (DVIS). Los SCPD estaban presentes en 99% de los pacientes. Fueron predichas euforia y desinhibición a través del diagnóstico de vfDFT. Las alucinaciones se correlacionaron con la gravedad de los déficits visoespaciales en toda la muestra de pacientes y han sido previstas por el diagnóstico de la DCL. La apatía, que fue encontrada en todos los grupos con demencia, se correlacionó con funciones ejecutivas y fue predicha tanto por la reducción en el conjunto de aptitudes como por un diagnóstico vfDFT. Los resultados confirman la alta incidencia de SCPD en las etapas leves a moderadas de la demencia y muestran que la mayoría de los SCPD se distribuyen por igual entre los grupos de demencia. La mayoría de los síntomas cognitivos y conductuales son dimensiones independientes de los síndromes de la demencia.

Estudios recientes han sugerido que la depresión puede ser un factor agravante en la EA. Este estudio compara los síntomas depresivos y el volumen de materia gris entre los pacientes con EA que padecen de depresión y los pacientes apenas con demencia. Los pacientes y el grupo de controles sanos fueron evaluados utilizando el CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) y la Escala de Depresión Geriátrica (GDS). Los pacientes con EA que padecen de depresión en comparación con los pacientes apenas con demencia presentaron una disminución de la memoria inmediata en una lista de palabras y de la praxis de construcción. En comparación con los pacientes con demencia, los pacientes con EA que padecen de depresión mostraron una disminución del volumen de materia gris en el giro temporal inferior izquierdo. Estos resultados sugieren que los síntomas depresivos pueden estar asociados con los cambios de volumen del lóbulo frontal y temporal en los pacientes con EA (Son, Han, Min, y Kee, 2013).

Las repercusiones en las AVD también se ven afectadas progresivamente: disminución de las actividades laborales y sociales; dificultad en el manejo de objetos domésticos, dinero, en la cocina o el cuidado del hogar; dificultad en las actividades de higiene, vestir, alimentación o control de esfínteres.

Estas características clínicas corresponden con la forma más frecuente de la EA.

La EA puede ser una enfermedad muy heterogénea tanto en edades de presentación, como en velocidad de progresión, pero también en los síntomas que aparecen en su inicio.

Se han descrito casos de EA con una clara afectación de áreas cerebrales de localización anterior (frontal), caracterizada por alteraciones conductuales muy llamativas y casos con un inicio de localización posterior (occipital), caracterizados principalmente por alteraciones visuo-espaciales (Renner, et al, 2004).

En la EA típica, el síndrome de demencia se caracteriza por una amnesia prominente con un déficit adicional en el lenguaje, conocimiento semántico, razonamiento abstracto, funciones ejecutivas, atención y capacidad visuo-espacial (Salmon y Bondi 1999).

En la EA hay un comprometimiento distinto de las estructuras límbicas y de las áreas corticales asociativas, con una evidente atrofia de estas estructuras en el examen macroscópico.

Por otra parte, las cortezas motoras, somato-sensorial y visuales primarias se presentan usualmente preservadas. Hay evidencias crecientes de que el proceso patológico en la EA comienza en el nivel de las estructuras ífero-mesiales del lóbulo temporal, más concretamente en el hipocampo y corteza entorrinal, lo que explica que el déficit de memoria es la alteración más importante y por lo general el primer síntoma de la enfermedad (Hof, et al., 1992).

El examen microscópico en la EA revela pérdida neuronal, degeneración sináptica, además de lesiones más características que son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. La distribución topográfica de las placas seniles en la EA ocurre

preferiblemente en las cortezas asociativas temporal y parietal, siendo encontrados en menor número en el hipocampo y en la corteza entorrinal. Los ovillos neurofibrilares se encuentran al nivel de las estructuras límbicas, como el hipocampo y la corteza entorrinal, además del polo temporal y de las áreas corticales asociativas.

Estudios han demostrado que los ovillos neurofibrilares y la pérdida sináptica son los parámetros neuropatológicos que mejor se correlacionan con la gravedad de la demencia (Arriagada, Growdon, Hedley-Whyte, y Hyman, 1992). Se ha sugerido que el patrón de distribución de los ovillos neurofibrilares en las áreas neocorticales presenta una buena correlación con el perfil de las alteraciones cognitivas observadas en los pacientes con EA (Caramelli, et al., 1998).

Los primeros indicios de la existencia de perfiles cognitivos no homogéneos en la DTA derivan de las observaciones de casos aislados (Crystal, Houropian, Katzman, y Jotkowitz, 1982). Por ejemplo, Crystal y colegas (1982) relatan un caso de un paciente con la enfermedad de Alzheimer confirmado por la autopsia y cuyo perfil de deterioro cognitivo se caracterizaba por la afectación predominante de las habilidades viso-espaciales.

La diversidad de manifestaciones clínicas pueden ser debidas a múltiples razones (Ritchie y Touchon, 1992): (a) manifestaciones distintas, de acuerdo con las etapas de la evolución de la enfermedad, (b) diversidad en la distribución de las alteraciones neuropatológicas, (c) diferencias interindividuales de la organización funcional del cerebro para la cognición o estrategias de adaptación o (d) exacerbación de una diversidad de perfiles cognitivos que ya están presentes en los ancianos.

Observaron Neary y colaboradores (1986) que solo 25 (60%) de los 42 pacientes con DTA manifestaban déficits más o menos similares de las cuatro funciones cognitivas examinadas. 9 pacientes (21%) presentaban habilidades lingüísticas mucho más comprometidas que los demás. 8 pacientes (19%) tenían un perfil casi inverso, con habilidades de la praxis y gnosia más afectadas que las lingüísticas y mnésicas. Utilizando también un protocolo neuropsicológico poco sofisticado, Neary y colegas

(1986) solo constataran la presencia de un síndrome afásico-aprático-agnóstico en 11 (61%) entre 18 pacientes con DTA. En 3 pacientes (17%) los disturbios mnésicos predominaron marcadamente, mientras que los disturbios lingüísticos y viso-constructivos eran muy leves. En otros 2 pacientes predominaban las perturbaciones viso-constructivas mientras que las perturbaciones lingüísticas eran discretas. En los últimos 2 pacientes (11%) prevalecieron los disturbios mnésicos.

Estas alteraciones se van instaurando de manera progresiva, iniciándose usualmente con el deterioro de la memoria a corto plazo, desorientación en el tiempo y espacio, incapacidad de concentración, y dificultades para encontrar la palabra precisa para nombrar objetos, situaciones, personas o emociones, a lo que se añade un estado de fatiga mental generalizada. Todo ello, como consecuencia del deterioro progresivo de la corteza entorrinal (Tamaroff y Allegri, 1995).

En la etapa intermedia de la enfermedad se presentan alteraciones de la memoria verbal, visual, semántica y la memoria episódica. Aparece la dispraxia, agnosia y disfunciones del lenguaje. La persona pierde la espontaneidad expresiva, su vocabulario se reduce, tiene problemas al nombrar objetos y personas (anomia), manifiesta perseverancias motoras, parafasias semánticas, dislalias y jergofasia. El habla del paciente se ve gravemente comprometida, tiene problemas en la organización sintáctica y semántica, lo que deriva en agramatismo, puede expresar frases estereotipadas y exclamaciones sin sentido en el contexto del diálogo (Fisher, et al., 1997).

Los pacientes se desempeñan mal en tareas que requieren nominación, fluencia verbal, uso adecuado de frases y vocabulario. Síntomas correlativos a la afasia semántica y a la afasia dinámica. Por lo tanto es probable que el deterioro mnésico se ligue a las afasias, debido a que la representación mental de las palabras, objetos y organización del significado están comprometidas por la alteración de la integración de la información y de la organización secuencial de la acción (Vendrell, 2006).

Las apraxias son frecuentes en la demencia tipo Alzheimer. Estos pacientes presentan apraxia del vestido, apraxia ideomotora y apraxia constructiva (Robles, 2006).

La incapacidad de integrar la información, es concomitante a la falta de síntesis simultánea de la información, proceso que es dependiente de la integridad funcional de las aéreas 39 y 40 de Brodmann. Los pacientes con demencia tipo Alzheimer, presentan varios síntomas típicos de esas lesiones: agnosia espacial, asomatognosia. La agnosia espacial se refiere a la imposibilidad de la persona de orientarse en el espacio, evocar un trayecto y localizar lugares. La asomatognosia o agnosia corporal, hace referencia a la alteración de la percepción de la imagen corporal. Tanto las agnosias como las apraxias en esta enfermedad están íntimamente relacionadas (Yesavage, Brooks, Taylor, y Tinklenberg, 1995).

La alteración cognitiva en la DTA sigue una evolución acorde con la progresión en las lesiones cerebrales; es por ello que los estudios neuropsicológicos en esta enfermedad requieren tanto de la comprensión de la patología fisiológica como del conocimiento de su manifestación clínica.

El estudio neuropsicológico sistematizado debe incluir todas las áreas, se evaluará fundamentalmente el nivel de conciencia y atención, la orientación, el estado de ánimo y la motivación, la lenguaje, la memoria, la función práxica, las gnosias, la función viso-espacial y la viso-constructiva, el cálculo, el razonamiento abstracto y el juicio crítico.

CAPÍTULO 3. MEMORIA Y DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

3. MEMORIA Y DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

La habilidad de los humanos para aprender de experiencias pasadas ha implicado una gran cantidad de estudios, y en las últimas décadas han aumentado los estudios sobre el conocimiento de los diferentes tipos de aprendizaje, de los procesos subyacentes a ellos y de sus bases neuronales (Junqué y Barroso, 2009; Klostermann, Kane, y Shimamura, 2008; Nobili, et al., 2009; Schott, et al., 2004; Squire y Bayley, 2007). Desde el ámbito de los estudios de aprendizaje y memoria en pacientes con patología neurológica como la amnesia y enfermedades neurodegenerativas como la DTA, se ha ido creando un modelo de memoria conceptualizado por dos grandes sistemas en función del papel que ejerce la región temporal medial de la corteza cerebral y en especial el hipocampo. Uno de los sistemas, el declarativo, sería dependiente del hipocampo y vulnerable a su daño, y otro, el no declarativo, independiente de él (Squire, 2007, 2009).

Según el modelo propuesto por Squire (2007) la memoria episódica y semántica componen la memoria declarativa, la cual es flexible, dado que la información puede ser accesible a través de diferentes tareas e implica el recuerdo consciente de hechos y sucesos. Mediante estudios de neuroimagen con tomografía por emisión de positrones (Cabeza, Ciaramelli, Olson, y Moscovitch, 2008; Junqué y Barroso, 2009), se han estudiado las activaciones del flujo sanguíneo cerebral en el aprendizaje explícito de tareas nuevas como la identificación de imágenes visuales, demostrándose que en la corteza temporomedial la activación es mayor durante dicho aprendizaje, aunque también ocurre activación en áreas parietales (Cabeza, et al., 2008; Shimamura, 2010). Las estructuras del lóbulo temporal medial (hipocampo, córtex entorrinal, córtex perirrinal y córtex parahipocámpico), el tálamo medial y el córtex frontal ventromedial, componen básicamente el sustrato para la formación de los procesos cognitivos implicados en la memoria declarativa o explícita (Junqué y Barroso, 2009; Schott, et al., 2004; Squire, 2007; 2009).

Según el modelo de Squire (2007, 2009), el otro subsistema sería la memoria no declarativa, compuesta por un conjunto de componentes (priming, aprendizaje de destrezas y hábitos, condicionamiento clásico simple y aprendizaje no asociativo). Dichos componentes comparten su carácter implícito de acceso aunque dependen de diferentes zonas cerebrales (Junqué y Barroso, 2009).

Partiendo de la división típica realizada entre priming perceptivo y priming semántico (Henson, et al., 2003), se han realizado experimentos para evaluar las áreas corticales implicadas en ellos. En general, los hallazgos con resonancia magnética funcional han implicado al córtex posterior occipitotemporal (extraestriado) en diferentes pruebas que miden el priming perceptivo como completar fragmentos y raíces de palabras o identificar fragmentos de dibujos (Schendan y Stern, 2008; Schott, et al., 2004).

Por el contrario, en tareas de priming conceptual que implican decisiones abstractas o concretas sobre palabras, decisiones sobre palabras e imágenes de objetos animados o inanimados, y la generación de palabras semánticamente asociadas, se han relacionado con cambios en el flujo sanguíneo de zonas del córtex prefrontal izquierdo (Schendan y Stern, 2008).

Greene, Hodges y Baddeley (1995) señalan que en la DTA la memoria autobiográfica se mantiene relativamente preservada y que la alteración del lóbulo medial temporal afecta a la memoria reciente con cierta preservación de la memoria remota. Apuntan que esto ha sido demostrado con tareas de evocación de eventos cotidianos utilizando palabras claves, donde se evidencia un gradiente temporal donde los pacientes tienden a recordar mejor eventos del pasado en comparación con ancianos controles.

Por su relevancia para comprender las diferencias en el funcionamiento cognitivo en el envejecimiento normal y patológico, se procederá a continuación a la descripción de diversos estudios sobre los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación en sus modalidades de recuerdo libre, reconocimiento y recuerdo con

claves que han sido efectuados en adultos mayores sin demencia (Perez del Tio, Chaminade, Sellers, y Bustos, 2003; Dixon, et al., 2004) y en pacientes con DTA para estudiar la memoria episódica y semántica.

En esta línea de estudios es frecuente la aplicación de pruebas de fluidez verbal semántica, las pruebas de denominación por confrontación visual, de definición conceptual de categorías, listas de palabras y reconocimiento de atributos, entre otros (Peraita y Sanchez, 1998; Galeote y Peraita, 1999).

Dixon y colegas (2004) por ejemplo han estudiado los cambios de la memoria episódica asociados al envejecimiento, comparando los rendimientos de tareas de listas de palabras, evocación con claves, reconocimiento y tareas de memoria de retención, evocación inmediata y retardada de historias. Sus hallazgos muestran que los adultos mayores presentan un deterioro modesto y gradual de su memoria episódica asociado a la edad y que existe un beneficio potencial del uso de estrategias cognitivas basadas en su memoria semántica y el uso de otras mnemotécnicas.

Asociado al estudio de los temas de memoria y envejecimiento son también relevantes los estudios sobre el deterioro cognitivo leve; el uso de estrategias cognitivas compensatorias del déficit; el papel de la reserva cognitiva según nivel educativo, coeficiente intelectual, ocupación y nivel de actividad intelectual, social y física; y el fenómeno de pérdida de volumen cerebral en los ancianos con declives de riesgo sanguíneo y metabólicos que son compensados por una reorganización funcional de las zonas de activación cerebral según las tareas (Scarmeas, et al., 2003).

En cuanto a los rendimientos neuropsicológicos en la DTA, se ha evidenciado un deterioro diferencial según las estructuras inicialmente afectadas en las variantes de inicio temprano o tardío de la enfermedad; donde la variante de inicio temprano (antes de los 65 años) se asocia a un deterioro mayor fronto-parietal del hemisferio derecho y la variante de inicio tardío (después de los 65 años) se asocia a un deterioro inicial del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo (Suribhatla, et al., 2004).

Se ha demostrado que bajo rendimientos en memoria se correlaciona preferentemente con una menor actividad en la corteza prefrontal dorsomedial y cíngula posterior en pacientes con EA en un estadio muy temprano. En pacientes con DTA leve, las alteraciones en la memoria verbal se correlacionan con una disminución de la actividad del hipocampo anterior izquierdo. Estos resultados demuestran el papel central de la red cíngula medial-frontal posterior en el procesamiento controlado de la memoria episódica en los estadios iniciales de la EA (Bastin, et al., 2011).

La EA es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad y que se encuentra asociado a la pérdida progresiva de memoria, demencia severa, y a marcadores neuropatológicos característicos, tales como deposición de los péptidos β -amiloide ($A\beta$) en placas seniles y acumulación de proteínas tau hiperfosforilada en los ovillos neurofibrilares. Las pruebas recientes obtenidas a través de modelos de ratones transgénicos sugieren que los oligómeros $A\beta$ no fibrilares solubles pueden ocasionar el fallo sináptico en el inicio de la EA. Los cambios relacionados con la edad en los oligómeros $A\beta$ y en los niveles de fosforilación de tau se correlacionan con la disminución de la memoria de reconocimiento espacial y de objetos (Ardiles, et al., 2012).

El síntoma clínico principal de la EA en una fase temprana, es el deterioro de la memoria episódica. Recientes estudios de imagen funcional indican que el sistema funcional mnésico está formado por un conjunto de redes distribuidas, que incluyen tanto el sistema del lóbulo temporal medial (LTM) como otras regiones corticales como la corteza posteromedial, incluyendo el precuneus y cíngula posterior. Se cree que estas regiones desempeñan un papel clave tanto en la codificación como en la recuperación de la memoria, y están fuertemente conectados funcionalmente al LTM (Sperling, et al., 2010).

Sperling y colegas (2010) han encontrado evidencias de alteraciones funcionales en estas redes de memoria en individuos mayores cognitivamente intactos

con patología amiloide oculta, detectada por imágenes PET amiloide. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el proceso patofisiológico de la EA ejerce un efecto nocivo específico en estos circuitos de memoria, incluso antes de la aparición de manifestaciones clínicas.

Para la memoria, el hipometabolismo en regiones similares de los lóbulos parietales y temporales se asoció significativamente al menor desempeño en el grupo con DCL. Sin embargo, para el grupo de EA, el desempeño de la memoria se asoció significativamente con el metabolismo en las áreas frontal y orbitofrontal, lo que sugiere la posibilidad de una actividad metabólica compensatoria en estas áreas. En general, en este estudio la importancia de las asociaciones entre el metabolismo cerebral y la cognición sugieren la importancia de las regiones parietal y temporal en la memoria y en la función ejecutiva en los estadios iniciales de la enfermedad, con una mayor importancia de las regiones frontal para la memoria a medida que aumenta el deterioro (Habeck, et al., 2012).

Los déficits de la memoria autobiográfica (MA) se encuentran entre las principales quejas de los pacientes con EA, incluso en etapas iniciales o preclínicas. Sin embargo, poco se sabe sobre la asociación entre las alteraciones cerebrales y la MA en la EA.

La pérdida de aspectos episódicos pero no semánticos de MA está asociado a los cambios morfológicos del hipocampo, incluyendo principalmente el hemisferio izquierdo (Thomann, et al., 2012).

En este estudio de Weis y colaboradores, en ambos los grupos (EA y de control sano), el éxito del desempeño de la codificación de la memoria se correlacionó significativamente con la activación de la corteza frontal derecha. Además, en los controles sanos, había una correlación significativa entre el desempeño de la memoria y la activación del lóbulo temporal izquierdo medial y lateral. En contraste, en pacientes con EA, el aumento del desempeño de la memoria acompaña el aumento de la activación del hipocampo y la red bilateral del cerebro, incluyendo las cortezas

frontal y temporal. Estos datos muestran que en el envejecimiento saludable y en la EA, se emplean mecanismos compensatorios comunes y distintos para mantener un determinado nivel de desempeño de la memoria (Weis, et al., 2011).

Tanto en el envejecimiento saludable como en pacientes con EA, parece ser necesario un aumento del nivel de los procesos de supervisión y de control mediados por el lóbulo frontal (derecho) de manera a que se mantenga un cierto nivel de desempeño de la memoria. Además, el desempeño de la memoria en personas mayores sanas parece basarse en un esfuerzo mayor para codificar elementos semánticos específicos e información contextual en áreas laterales del lóbulo temporal (izquierdo). En pacientes con EA, por otro lado, el mantenimiento del desempeño de la memoria está relacionado con un aumento de la activación del hipocampo (izquierdo) juntamente con una red bilateral de áreas corticales que pueden estar relacionadas con el ensayo fonológico y visual de la información recibida (Weis, et al., 2011).

En la EA la patología neurofibrilar, comienza en la corteza perirrinal medial (CPm) antes de extenderse a la corteza entorrinal (CE) y al hipocampo (HP) en el lóbulo medial temporal anterior (LTMa). Mientras que el papel de la CE/HP, complejo en la formación de la memoria episódica, se encuentra bien establecido, recientes investigaciones sugieren que la CP es necesaria para formar memorias semánticas de objetos individuales.

Los resultados indican una división parcial del trabajo dentro del LTMa y sugieren que el daño en la CPm en el estadio temprano de la EA puede ser detectable con tests clínicos comunes de memoria semántica (Himi, Kivisaari, Monsch, y Taylor, 2013).

En este estudio se observó una correlación significativa entre el volumen del fórnix y del hipocampo. Las mediciones fórnix se correlacionaron con puntuaciones de memoria. Tanto el volumen del fórnix como del hipocampo fueron predictivos del deterioro de la memoria en la EA. Individualmente, los volúmenes del fórnix y del

hipocampo fueron buenos indicadores de la progresión de la enfermedad (Mielke, et al., 2012).

En los pacientes con EA, ha sido también descrito un deterioro específico de la memoria semántica para las categorías de seres vivos y no vivos, documentando que estos pacientes pueden tener un mejor desempeño en las pruebas semánticas de baja demanda cognitiva (priming semántico por ejemplo) donde se busca un acceso automático, no intencionado y menos elaborado (Perri, et al., 2003). Igualmente se han señalado trastornos anómicos para nombres propios de personas y déficit en el componente espacial asociativo (Delazer, Semenza, Reiner, Hofer, y Benke, 2003; Dudas, Clague, Thompson, Graham, y Hodges, 2005). Estudios como los de Johnson, Hermann y Bonilla (1995) han demostrado que los pacientes con DTA muestran menor exactitud y mayor latencia o tiempo de respuesta conforme disminuye la familiaridad y aumenta el nivel de abstracción de los atributos.

Becker y Overman (2002) por su parte, señalan que en la DTA el deterioro de la memoria episódica es el rasgo primordial aunque la alteración de la memoria semántica interacciona funcionalmente para irrumpir en los procesos de deterioro de la codificación, almacenamiento y recuperación de la nueva información. En esta línea donde los autores suponen que no existe independencia funcional, Becker y Overman (2002), al igual que Dalla-Barba y Goldblum (1996), afirman que la gravedad de la afectación de la memoria semántica podría ser la responsable de una parte del déficit en la memoria episódica verbal de los pacientes con DTA. Así, se reconoce que el deterioro de memoria episódica es un rasgo característico de la enfermedad que supone la reducción progresiva de las reservas y capacidades cognitivas (Bäckman y Small, 1998).

Estudios recientes mostrarán que la memoria de reconocimiento puede basarse en el recuerdo (memoria de los detalles del episodio de codificación) y familiaridad (la sensación de que alguna información es antigua pero sin ningún recuerdo). En la enfermedad de Alzheimer (EA), donde existe un claro déficit de

recuerdo, la evidencia en lo que respecta la familiaridad está mezclada, demostrando algunos estudios la familiaridad preservada y otros deterioros reportados (Bastin, Genon, y Salmon, 2013).

3.1. Memoria Visual

La memoria visual es un componente clave de la vida cotidiana y los ancianos sanos tienen una capacidad relativamente buena para la memoria visual incluso sin un esfuerzo activo consciente (Shepard, 1967; Park, Puglisi, y Sovacool, 1983).

En un estudio realizado por Parra, Abrahams, Logie y Della Sala (2010) donde se comparó la memoria visual a corto plazo en pacientes con DTA, ancianos con depresión mayor y ancianos saludables, los resultados revelaron que el rendimiento en memoria a corto plazo de formas o colores es equivalente entre los grupos. Con excepción en la tarea que asocia los dos estímulos color/forma donde el grupo de DTA tuvo un desempeño mucho bajo.

En la forma común de la EA, los ovillos neurofibrilares, están asociados con las disfunciones cognitivas, desarrolladas inicialmente en la corteza subhipocampal anterior (perirrinial/entorrinal) antes de alcanzar el hipocampo. Esta área desempeña un papel clave en la memoria de reconocimiento visual (MRV). Por lo tanto, el deterioro de la MRV podrá ser un marcador inicial de EA.

En su estudio Didic y colaboradores (2013) revelaron que, el desempeño de la memoria de reconocimiento visual predice la conversión a EA con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90.9%. La combinación de la evaluación de la memoria de reconocimiento visual con una tarea de memoria verbal aumenta la exactitud del diagnóstico. Así para estos autores los “biomarcadores” cognitivos que evalúan la función de las áreas del cerebro que son objeto de cambios degenerativos deberían ser considerados para el diagnóstico precoz de la EA (Didic, et al. 2013).

Pueden ocurrir cambios en la formación, mantenimiento y correspondencia en la representación de los estímulos visuales en la memoria, especialmente cuando hay

grandes intervalos de tiempo. El estudio de Viggiano y colaboradores (2008) tuvo como objetivo evaluar el efecto del intervalo de tiempo en la identificación de imagen en pacientes con DTA leve y moderada, y también en grupos de control de ancianos. Sus resultados sugieren que la degeneración cortical grave impide los pacientes con DTA de mantener sus memorias perceptuales, y que la gravedad de la demencia es una variable crítica en la evaluación de la memoria visual de reconocimiento. Se ha demostrado que, incluso en las etapas iniciales de la enfermedad, los pacientes con DTA pueden tener dificultades en realizar las tareas visuales, tales como reconocimiento de objetos (Done y Hajilou, 2005; Viggiano, et al., 2007).

La denominación de dibujos o de objetos se presenta deteriorada. De nuevo nos encontramos con una tarea muy fácil de llevar a cabo pero en la que están implicados muchos procesos cognitivos complejos. Por ello, un fallo o déficit en denominación puede estar causado por problemas en distintos niveles. Para nombrar algo, primero hay que reconocerlo e identificarlo visualmente a través de sus rasgos estructurales o funcionales; después se accederá al almacén conceptual o semántico, posteriormente se seleccionará del almacén o diccionario mental (o léxico) la etiqueta léxica de ese objeto y, por último, se articulará la palabra en cuestión (Astell y Harley, 1998).

Algunos pacientes con EA presenta atrofia cortical posterior (ACP). La ACP es caracterizada por déficits visuo-espaciales y visuo-perceptivos, y una memoria relativamente preservada, mientras que pacientes con EA típica presentan déficits en la memoria episódica temprana (Lehmann, et al., 2011). Gutchess y colaboradores (2005) indican que los adultos mayores compensan su disminución de la función mnésica, lobo temporal con la activación de los sistemas frontales, cuando son presentados materiales pictóricos. Posiblemente, el proceso patológico de la EA puede dificultar esta función compensatoria.

En su estudio Kurimoto y colaboradores (2012) utilizó la magnetoencefalografía durante una versión modificada de la tarea de memoria visual de Sternberg realizada por pacientes con enfermedad de Alzheimer en una fase temprana.

Los pacientes con EA mostraron una desincronización eventos-relacionados (DER) beta reducida en la zona central derecha en comparación con los controles, y un gamma ERD reducido en la corteza izquierda prefrontal y parietal medial en comparación con los pacientes con deterioro cognitivo leve. Nuestros hallazgos sugieren que las respuestas oscilatorias reducidas en detrimento de ciertas regiones del cerebro en bandas de alta frecuencia (es decir, beta, gamma) y especialmente en la banda beta que fue significativamente diferente entre pacientes con EA y sujetos sanos, pueden representar cambios electromagnéticos cerebrales subyacentes en la disfunción de la memoria de trabajo visual y de objetos en una fase temprana de la EA, y un indicador neurofisiológico de deterioro cognitivo (Kurimoto, et al., 2012).

Este autor ha investigado en dos pacientes con EA los efectos de campos electromagnéticos extremadamente débiles (CEM) en el desempeño de la memoria visual y visoconstructiva. El test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth bien como los dibujos secuenciales de memoria de una casa y una bicicleta, se emplearon para evaluar los efectos de los CEM en las funciones de la memoria visual y visoconstructiva, respectivamente. En ambos los pacientes el tratamiento con CEM resultó en una mejoría muy significativa en la memoria visual y un fortalecimiento del desempeño visoconstructivo (Sandyk, 1994).

En una publicación reciente (Sá, et al., 2012), se presenta perfiles neuropsicológicos diferentes entre un inicio temprano y tardío de la EA. Pacientes más jóvenes tienen una disminución importante en la praxis y déficit en funciones temporales neocorticales. Los pacientes con la forma tardía de la EA más frecuente, presentaban rendimientos peores en memoria visual y orientación, sugiriendo un déficit localizado en las estructuras límbicas.

El test del paisaje es un instrumento sencillo, sensible e innovador para evaluar la memoria visual en la EA inicial. Fue utilizado para en la población anciana de España para ofrecer valores normativos y para determinar su capacidad para discriminar entre sujetos con EA leve y controles. Los resultados revelaran que la memoria episódica visual está afectada en la fase inicial de la EA (Valls-Pedret, et al., 2011).

En un estudio reciente empleando un test de memoria visual, the Scenery Picture Memory Test (SPMT), se utilizó una imagen escenográfica de una sala con 23 objetos familiares. La administración del SPMT compone la primera sesión de memoria (memoria inmediata) y la segunda sesión de memoria (memoria retardada). El SPMT, un test de memoria visual, ha mostrado una sensibilidad y especificidad significativamente mayor que el Mini-Mental State Examination (MMSE), Test del Reloj (TR), y el Test de Fluencia Verbal (TFV), para identificar incluso los casos muy leves de la EA (EA con MMSE \geq 24) (Takechi y Dodge, 2010).

Ya que que una de las características centrales de la EA es la disminución de la memoria episódica, varios tests de memoria visual, como el Test de Retención Visual de Benton y La Figura Compleja de Rey-Osterrieth, pueden ser utilizados para evaluar la memoria no verbal (Mayes, 1986; Benton, 1974; Lezak, 1995).

Estes autores (Mochizuki-Kawai, et al., 2006) testaron la memoria perceptiva a largo plazo indexada por el priming visual en pacientes con EA, 1 hora, 1 mes y 3 meses después del entrenamiento. Los resultados indicaron una diferencia significativa en el primado visual entre los pacientes con EA e individuos normales después de 3 meses, pero no 1 mes. Para los pacientes con EA, hubo una fuerte correlación positiva entre el efecto del priming de los 3 meses y las puntuaciones del Mini Examen del Estado Mental (MMSE) – los pacientes con demencia severa eran menos propensos a exhibir el primado después de 3 meses. Parece que la degeneración cortical severa puede dejar que los pacientes con EA sean incapaces de consolidar sus memorias perceptivas. Nuestros resultados sugieren que la falta del

primado visual en pacientes con EA se encuentra relacionada con la incapacidad de mantener memorias perceptuales fragmentadas (Mochizuki-Kawai, et al., 2006).

Además Se ha propuesto que la memoria de reconocimiento visual y ciertos mecanismos de atención se deterioran en los primeros momentos de la enfermedad de Alzheimer (EA). Poco se sabe sobre la memoria de reconocimiento visoespacial en la EA. El papel crucial del hipocampo en la memoria espacial y su daño en la EA sugieren que la memoria de reconocimiento visoespacial también puede ser afectada en fases tempranas (Alescio-Lautier, et al., 2007).

Estos resultados mostraron que los déficits visoespaciales a corto plazo aparecen más temprano que los déficits visuales a corto plazo. Los déficits del desempeño en la modalidad visual parecían de origen atencional mientras que los de modalidad visoespacial parecían tener origen en la memoria (Alescio-Lautier, et al., 2007).

En un estudio de Hori, Sanjo, Tomita y Mizusawa (2013), los resultados indicarán que la reproducción Visual es una medida sensible y útil para predecir la conversión de pacientes Japoneses con deterioro cognitivo leve (DCL) a EA en un periodo de 2 años. Esta pesquisa reveló que, un mayor número de errores en el Test de Retención Visual de Benton se encuentra asociado a un mayor riesgo de EA hasta 15 años más tarde. El bajo desempeño de la memoria visual puede representar una manifestación temprana de EA años antes del diagnóstico (Kawas, et al., 2003).

Los resultados de esta investigación (Millet, et al., 2009) demostraron que las puntuaciones en las tareas que implican el almacenamiento pasivo de información visoespacial fueron equivalentes entre los dos grupos (control y EA), mientras que los hombres tuvieron un desempeño significativamente mejor que las mujeres en las tareas que requerían una manipulación activa de la información visoespacial. Este resultado se limita al procesamiento visoespacial, una vez que no se evidenció ninguna diferencia entre pacientes masculinos y femeninos en las tareas de memoria verbal a corto plazo, ni cuando la tarea implicaba el almacenamiento pasivo ni cuando

la tarea requería un procesamiento activo. Por lo tanto, este estudio sugiere que, además de otras variables, como los factores de educación o de estilo de vida, el género también puede modelar la manifestación cognitiva de la EA.

3.2. Memoria Verbal

Hasta poco tiempo estaba vigente el debate sobre si los enfermos de Alzheimer tenían deteriorada la memoria semántica o no, y este debate se planteaba en torno a tres ejes de discusión: 1) si estos pacientes tenían o no deterioro semántico, 2) en qué momento de la enfermedad surgía (si tempranamente o tardíamente), y 3) si se debía a un problema de acceso a los contenidos semánticos o a una destrucción o pérdida de dichos contenidos. En principio parece que la respuesta a la primera pregunta citada más arriba es afirmativa, incluso que la memoria semántica en estos enfermos puede estar muy deteriorada, pero hay resultados contradictorios en las investigaciones. Para algunos autores es el problema más evidente de memoria, mientras que para otros no lo es o, en todo caso, lo es la consecuencia del deterioro de la memoria episódica.

Algunos de los aspectos que presentan un deterioro evidente son los siguientes: en primer lugar la fluidez de nombres de categorías semánticas. El enfermo de Alzheimer ve enormemente reducido su caudal verbal cuando trata de producir o generar nombres de categorías semánticas que se le han pedido con una instrucción muy simple: "diga todos los animales que sepa". Las diferencias con los controles sanos son evidentes desde el principio de la enfermedad, y enormes a medida que ésta avanza. Dado que cuando a estos pacientes se les pide que generen nombres que empiecen con una determinada letra, su habilidad es más parecida a los controles sanos que cuando realizan áreas de fluidez categorial, se ha supuesto que en el primer caso está desestructurado el almacén semántico que contiene las representaciones conceptuales. El procesamiento de esta última tarea, están

implicados procesos atencionales y de control, de memoria operativa, de acceso al léxico, de conocimiento conceptual y de procesos fonológicos.

El déficit de memoria verbal observado en pacientes con DTA puede reflejar un deterioro del conocimiento semántico y de recuperación ineficiente. Aunque la observación del deterioro de la memoria verbal en la DTA es reconocida, su naturaleza es ampliamente discutida. Un punto principal del debate es si el déficit de memoria semántica en la DTA refleja la pérdida de conocimiento específico de conceptos particulares, o pérdida de conocimiento distribuido de las características y atributos (p.ej. características físicas y función) (Alathari, Trinh Ngo, y Dopkins, 2004; Done y Hajilou, 2005; Harley y Grant, 2004).

En general, el deterioro de la memoria semántica se asocia a la disfunción o lesión en la parte inferior, anterior y lateral del lóbulo temporal, limitada a la neocorteza. Normalmente la lesión no incluye estructuras temporales mediales, tales como el hipocampo o otra área límbica, que son muy importantes para la adquisición de nuevas memorias (Papanicolau, 2006). En el DCL, la lesión patológica inicial afecta las estructuras temporales mediales, sobre todo la corteza entorrinal, que causan déficits de memoria episódica. Petersen y colegas (2006) demostraron que los pacientes con DCL presentan síntomas patológicos incluyen estructuras del lóbulo temporal medial, lo que sugiere un estado transitorio de evolución EA. Pennanen y colegas (2005), en un estudio basado en el *voxel based morphometry*, encontró una atrofia unilateral medial temporal en los individuos con DCL. La mayoría de estos casos de DCL (aproximadamente 80%) evolucionará para una síndrome de demencia después de 6 años (Petersen, 2004), constituyendo así casos de EA muy precoz. A medida que progresa la enfermedad, otras áreas están implicadas, incluyendo el neocorteza temporal, lo que puede explicar las dificultades con el conocimiento semántico en la DTA leve.

Durante décadas de trabajo se ha señalado el papel de los lóbulos temporales mediales (LTM) en la memoria episódica. Sin embargo, los datos disponibles en parte

de los estudios de neuroimagen funcional, sugieren que otras estructuras cerebrales forman parte de una red cerebral responsable de la codificación y recuperación de la memoria episódica (Wolk y Dickerson, 2011).

Estudio con tareas de recuerdo inmediato indican que no está asociado al tamaño de LTM, sino que se relacionan con el giro inferior parietal, medial frontal y el polo temporal. Para el recuerdo retardado, sólo el hipocampo se correlaciona con la ejecución en estas tareas. En contraste, para la diferenciación del reconocimiento retardado, la corteza perirrinal/entorrinal se relaciona más fuertemente con el hipocampo (Wolk y Dickerson, 2011).

La atrofia en el hipocampo anterior, la corteza entorrinal y perirrinal, el giro parahipocámpal, el giro temporal medio y la corteza cingulada anterior se correlacionan estrechamente con el desempeño en tareas de memoria episódica. Estas áreas del cerebro son conocidas por participar en la codificación episódica de material verbal. Estos resultados contribuyen para una mejor comprensión de los procesos cerebrales atróficos en individuos con riesgo de EA (Leube, et al., 2008).

La memoria episódica está afectada en estadios tempranos de la demencia. Dos tests bien establecidos para evaluar el funcionamiento de la memoria verbal episódica son las tareas de Lista de Palabras del Consorcio para Establecer un Registro de la enfermedad de Alzheimer - Batería de Evaluación Neuropsicológica (CERAD-NAB) (Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum, y Heyman, 1988) y el Test de Aprendizaje Verbal (California verbal learning test – CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan, y Ober, 1987). Los dos tests evalúan aspectos similares de la memoria episódica sin embargo el CVLT es más sensible para detectar alteraciones sutiles en la memoria episódica (Beck, Gagneux-Zurbriggen, Berres, Taylor, y Monsch, 2012).

La codificación de la memoria episódica de un mensaje verbal depende del registro inicial, que requiere una atención auditiva sostenida seguida por un procesamiento semántico profundo del mensaje. Motivado por los datos anteriores que demostraron una modulación de la actividad cortical auditiva durante una atención

sostenida a los estímulos auditivos, se investigó la respuesta de la corteza auditiva humana durante la codificación de frases para la memoria episódica. Posteriormente, se investigó esta respuesta en pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. Los individuos sanos demostraron que la supresión de respuestas corticales auditivas está relacionada con el mayor éxito en la codificación de las frases escuchadas; y que esto también se encuentra asociado a una mayor actividad en el sistema semántico. En contraste, existía una ausencia de supresión en pacientes con EA. La administración de un inhibidor de colinesterasa (ChI) central restauró parcialmente la supresión en pacientes con EA, y esto se asoció a una mejoría en la memoria verbal. El deterioro de la memoria episódica verbal en la EA está asociado con la función cortical auditiva alterada, reversible con el ChI. Aunque estos resultados pueden indicar la influencia directa de la patología en la corteza auditiva, también es probable que indique un deterioro parcialmente reversible de feedback de los sistemas neocorticales responsables por la atención sostenida y por el procesamiento semántico (Dhanjal, Warren, Patel, y Wise, 2013).

Mardh, Nagga y Samuelsson (2013), sugieren que el deterioro de la memoria semántica se debe principalmente a la pérdida de información más que a los problemas para acceder a la información semántica.

Para Verma y Howard (2012), el deterioro de lenguaje en la enfermedad de Alzheimer afecta inicialmente la fluidez verbal y denominación. En ambos casos se requiere integridad de los conceptos semánticos, y su alteración puede ser un marcador de deterioro de la memoria semántica primaria más que un declino cognitivo general.

En un estudio realizado por Wierenga y colegas (2011), el grupo con DTA reveló una mayor respuesta cerebral en la recuperación de palabras en el área homóloga al área de Broca en el hemisferio derecho y en la corteza cingulada rostral bilateral, sugiriendo un mecanismo neuronal compensatorio cuando hay trastornos semánticos.

Los resultados de un estudio realizado por Joubert y colaboradores (2010) con un grupo de EA y otro de de pacientes con DCL indican que tanto la denominación como el conocimiento semántico de objetos y personas famosas están deteriorados en el DCL y en la EA inicial, en relación con los controles saludables. La anomia en el DCL y en la EA inicial se asocia significativamente con el conocimiento semántico subyacente de personas famosas, pero no con el conocimiento semántico de objetos. Por otra parte, el conocimiento semántico de los mismos conceptos está deteriorado tanto en las modalidades visuales como verbales. El análisis del voxel-based morphometry reveló que el déficit semántico en el DCL y en la EA inicial se asocia a una atrofia cortical en la del la región lóbulo temporal anterior, como en la región de la corteza prefrontal inferior, algunas de las regiones más importantes de la red semántica de la cognición. Estos resultados sugieren que el déficit de memoria semántica en el DCL puede ser consecuencia de una alteración en el conocimiento semántico de personas famosas y objetos, lo que conlleva a una dificultad en la recuperación y manipulación de este conocimiento.

Los resultados de una investigación de Beaunieux y colaboradores (2012) mostraron una aparente preservación de aprendizaje procedimental en la EA, más encontraron un efecto perjudicial de la enfermedad en la inteligencia verbal y memoria declarativa. En este estudio la no intervención de la memoria declarativa parece ser en parte responsable por una disminución en las dinámicas cognitivas procedimentales de los pacientes con EA (Beaunieux, et al., 2012).

En este estudio, pacientes con EA temprana que conservan su función ejecutiva parecen tener una ventaja en dos tareas de memoria verbal (Memoria Lógica - ML, y la Tarea de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey – TAVR; Rey 1964), que los pacientes con deterioro en la función ejecutiva. Esta ventaja parece estar fuertemente asociada con el desempeño ejecutivo (Gleichgerrcht, Torralva, Martinez, Roca, y Manesa, 2011).

Chapman y colegas (2011) analizaron el aprendizaje y recuerdo de la memoria episódica verbal utilizando el subtest de la Memoria Lógica (ML) de la escala de Memoria de Wechsler-III, para determinar cómo el género es determinante en la EA en comparación con el observado en ancianos normales.

De interés fue una interacción de género mediante la cual las puntuaciones de las mujeres bajaron 1.6 veces más que la puntuación de los hombres. Las mujeres del grupo de control en promedio superan los hombres del grupo de control en todos los aspectos del test, incluyendo el recuerdo inmediato, recuerdo retardado y aprendizaje. Por el contrario, las mujeres con EA por norma tienen un peor desempeño que los hombres con EA. Además, el ML consigue una perfecta precisión de diagnóstico en el análisis discriminante de EA frente a las mujeres del grupo de control, un resultado estadístico significativamente mayor que para los hombres. Los resultados indican que la ML es una herramienta más poderosa y fiable en la detección de la EA en las mujeres que en los hombres (Chapman, et al., 2011).

Para Creamer y Schmitter-Edgecombe (2010), las comprensiones de texto más pobres para el grupo de EA estuvieron asociadas a las capacidades de memoria verbal más pobres. Estos resultados sugieren que las dificultades de memoria del grupo de EA parecen ser un importante factor cognitivo que interfiere con sus capacidades de crear una coherencia global para apoyar la comprensión de textos (Creamer y Schmitter-Edgecombe, 2010).

En este estudio Chang y colegas (2010) pretenden investigar la utilidad de las medidas de aprendizaje y retención en el diagnóstico del DCL, prediciendo la progresión para EA, y examinando sus correlaciones cerebrales morfométricas subyacentes. Estos resultados demostraron que los individuos con DCL que tengan un déficit de aprendizaje mostraron un patrón generalizado de pérdida de materia gris, mientras que los individuos con un déficit de retención mostraron una pérdida de materia gris más focal. Por otra parte, tanto las medidas de aprendizaje o retención proporcionan un buen valor predictivo para el resultado clínico longitudinal de más de

dos años; a pesar de que el deterioro del aprendizaje tiene moderadamente un poder predictivo mejor que el deterioro de la retención o memoria (Chang, et al., 2010).

PARTE II: ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

4.1. Objetivo General.

Estudiar los rendimientos mnésicos visuales y verbales en pacientes con DTA leve comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo con características sociodemográficas similares.

4.2. Objetivos Específicos.

1. Estudiar los rendimientos mnésicos visuales con y sin contenido semántico (inmediato y retardado) en sujetos con DTA leve comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo (grupo de comparación) con características sociodemográficas similares.
2. Estudiar los rendimientos en tareas que evalúan memoria verbal con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos con DTA leve comparando los resultados con los obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo (grupo de comparación) con características sociodemográficas similares.
3. Analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con y sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria verbal con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos sin deterioro cognitivo.
4. Analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con y sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria verbal con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos con DTA leve.
5. Analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos sin deterioro cognitivo.

6. Analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos con DTA leve.

4.3. Hipótesis.

Las hipótesis planteadas son las siguientes:

Relacionadas con el objetivo específico 1.

Hipótesis 1. Los pacientes con DTA leve presentan peores rendimientos en tareas que evalúan memoria visual sin contenido semántico inmediata que los sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 2 Los pacientes con DTA leve presentan peores rendimientos en tareas que evalúan memoria visual sin contenido semántico retardada que los sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 3. Los pacientes con DTA leve presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la memoria visual con contenido semántico inmediata que los sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 4. Los pacientes con DTA leve presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la memoria visual con contenido semántico retardada que los sujetos sin deterioro cognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 2.

Hipótesis 5. Los pacientes con DTA leve presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la memoria verbal con contenido semántico inmediata que los sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 6. Los pacientes con DTA leve presentan peores rendimientos en tareas que evalúan la memoria verbal con contenido semántico retardada que los sujetos sin deterioro cognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 3.

Hipótesis 7. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico inmediata en sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 8. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico retardada en sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 9. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico inmediata en sujetos sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 10. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico retardada en sujetos sin deterioro cognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 4.

Hipótesis 11. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico inmediata en sujetos con DTA leve.

Hipótesis 12. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico retardada en sujetos con DTA leve.

Hipótesis 13. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico inmediata en sujetos con DTA leve.

Hipótesis 14. Existen diferencias significativas entre los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico retardada en sujetos con DTA leve.

Relacionadas con el objetivo específico 5.

Hipótesis 15. Los rendimientos obtenidos en tareas de memoria inmediata, visual sin contenido semántico difieren de los obtenidos en tareas con contenido semántico en sujetos normales sin deterioro cognitivo.

Hipótesis 16. Los rendimientos obtenidos en tareas de memoria retardada, visual sin contenido semántico difieren de los obtenidos en tareas con contenido semántico en sujetos normales sin deterioro cognitivo.

Relacionadas con el objetivo específico 6.

Hipótesis 17. Los rendimientos obtenidos en tareas de memoria inmediata, visual sin contenido semántico difieren de los obtenidos en tareas con contenido semántico en sujetos con DTA leve.

Hipótesis 18. Los rendimientos obtenidos en tareas de memoria retardada, visual sin contenido semántico difieren de los obtenidos en tareas con contenido semántico en sujetos con DTA leve.

CAPÍTULO 5. METODOLOGIA

5. METOLOGIA

5.1. Diseño.

Observacional transversal.

5.2. Descripción de Variables.

Variables Independientes.

- Demencia tipo Alzheimer.
- Grado de severidad leve.

Variables Dependientes.

a. Memoria verbal:

- Puntuación total obtenida en el subtest de memoria verbal lógica I inmediata de la escala Weschsler de memoria. Cuantitativa (puntuación máxima =20).

- Puntuación total obtenida en el subtest de memoria verbal lógica II retardada (10 minutos) de la escala Weschsler de memoria. Cuantitativa (puntuación máxima =20).

b. Memoria visual sin contenido semántico:

- Puntuación total obtenida en en la reproducción de memoria de la figura compleja de Rey inmediata (tras la copia). Cuantitativa (puntuación máxima =36).

- Puntuación total obtenida en la reproducción de memoria de la figura compleja de Rey retardada (10 minutos). Cuantitativa (puntuación máxima =36).

c. Memoria visual con contenido semántico:

- Puntuación total obtenida en el subtest de memoria inmediata (MI) de la Batería Cognitiva Breve. Cuantitativa (puntuación máxima =10).

- Puntuación total obtenida en el subtest de memoria retardada (MR) (10 minutos) de la Batería Cognitiva Breve. Cuantitativa (puntuación máxima =10).

5.3. Participantes.

La muestra está formada por 60 sujetos, de los cuales 30 son pacientes con DTA leve, y 30 sujetos sin deterioro cognitivo (grupo de comparación). Para formar parte del estudio los participantes debían cumplir con los siguientes criterios:

Pacientes con DTA leve:

- Diagnostico de EA Probable realizado por un neurólogo, con los criterios de NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) y ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) y establecido de acuerdo a los criterios de clasificación contenidos en el DSM-IV (APA, 1994).

- Obtener una puntuación en la "Dementia Rating Scale-2" (DRS-2) ≤ 122 .

- CDR= 1: Demencia leve -Clinical Dementia Rating- (Hughes, Berg, Danzinger, Coben, y Martin, 1982).

- Obtener en el cuestionario de actividades funcionales (FAQ-10-item Pfeffer Functional Activities Questionnaire) de Pfeffer, (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, y Filos, 1982) una puntuación entre ≥ 2 y ≤ 5 .

- Obtener en el Mini Mental State Examination, adaptación portuguesa (Guerreiro, Silva y Botelho, 1994) una puntuación entre 23-21.

- Tener como lengua materna el portugués.

- Tener una edad entre 65 y 85 años.

- Tener como mínimo 3 años de escolaridad según el sistema educativo portugués.

- No presentar en su historia clínica antecedentes de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas y/o psicopatologías clínicamente demostrables.

- No presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol y/o drogas.

Sujetos sin deterioro cognitivo (grupo de comparación):

- Obtener una puntuación en la "Dementia Rating Scale-2" (DRS-2) ≥ 123 .

- Criterio CDR = 0. Normal (Hughes, et al., 1982).
- Obtener en el cuestionario de actividades funcionales (FAQ-10-item Pfeffer Functional Activities Questionnaire) de Pfeffer, (Pfeffer, et al., 1982) una puntuación < 2 (Independientes para llevar a cabo las actividades de la vida diaria).
- Obtener en el Mini Mental State Examination – MMSE (Guerreiro, Silva y Botelho, 1994), una puntuación > 27 escolaridad superior a 11 años; > 22 para individuos con escolaridad de 1 a 11 años; y >15 para para analfabetos.
- Tener como lengua materna el portugués.
- Tener una edad entre 65 y 85 años.
- Tener como mínimo 3 años de escolaridad según el sistema educativo portugués.
- No presentar en su historia clínica antecedentes de alteraciones neurológicas, neuropsicológicas y/o psicopatologías clínicamente demostrables.
- No presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol y/o drogas.

El grupo de DTA leve esta formado por 30 sujetos (14 varones y 16 mujeres), todos ellos procedentes de la sección de Neurología del Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (Oporto). Los sujetos sin deterioro cognitivo n= 30 (12 varones y 18 mujeres), fueron seleccionados de la residencia de ancianos, Lar de dia do Castelo da Maia (Portugal).

Los dos grupos están equiparados en edad, genero y años de escolaridad, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en estas variables ($p>0.05$). Los resultados descriptivos de las características demográficas de todos los sujetos aparecen en la tabla 6.

Tabla 6. Características sociodemográficas de los participantes.

	Grupo sin deterioro cognitivo (n=30)		Grupo DTA (n=30)		t (p)
	M (DE)	Error	M (DE)	Error	
Edad	75.3 (4.83)	.883	74.4 (5.25)	.959	.690 (p=.493)

	Grupo sin deterioro cognitivo (n=30)		Grupo DTA (n=30)		x ²
	Frec.	Frec.	Frec.	Frec.	
Años					
Escolaridad 3	9	4			2.455
Escolaridad 4	21	26			(p=.493)
Genero					
Masculino	12	14			.271
Femenino	18	16			(p=.602)

M=Media; DE=Desviación estándar.

Debido a que se incluyó la puntuación del MMSE, FAQ y DRS-2 dentro de los criterios de inclusión de ambos grupos, se presenta a continuación (tabla 8) los resultados de estas variables. En la prueba “*t de student*”, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$) como puede observarse en la tabla 7.

Tabla 7. Media y desviación estándar del MMSE, FAQ y DRS-2. Participantes con DTA leve y sin deterioro cognitivo

	Grupo sin deterioro cognitivo (n=30)	Grupo DTA (n=30)	t (p)
	Media (DE)	Media (DE)	
MMSE	27.67 (1.82)	21.70 (.915)	16.00 (p=.000)
FAQ	.60 (.498)	3.27 (.521)	-20.26 (p=.000)
DRS-2	132.93 (5.43)	119,50 (1.943)	12.75 (p=.000)

M=Media;DE=Desviación estándar.

5.4. Instrumentos.

Para llevar a cabo los objetivos planteados en este estudio, empleamos los siguientes instrumentos de evaluación:

a. Mini Mental State Examination - MMSE (Adaptación a la población portuguesa de Guerreiro, et al., 1994).

Es un test útil para la discriminación en demencia. Dentro de las escalas cognitivas-conductuales seleccionadas para confirmar y cuantificar el estado mental de una persona es una de las más utilizadas. También es muy útil en el seguimiento de la evolución de las demencias. Es un test con alta dependencia del lenguaje y consta de varios ítems relacionados con la atención. Su puntuación máxima es 30 y los ítems están agrupados en 5 apartados que miden orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo diferido, lenguaje y construcción.

El punto de corte para la demencia se establece usualmente en 24 puntos, entre 23-21 sugiere una demencia leve, entre 20 y 11 una demencia moderada y menor de 10 una demencia severa. Si hay que anular algún punto; por ejemplo, a causa de analfabetismo o ceguera, se recalcula proporcionalmente: multiplicando el total de puntos obtenidos por 30 y dividiendo ese resultado entre la mayor puntuación posible.

b. Dementia Rating Scale-2 (DRS-2).

La Escala de Evaluación de Demencia (Mattis, 1988) permite valorar la situación cognitiva general. Está considerado como un instrumento de gran valor en la evaluación de enfermos con demencia. Ha sido desarrollada para evaluar las habilidades cognitivas en pacientes con DTA y permite recoger información en profundidad a cerca de las funciones cognitivas preservadas y deterioradas de un variado número de habilidades cognitivas. Permite una evaluación secuencial de los pacientes y su grado de deterioro, y tiene una grande capacidad para evaluar las formas graves de la DTA. Demuestra tener un gran poder en la discriminación entre pacientes con DTA y pacientes con otras formas de demencia (Hof y Morrison, 1990, 1999). Tiene una puntuación total máxima de 144 puntos en un total de 36 tareas agrupadas en 5 sub-escalas: atención (37 puntos); iniciativa/perserveración (37 puntos); construcción (6 puntos); conceptualización (39 puntos); memoria (25 puntos).

La adaptación para la población portuguesa mantiene las pruebas de las sub escalas originales, y tiene su punto de corte a los 122 puntos (Porto, Fichman, Caramelli, Bahia, y Nitrini, 2003).

c. Escala Clínica de Demencia – CDR (Hughes, Berg y Danzinger, 1982).

La Escala Clínica de Demencia (CDR) es una escala de 5 puntos que tiene como objetivo caracterizar seis dominios del desempeño funcional y cognitivo en la DTA. La información es obtenida por una entrevista semi-estructurada al paciente y a un informador fiable aportando datos a cerca del nivel de deterioro – y de demencia – en las áreas de: memoria; orientación; juicio y resolución de problemas; actividades comunitarias; casa y pasatiempos; cuidados personales. La utilización de un algoritmo permite la obtención de un resultado final en lo cual una puntuación de cero respectará a una situación normal, de 0,5 y de 1 a una situación demencial leve, de 2 a una situación demencial moderada y de 3 a una situación demencial severa.

d. Prueba para evaluar la memoria verbal:

Subtest de memoria verbal lógica I y II de la escala Wechsler de memoria (Wechsler, 1997).

La WMS es constituida por 12 subtests primarios (siendo 4 medidas retardada) y 6 subtests suplementarios (siendo 2 medidas retardada). Incluye subtests de orientación, dominio de la memoria auditiva/verbal (Memoria Lógica I y II, Pares Verbales Asociados I y II, Listas de Palabras I y II), dominio de la memoria visual-no-verbal y del dominio de la memoria de trabajo.

Para esta investigación fue utilizado sólo el subtest de la memoria auditiva/verbal, específicamente la aplicación del Test de Memoria Lógica I (inmediata) y II (retardada). La descripción de los tests consiste en la lectura de dos historias donde la audición tiene un papel fundamental y después de la lectura se verifica lo que el individuo consiguió retener de informaciones. La aplicación se realiza de la siguiente manera: Se trata de dos historias diferentes que se deben leer (Historia A y Historia B). Se hace la lectura de la Historia A despacio y con entonación normal de voz, el

individuo debe permanecer atento. Después de leer la primera historia se pide que el individuo cuente toda la historia que acabó de oír y se confirma lo que consiguió retener. Cada acierto es registrado en las partes de la historia. Se empieza la lectura de la Historia B, donde el procedimiento es el mismo. Este consiste en la aplicación de la Memoria Lógica I (Inicial). Después de 10 minutos, pide que el individuo cuente de nuevo toda las mismas historias (A y B), que sea la Memoria Lógica II (Retardada).

e. Prueba para evaluar la memoria visual sin contenido semántico:

Test de la Figura Compleja de Rey (FCR), (Rey, 1987).

Evalúa la capacidad visuo-espacial de construcción y la memoria visual (sín contenido semántico) (Rey, 1987). Se evalúa la condición de memoria inmediata (inmediatamente después de la copia) y retardada (10 minutos después) y tiene una puntuación máxima de 36 puntos.

f. Prueba para evaluar la memoria visual con contenido semántico: La Batería Cognitiva Breve (B.C.B) (Nitrini, et al., 1994).

En estos últimos años, se ha desarrollado y empleado algunas pruebas para el diagnóstico de la demencia con propósitos epidemiológicos y clínicos. Una de estas pruebas, es la memoria retardada de 10 objetos comunes presentados como dibujos simples (con contenido semántico), parte de la Batería Cognitiva Breve (BCB), esta prueba ha demostrado una alta fidelidad para el diagnóstico de la demencia en estudio de caso-control (Nitrini, et al., 1994, 1999).

Esta batería breve demostró resultados bastante fiables en poblaciones con baja nivel educacional, y reveló ser un instrumento sensible en el diagnóstico de la demencia en fases iniciales (Nitrini, et al., 2004).

Se aplica en unos siete minutos. Es constituida por un test de memoria de figuras con contenido semántico, test del reloj y un test de fluidez verbal. Consta de las siguientes tareas:

1. Percepción Visual y denominación: Muestre la placa conteniendo las 10 figuras (ver figura 8) y pregunte: “¿cuáles son estas figuras?”, anota el número de Percepciones y nominación correcto en la hoja de respuesta.

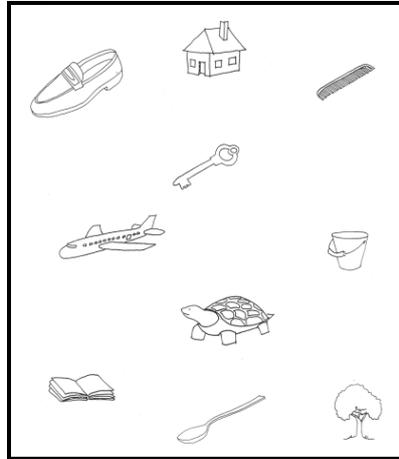


Figura 7. Dibujos de la B.C.B. (Nitrini, et al., 1994)

2. Memoria Incidental: Esconda las figuras y pregunte: “¿cuáles son las figuras que acabé de mostrar?” (Tiempo máximo de evocación: 60 segundos).

3. Memoria Inmediata 1(MI 1): Muestre las figuras de nuevo durante 30 segundos y diga: “Mire bien y memorice estas figuras.” Esconda las figuras y pregunte: “¿cuáles son las figuras que acabé de mostrar? (Tiempo máximo de evocación: 60 segundos).

4. Aprendizaje (MI 2): Muestre las figuras de nuevo durante 30 segundos y diga: “Mire bien y memorice estas figuras” Esconda las figuras y pregunte: “¿cuáles son las figuras que acabé de mostrar?” (Tiempo máximo de evocación: 60 segundos).

5. Test de Fluidez Verbal: “Usted debe decir todos los nombres de animales que se recuerde, en el menor tiempo posible. Puede empezar”. Anote el número de animales recordados en 1 minuto.

6. Dibujo del reloj: (Sunderland, et al., 1989), Dé una hoja de papel en blanco y diga: “Dibuje un reloj con todos los números. Coloque las agujas a marcar las 2h45”.

Evaluación 10-6: Reloj y número están correctos.

10 - hora cierta.

- 9 - leve perturbación en las agujas (p.ej.: aguja de las horas sobre el 2).
- 8 - perturbaciones más intensas en las agujas (p.ej.: marcando 2:20).
- 7 - agujas totalmente erradas.
- 6 - uso inadecuado (p.ej.: uso del código digital o círculos envolviendo números).

Evaluación: 5-1: dibujos del reloj y de los números no correctos.

- 5 – números en órdenes inversos o concentrados en alguna parte del reloj.
- 4 – falta de números o colocados fuera de los límites del reloj.
- 3 – números y reloj no conectados. Ausencia de agujas.
- 2– alguna prueba de que ha entendido las instrucciones pero con una imprecisa semejanza a un reloj.
- 1 – no intentó o no consiguió representar un reloj.

7. Memoria Retardada (MR) (10 minutos después):“¿Cuáles son las figuras que mostré hace algunos minutos?” Si necesario refuerce y diga las figuras dibujadas en una hoja de papel plastificada. (60 segundos).

8. Reconocimiento: Muestre la hoja que contiene las 20 figuras (ver figura 9) y diga: “aquí están las figuras que mostré hoy y otras figuras nuevas; quiero que me diga ¿cuáles son las que había visto hace algunos minutos?”.



Figura 8. Reconocimiento visual de la B.C.B. (Nitrini, et al., 1994)

Puntuación de la batería: Cuanto mayor es el resultado, mayor es la probabilidad del individuo presentar una DTA.

g. Escala de Evaluación Funcional: Cuestionario de actividades funcionales de Pfeffer, (Pfeffer, et al., 1982).

Permite la evaluación de las capacidades de la persona para adaptarse al medio y mantener su independencia. Los ítems evalúan aspectos como la capacidad para vestirse, ir de compras, preparar la comida, cuidar la casa, lavar la ropa, responsabilizarse de su medicación y manejo del dinero. En esta escala, puntuaciones mayores indican un deterioro mayor, puntuación varía de 0 a 30.

5.5. Procedimiento.

Después de que el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Hospitalario de Vila Nova de Gaia (Oporto) evaluó y aprobó el proyecto de investigación, se identificó a los pacientes con DTA leve a través de la revisión de los datos de la Unidad de Neurología. Aquellos pacientes que pudieron ser contactados y que cumplieron los criterios de inclusión fueron llamados telefónicamente y se les invitó a participar en el estudio, explicándoles de manera general los objetivos del mismo. Finalmente se consiguió una muestra de 30 pacientes con DTA leve que quisieron voluntariamente participar en la investigación y asistieron a la cita programada.

El día de la primera cita se les explicó con mayor detalle a todos los participantes de la investigación el propósito de la misma y las pruebas que se realizarían. Una vez se resolvieron todas las dudas de los participantes y sus acompañantes, se les solicitó por escrito su consentimiento para participar en el estudio.

Para todos los sujetos con DTA, el estudio inició con la historia clínica dirigida a recoger información sociodemográfica y médica de interés para este trabajo. A continuación se les pasaba todas las pruebas señaladas en el apartado de participantes

(criterios de inclusión) para comprobar que los sujetos cumplían o no los requisitos para formar parte de este estudio.

El orden de pasación de las diferentes pruebas ha sido el mismo para todos los sujetos.

1- Mental State Examination – MMSE (adaptado á la población portuguesa por Guerreiro, 1993).

2- Dementia Rating Scale-2 (DRS-2).

3- Clinical Dementia Rating – CDR.

4- FAQ-10-item Pfeffer Functional Activities Questionnaire

Una vez conocido que el sujeto reúne las condiciones adecuadas para ser incluido en el grupo de pacientes con DTA leve, exploramos desde un punto de vista neuropsicológico el área mnésica verbal y visual (con y sin contenido semántico).

Se procedió a la administración de la prueba para evaluar la memoria verbal, la sub-prueba memoria verbal logica I y II (Wechsler Memory Scale, 1997), en la que se le solicitó a los sujetos evocar libremente la información presentada (recuerdo inmediato) y, pasados 10 minutos, se procedió a realizar de nuevo la evocación retardada. Terminada esta primera prueba se continuó con la siguiente tarea para evaluar la memoria visual sin contenido semántico, el test de la Figura Compleja de Rey (FCR - Rey, 1945), en que se solicitó igualmente a los sujetos para reproducir la figura que previamente habían copiado (recuerdo inmediato) y, pasados 10 minutos se procedió a la reproducción de la figura retardada. El mismo procedimiento fue aplicado en la tercera prueba para evaluar la memoria visual con contenido semántico, la Bateria Cognitiva Breve (B.C.B. - Nitrini, et al., 1994).

Las pruebas fueron aplicadas en el mismo orden para todos los participantes. De manera individual, esta evaluación se realizó en las condiciones ambientales apropiadas (en la Unidad de Demencias) con un único psicólogo como entrevistador y con una duración máxima de 60 minutos.

Teniendo en cuenta que el proceso de evaluación tardaba alrededor de 60 minutos, en los casos en que fue necesario se dieron uno o varios descansos en los momentos en que el paciente los necesitaba.

Para el reclutamiento del grupo comparación, se seleccionarán personas sanas con características sociodemográficas similares a las de los pacientes con DTA, en una institución de ancianos en Oporto centers. Una vez reclutados se realizó exactamente el mismo procedimiento que para el grupo de DTA.

Después de formado el grupo de control y el grupo de pacientes con DTA leve de acordó con nuestros criterios de inclusión, se aplicará a los dos grupos las pruebas seleccionadas de acordó con los objetivos de nuestro estudio.

Por final se efectuará el análisis estadístico de los datos obtenidos.

5.6. Análisis Estadísticos

Se utilizó el test Kolmogorov-Smirnov (K-S) para comprobar si la distribución de las variables dependientes, en la muestra, proviene de una población con distribución específica.

Posteriormente con la finalidad de comprobar si existen o no diferencias entre pacientes con DTA leve y sujetos sin deterioro cognitivo se ha realizado el test de Mann-Whitney para muestras independientes, donde las variables dependientes son: memoria verbal (inmediata y retardada), memoria visual (con y sin contenido semántico (inmediata y retardada).

Para comprobar si existen o no diferencias entre los rendimientos mnésicos verbales, visuales con y sin contenido semántico (inmediato y retardado) en cada grupo hemos realizado el test de Wilconson para muestras emparejadas. Dado que las variables en estudio tienen diferentes unidades de medida, se han transformado las puntuaciones a puntuaciones típicas Z.

Se consideró un nivel de significancia estadística de 0,001 (99.9%).

Todos los análisis fueran realizados con el *software* SPSS 21.0.

5.7. Consideraciones éticas para la realización del presente estudio.

No existió ningún riesgo para los participantes del estudio, ya que sólo se incluyeron pruebas de papel y lápiz que se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica neuropsicológica.

Para proteger la confidencialidad de los datos, se asignaron números para identificar a los participantes en el proyecto.

A los participantes del presente estudio y/o en su caso a los familiares, se les pidió que firmaran un consentimiento informado en el cual: 1) se describió el propósito del estudio y los procedimientos a utilizar, 2) se informó que la participación en el estudio era absolutamente voluntaria y sin ningún costo para la persona, 3) se dejó claro que la persona podía negarse a participar en el estudio o retirarse en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, 4) Se informó que la investigación no representaba ningún riesgo físico para la persona, y que los sujetos seleccionados no recibirían ningún beneficio económico por participar en el estudio, y 6) se recalcó que la información personal sería confidencial y únicamente los investigadores del presente estudio serían las personas que podían tener acceso a ella. Todo el procedimiento contó con la revisión y aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Hospitalario de Vila Nova de Gaia (Oporto).

CAPÍTULO 6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Análisis de la normalidad de las variables en el estudio

El test Kolmogorov-Smirnov (K-S) reveló que las variables dependientes de la muestra, no tiene distribución normal (tabla 8), por esta razón se realizaron comparaciones con pruebas no paramétricas.

Tabla 8. Valores del test Kolmogorov-Smirnov para el total de la muestra.

	Kolmogorov-Smirnov (n=60)		
	Estadística	df	Sig.
Batería			
cognitiva breve inmediata	0.153	60	0.001
Batería	0.193	60	0.000
cognitiva breve retardada			
Figura compleja de Rey inmediata	0.165	60	0.000
Figura compleja de Rey retardada	0.177	60	0.000
Test de			
memoria lógica inmediata	0.143	60	0.004
Test de	0.144	60	0.003
memoria lógica retardada			

Df=Grados de libertad

6.2. Comparación de los rendimientos mnésicos visuales entre sujetos con DTA leve y sujetos sin deterioro cognitivo.

a) Rendimientos mnésicos visuales sin contenido semántico inmediato y retardado.

En la prueba U de *Mann-Whitney*, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la puntuación obtenida en la reproducción inmediata de la figura compleja de Rey (tabla 9). Son los sujetos sin deterioro cognitivo los que obtienen rendimientos más altos.

Tabla 9. Valores descriptivos. Comparaciones de mediana. Figura compleja de Rey.

	Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)			DTA leve (n=30)			u (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
Figura compleja de Rey inmediata	13.5	15	11	9.0	13	6	18.5 (=0.000)
Figura compleja de Rey retardada	9.0	11	8	6.0	9	0	32.0 (=0.000)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo

b) Rendimientos mnésicos visuales con contenido semántico inmediato y retardado.

En la tarea de memoria visual con contenido semántico (Batería cognitiva breve) encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tanto en la evocación inmediata como retardada ($p=0.000$). Los puntuaciones más altas lo obtiene los sujetos sin deterioro cognitivo (tabla 10).

Tabla 10. Valores descriptivos. Comparaciones de mediana. Batería cognitiva breve.

	Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)			DTA leve (n=30)			u (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
Batería cognitiva breve inmediata	9.0	10	7	7.0	9	5	93.5 (=0.000)
Batería cognitiva breve retardada	8	9	6	5.0	10	5	126.5 (=0.000)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

6.3. Comparación de los rendimientos mnésicos verbales con contenido semántico (inmediato y retardado) entre sujetos con DTA leve y sujetos sin deterioro cognitivo.

Rendimientos mnésicos verbales inmediato y retardado.

En la prueba U de “*Mann-Whitney*”, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de en la evocación inmediata y retardada ($p=0.000$) (tabla 11).

Tabla 11. Valores descriptivos. Comparaciones de mediana. Test de memoria lógica.

Memoria verbal lógica	Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)			DTA leve (n=30)			u (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
Inmediata	9.2	12	8	6.0	9	4	18.5 (=0.000)
Retardada	5.0	7	3	2.0	5	1	62.0 (=0.000)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo

6.4. Comparación entre los rendimientos mnésicos verbales y visuales en sujetos sin deterioro cognitivo.

a) Rendimientos mnésicos verbales y visuales sin contenido semántico inmediato y retardado.

Encontramos que en sujetos sin deterioro cognitivo no existen diferencias estadísticamente significativas en el “test de Wilconson” entre las puntuaciones obtenidas en las tareas de memoria verbal con contenido semántico y en las tareas de memoria visual sin contenido semántico inmediata ($p > 0.05$) (tabla 12).

Tabla 12. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. Sujetos sin deterioro cognitivo.

	Test memoria lógica inmediata			Figura compleja de Rey inmediata			z (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)	*0.721	2.14	0.245	0.914	1.49	-0.058	-0.278 (p=0.781)
	Test memoria lógica retardada			Figura compleja de Rey retardada			
Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)	*0.739	1.86	-0.38	0.654	1.53	0.21	-0.134 (p=0.894)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

*scores Z

b) Rendimientos mnésicos verbales y visuales con contenido semántico inmediato y retardado.

Encontramos que en sujetos sin deterioro cognitivo no existen diferencias estadísticamente significativas en el “test de Wilconson” entre las puntuaciones obtenidas en las tareas de memoria verbal y visual con contenido semántico, inmediata y retardada ($p > 0.05$) (tabla 13).

Tabla 13. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Batería cognitiva breve inmediata y retardada. Sujetos sin deterioro cognitivo.

	Test memoria lógica inmediata			Batería cognitiva breve inmediata			z (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)	*0.721	2.14	0.245	0.871	1.56	-0.523	-1.453 (p=0.146)
	Test memoria lógica retardada			Batería cognitiva breve retardada			
Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)	*0.739	1.86	-0.38	0.876	1.58	-0.545	-1.226 (p=0.220)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

*scores Z

6.5. Comparación entre los rendimientos mnésicos verbales y visuales en sujetos con DTA leve.

a) Rendimientos mnésicos verbales con contenido semántico y visuales sin contenido semántico inmediato y retardado.

Encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la memoria verbal con contenido semántico y visual sin contenido semántico inmediata y retardada ($p > 0,05$) en sujetos con DTA leve (tabla 14).

Tabla 14. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. DTA leve.

	Test memoria lógica inmediata			Figura compleja de Rey inmediata			z (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
DTA leve (n=30)	*-0.705	0.721	-1.65	-0.836	0.719	-2.00	-0.463 (p=0.643)
	Test memoria lógica retardada			Figura compleja de Rey retardada			
DTA leve (n=30)	*-0.945	0.739	-1.50	-0.669	0.654	-3.31	-0.237 (p=0.813)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

*scores Z

b) Rendimientos mnésicos verbales y visuales con contenido semántico inmediato y retardado.

Encontramos que en sujetos con DTA leve no existen diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en las tareas de memoria verbal y visual con contenido semántico inmediata y retardada ($p > 0.05$) (tabla 15).

Tabla 15. Comparación de mediana. Test de Memoria Lógica I, II y Batería cognitiva breve inmediata y retardada. DTA leve.

	Test memoria lógica inmediata			Batería cognitiva breve inmediata			z (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
DTA leve (n=30)	*-0.705	0.721	-1.65	-0.523	0.871	-1.91	-1.184 (p=0.236)
	Test memoria lógica retardada			Batería cognitiva breve retardada			
DTA leve (n=30)	*-0.945	0.739	-1.50	- 1.25	2.29	-1.25	-0.134 (p=0.893)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

*scores Z

6.6. Comparación entre los rendimientos mnésicos visuales con y sin contenido semántico (inmediato y retardado) en sujetos sin deterioro cognitivo.

Encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en las puntuaciones obtenidas en las tareas de memoria visual con y sin contenido semántico en la reproducción inmediata y retardada en sujetos sin deterioro cognitivo (tabla 16).

Tabla 16. Comparación de mediana. Batería cognitiva breve inmediata y retardada y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. Sujetos sin deterioro cognitivo.

	Batería cognitiva breve inmediata			Figura compleja de Rey inmediata			z (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)	*0.871	1.56	-0.523	0.914	1.49	-0.058	--2.464 (p=0.014)
	Batería cognitiva breve retardada			Figura compleja de Rey retardada			
Sujetos sin deterioro cognitivo (n=30)	*0.876	1.58	-0.545	0.654	1.53	0.21	-0.403 (p=0.687)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

*scores

6.7. Comparación entre los rendimientos mnésicos visuales con y sin contenido semántico (inmediato y retardado) en sujetos con DTA leve

En la prueba “*test de Wilcoxon*”, encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las tareas de memoria visual sin y con contenido semántico, inmediata y retardada ($p > 0,05$) en sujetos con DTA leve (tabla 17).

Tabla 17. Comparación de mediana. Batería cognitiva breve inmediata y retardada y Figura compleja de Rey inmediata y retardada. DTA leve.

	Batería cognitiva breve inmediata			Figura compleja de Rey inmediata			z (p)
	Md	Máx.	Mín.	Md	Máx.	Mín.	
DTA leve (n=30)	*-0.523	0.871	-1.91	-0.836	0.719	-2.00	-1.266 (p=0.205)
	Batería cognitiva breve retardada			Figura compleja de Rey retardada			
DTA leve (n=30)	*- 1.25	2.29	-1.25	- 0.669	0.654	-3.31	-0.319 (p=0.750)

Nota: Md: Mediana. Máx.: Valor máximo. Mín.: Valor mínimo.

*scores Z

CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El primer y segundo objetivo del presente estudio fue estudiar los rendimientos de la memoria visual con y sin contenido semántico y memoria verbal con contenido semántico en sujetos con DTA leve.

Los resultados muestran que los rendimientos en tareas que evalúan memoria visual inmediata y retardada con y sin contenido semántico en los pacientes con DTA leve son significativamente inferiores de los obtenidos por los sujetos sin deterioro cognitivo. Igual ocurre con los rendimientos en tareas de memoria verbal (inmediata y retardada) con contenido semántico. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por otros autores (Parra, Abrahams, Logie, y Della Sala, 2010; Viggiano, et al., 2008; Done y Hajilou, 2005; Viggiano, et al., 2007; Joubert, et al., 2010; Baek, et al., 2011).

En la forma típica de la EA, los ovillos neurofibrilares, están asociados con las disfunciones cognitivas, desarrolladas inicialmente en la corteza subhipocampal anterior (perirrinal/entorrinal) antes de alcanzar el hipocampo, zonas relacionadas con la memoria. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el proceso patofisiológico de la EA ejerce un efecto nocivo específico en estos circuitos de memoria, incluso antes de la aparición de otras manifestaciones clínicas.

En la EA la patología neurofibrilar, comienza en la corteza perirrinal medial (CPm) antes de extenderse a la corteza entorrinal (CE) y al hipocampo (HP) en el lóbulo medial temporal anterior (LTMa). Mientras que el papel de la CE/HP, fundamental en la formación de la memoria episódica, se encuentra bien establecido, recientes investigaciones sugieren que la CP es necesaria para formar memorias semánticas de objetos individuales.

En nuestro estudio los sujetos con DTA leve presentan peor performance en ambas las tareas de memoria visual y verbal en comparación con el grupo de control al igual que los resultados obtenido por Irish y colegas (2016).

El tercer objetivo específico era analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con y sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria verbal con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos sin deterioro cognitivo. Hemos encontrado que los rendimientos mnésicos en sujetos sin deterioro cognitivo no difieren en función del tipo de material que tienen que memorizar. El hecho de que no existan diferencias diferencia, puede ser debido, entre otros factores, a la baja dificultad de la tarea que los sujetos tienen que realizar.

Los sujetos del grupo de control pueden decodificar, permanecer activos en la memoria de trabajo e integrar información de diferentes fuentes con eficacia sean visuo-espaciales/visuo-semánticas o semántica. Estas memorias no son independientes; existe primeramente interdependencia entre los diferentes subtipos de memoria (Greenberg y Verfaellie, 2010). Esta interdependencia depende de la integridad de las redes neuronales, por lo que puede haber coactivación de conceptos codificados en una modalidad diferente o que pueda existir sinergias entre los diferentes subtipos de memoria, p . ej. semántica y episódica.

Además hay evidencias de que los diferentes subtipos de memoria están mediados por estructuras anatómicas distintas (Tulving, 2002). Su integración depende de la integridad de la sustancia blanca. La diferencia anatómica se hace más evidente, cuando ocurre el fallo de su integración, tales como los trastornos degenerativos del cerebro (Hirni et al., 2013).

Nuestros resultados no son concordante con los de Schonfeld y Ehlers (2006) que han propuesto que el recuerdo de un estímulo por imagen puede ser más eficiente en las experiencias diarias de la memoria de que el recuerdo por palabras (verbal). La importancia de las imágenes visuales en el proceso de recuperación según Williams, Healy y Ellis (1999), conlleva a una recuperación más rápida y más específica que los estímulos sin imágenes. Estos resultados han sido puestos de manifiesto en otros

trabajos como por ejemplo, Anderson, Dewhurst y Nash (2012); Rasmussen y Berntsen (2014); Williams et al. (2006).

El cuarto objetivo se centró en analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con y sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria verbal con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos con DTA leve. Como en el caso de los sujetos sin deterioro cognitivo, nuestros resultados ponen de manifiesto que no existen diferencias a la hora de llevar a cabo tareas mnésicas en estos sujetos en función de que la información sea presentada por vía visual y con y sin contenido semántico que por vía verbal con contenido semántico.

Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en otras investigaciones. Por ejemplo, Muramoto (1984) indica que la memoria visual sin contenido semántico declina más abruptamente con la edad que la memoria verbal. La ejecución en tareas de memoria visual sin contenido semántico está relacionada con el grado de severidad de la demencia. También los resultados de Valls-Pedret (2011) revelan que la memoria episódica visual se ve afectada en la fase inicial de la EA.

Barbeau y colegas (2004) señalan una disminución gradual en la identificación visual de objetos en sujetos con DTA leve y moderada, aunque en menor dimensión en la DTA leve. Los pacientes con DTA necesitan de una mayor cantidad de información física para ejecutar correctamente una tarea de recuerdo mnésico visual en relación a los sujetos del grupo control.

En un estudio reciente de Joubert y colegas (2016) han verificado en comparación con el grupo de control, un déficit más pronunciado en la memoria semántica en el grupo de EA que está asociado a la reducción del volumen de materia gris en la región del lóbulo temporal anterior; y a un mayor hipometabolismo en la región temporoparietal izquierda, las dos regiones importantes de la red semántica.

Aunque algunos autores (Done y Hajilou, 2005; Viggiano, et al., 2007) han demostrado que en etapas iniciales de la EA los pacientes pueden tener dificultades en realizar tareas visuales de recuerdo retardado, en nuestro estudio no se han obtenido diferencias entre la memoria verbal y visual.

Una posible explicación para este resultado inicial es que las representaciones a largo plazo en la memoria semántica están de alguna manera alteradas, así, la identificación visual en pacientes con DTA presenta una mayor dificultad en la recuperación de esa información. Es posible que exista dificultades a nivel de codificación de la información, debido a alteraciones en los procesos atencionales y capacidad de asociar e integrar la información (Barbeau, et al., 2004).

La capacidad de retener información visual y relacionarla depende altamente de la integridad del hipocampo. Esta estructura es una de las primeras en cambiar, incluso en estadios tempranos de la enfermedad.

Muchos de los resultados controvertidos encontrados en la literatura pueden estar relacionados, entre otros factores, al tamaño muestral, poblaciones no representativas o fallos en la comparación entre los sujetos en los estados iniciales y finales de la enfermedad (El Hajj, et al., 2016).

El quinto objetivo de este trabajo era analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico (inmediata y retardada) en sujetos sin deterioro cognitivo. No encontramos diferencias entre las tareas.

El hecho de que existe una asociación entre la información visual y semántica puede ayudar a profundizar los trazos de memoria en el aprendizaje de material. Para el grupo de control no se observó ninguna dificultad al comparar entre material visual con y sin contenido semántico. La integridad de las estructuras temporo-mediales y prefrontales evita que haya una segregación de los rendimientos.

En relación al sexto y último objetivo, analizar si los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual sin contenido semántico (inmediata y retardada) difieren de los obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico (inmediata y retardada) en pacientes con DTA leve, no encontramos diferencias entre las tareas.

Los pacientes con DTA leve de nuestro estudio no presentan diferencias significativas entre los resultados de la memoria visual sin contenido semántico (test de la figura compleja de Rey Osterrieth), y los resultados de la memoria visual con contenido semántico.

Como ya se mencionó anteriormente las estructuras mediales del lóbulo temporal (por ejemplo, hipocampo) son fundamentales para la formación de nuevos recuerdos y centralmente se relacionan con el desarrollo de la EA (Albert, 1996). La atrofia del lóbulo temporal medial asociada con el déficit de memoria episódica son características progresivas en el desarrollo de la EA (Marra et al., 2011).

Las lesiones y los estudios de neuroimagen funcionales han encontrado que la tareas mnésicas están lateralizadas en función del tipo de material (Wagner, 1998). Las estructuras izquierdas del hemisferio (hipocampo izquierdo incluido) están implicadas generalmente en la memoria verbal (Kelley, et al., 1998), mientras que las estructuras derechas del hemisferio (hipocampo derecho incluido) apoyan la memoria espacial no verbal (Banks, et al., 2012).

Bonner-Jackson y colegas (2015) encontraron evidencia de lateralización de material específico. La retención de información verbal se asocia positivamente con el volumen del hipocampo izquierdo, aunque que la información no verbal estaban positivamente asociadas al volumen del hipocampo derecho. Contrariamente a nuestros resultados, estos autores afirman que la memoria no verbal puede tener un alto valor diagnóstico, particularmente en los individuos con mayor riesgo para el desarrollo de EA.

Para Okonkwo y colegas (2014) el aprendizaje no verbal y la memoria retardada son medidas que distingue individuos que permanecen estables de los otros que

demonstraron declinación en el periodo de follow-up. Otros han encontrado que la memoria visual, más que la memoria verbal, es una medida predictiva del declive de la memoria y del desarrollo de la EA (Kawas, et al., 2003; Snitz, et al., 2013).

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- Los pacientes con DTA leve presentan, peores rendimientos mnésicos visuales con contenido semántico-conceptual, inmediato y retardado, que los sujetos sin deterioro cognitivo.

- Los pacientes con DTA leve presentan, peores rendimientos visuales sin contenido semántico-conceptual, inmediato y retardado, que los sujetos sin deterioro cognitivo.

- Los pacientes con DTA leve presentan, peores rendimientos mnésicos verbales con contenido semántico-conceptual, inmediato y retardado, que los sujetos sin deterioro cognitivo.

- En relación a los rendimientos visuales, con y sin contenido semántico-conceptual, comparados con los rendimientos obtenidos en memoria verbal, tanto inmediata como retardada, los sujetos sin deterioro cognitivo, no difieren.

- En pacientes con DTA leve los rendimientos en tareas de memoria visual con y sin contenido semántico no difieren de los rendimientos obtenidos en memoria verbal, tanto inmediata como retardada.

- Los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico y memoria visual sin contenido semántico ambas inmediata y retardada no difieren en sujetos sin deterioro cognitivo.

- Los rendimientos obtenidos en tareas de memoria visual con contenido semántico y memoria visual sin contenido semántico ambas inmediata y retardada, no difieren en sujetos con DTA leve.

- Ni el aspecto semántico-conceptual del material utilizado, ni el aspecto temporal de evocación del recuerdo parecen influir en los rendimientos mnésicos de los pacientes en estadio leve del deterioro cognitivo de la DTA.

Limitaciones y perspectivas futuras

Este estudio tiene algunas limitaciones que se deben tener en cuenta para futuras investigaciones.

- Tamaño muestral
- No se ha evaluado la memoria verbal con contenido semántico. Sería recomendable realizar una evaluación de la función mnésica que aborden todos los componentes que la integran.
- Estudiar y comparar los rendimientos mnésicos de pacientes con DTA con diferentes grados de severidad.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Abe, K., Inokawa, M., Kashiwagi, A., & Yanagihara, T. (1998). Amnesia after a discrete basal forebrain lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *65*(1), 126-130. doi.org/10.1136/jnnp.65.1.126
- Aggleton, J. P. (1993). The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states [Review]. *Trends in Neuroscience*, *16*, 328-333. doi.org/10.1016/0166-2236(93)90110-8
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, *22*, 425-444. http://dx.doi.org/10.1017/s0140525x99002034
- Agranoff, B. W., Cotman, C. W., & Uhler, M. D. (1999). Learning and memory. In G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers, S. K. Fisher y M. D. Uhler (Eds.), *Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular, and Medical Aspects* (pp. 1027-1050). Philadelphia and New York: Lippincott-Raven Publishers.
- Akinyemi, R. O., Mukaetova-Ladinska, E. B., Attems, J., Ihara, M., & Kalaria, R. N. (2013). Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research*, *10*(6), 642-653. doi.org/10.2174/15672050113109990037
- Alathari, L., Trinh Ngo, C., & Dopkins, S. (2004). Loss of distinctive features and a broader pattern of priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *18*(4), 603-612. http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.603
- Alberca, R. (2002). Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer. In R. Alberca y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias* (2 ed.) (pp. 233-251). Madrid: Médica.
- Albert, M.S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*; *93*:13547-51.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 270-279. http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Alescio-Lautier, B., Michel, F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., & Paban, V. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive

- impairment and Alzheimer disease: Role of attention. *Neuropsychologia*, 45(8), 1948-1960. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.033>
- Alvarez, P., & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(15), 7041-7045. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.15.7041>
- Alzheimer's Association. (2007). *Alzheimer's disease and Type 2 Diabetes: What is the link?* Retrieved diciembre 5, 2012, from http://www.alz.org/national/documents/topicsheet_diabetes.pdf. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/918680>
- Alzheimer's Association. (2011). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 7(2). Retrieved diciembre 6, 2012, from http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2011.pdf. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.02.004>
- Alzheimer's Disease Internacional. (1984). Retrieved diciembre 12, 2010, from <http://www.alz.co.uk>.
- Amaducci, L., Lippi, A., & Bracco, L. (1992). Alzheimer's disease: Risk factors and therapeutic challenges. In M. Bergener (Ed.), *Fundamentos Biológicos de la Conducta* (2 ed.) (pp. 555-612). Madrid: Sanz y Torres.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3th ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amiri, H., Saeidi, K., Borhani, P., Manafirad, A., Ghavami, M., & Zerbi, V. (2013). Alzheimer's disease: Pathphysiology and applications of magnetic nanoparticles as MRI theranostic agents. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(11), 1417-1429. [doi.org/10.1021/cn4001582](http://dx.doi.org/10.1021/cn4001582)
- Anderson, R. J., Dewhurst, S. A., & Nash, R. A. (2012). Shared cognitive processes underlying past and future thinking: the impact of imagery and concurrent task demands on event specificity. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 38, 356e365.
- Andrew, M. K., Fisk, J. D., & Rockwood, K. (2011). Social vulnerability and prefrontal cortical function in elderly people: A report from the Canadian Study of Health

- and Aging. *International Psychogeriatrics*, 23(1), 450-458. <http://dx.doi.org/10.1017/s1041610210001195>
- Arcia, E., & Gualtieri C. T. (1993). Association between patient report of symptoms after mild head injury and neurobehavioral performance. *Brain injury*, 7(6), 481-489. <http://dx.doi.org/10.3109/02699059309008175>
- Ardiles, A. O., Tapia-Rojas, C. C., Mandai, M., Alexandre, F., Kirkwood, A., Inestrosa, N. C., & Palacios, A. G. (2012). Postsynaptic dysfunction is associated with spatial and object recognition memory loss in a natural model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(34), 13835-13840. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1201209109>
- Argimon, I., & Stein, L. (2005). Cognitive abilities in older seniors: a longitudinal study. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(1), 64-72. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2005000100008>
- Arriagada, P., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., & Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles, but not plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 631-639. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.42.3.631>
- Askarova, S., Yang, X., & Lee, J. (2011). Impacts of membrane biophysics in Alzheimer's disease: from amyloid precursor protein processing to $\alpha\beta$ peptide-induced membrane changes. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 13497, 1-12. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/134971>
- Assal, F., & Cummings, J. L. (2002). Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion of Neurology*, 15, 445-50. <http://dx.doi.org/10.1097/00019052-200208000-00007>
- Associação Americana de Psiquiatria. (2000). *Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais - DSM-IV-TR* (4ª ed.). Lisboa: Climepsi.
- Astell, A. J., & Harley, T. A. (1998). Naming problems in dementia: Semantic or lexical? *Aphasiology*, 12, 357-374. <http://dx.doi.org/10.1080/02687039808249538>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence (Ed.), *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol.2, pp. 89-115). New York: Academic Press.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 224, 82-90.
- Bäckman, L., & Small, B. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's

- disease. *Psychology and Aging*, 13(2), 267-276. <http://dx.doi.org/10.1037/0882-7974.13.2.267>
- Baddeley, A. D. (1976). *The Psychology of Memory*. New York: Basic Books.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A. D., & Della, S. (1996). Working memory and executive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 351, 1397-1404. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.1996.0123>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press. [http://dx.doi.org/10.1016/s0079-7421\(08\)60452-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0079-7421(08)60452-1)
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485-493. [doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485](http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485)
- Baddeley, A. D., & Lieberman, K. (1980). Spatial working memory. In R. Nickerson (Ed.), *Attention and Performance VIII* (pp. 521-539). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Baddeley, A. D., & Wilson, B. (1986). Amnesia, autobiographical memory and confabulation. In D. Rubin (Ed.), *Autobiographical memory* (pp. 225-252). Cambridge: Cambridge University Press. [doi.org/10.1017/cbo9780511558313.020](http://dx.doi.org/10.1017/cbo9780511558313.020)
- Baddeley, A. D., & Wilson, B. A. (1993). A developmental deficit in short-term phonological memory: Implications for language and reading. *Memory*, 1, 65-78. [doi.org/10.1080/09658219308258225](http://dx.doi.org/10.1080/09658219308258225)
- Baek, M. J., Kim, H. J., Ryu, H. J., Lee, S. H., Han, S. H., Na, H. R., Chang, Y., Chey, J. Y., & Kim, S. (2011). The usefulness of the story recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 18(2), 214-229.
- Balin, B. J., & Hudson, A. P. (2014). Etiology and Pathogenesis of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(3), 1-10.
- Balthazar, M., Yasuda, C., Cendes, F., & Damasceno, B. (2010). Learning, retrieval, and recognition are compromised in aMCI and mild AD: are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(1), 205-209. [doi.org/10.1017/s1355617709990956](http://dx.doi.org/10.1017/s1355617709990956)

- Banks, S.J., Jones-Gotman, M., Ladowski, D., Sziklas, V. (2012). Sex differences in the medial temporal lobe during encoding and recognition of pseudowords and abstract designs. *Neuroimage*; 59:1888–95.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62, 1317-1322. doi.org/10.1212/01.wnl.0000120548.24298.db
- Barbizet, J. (1969). Psychophysiological mechanisms of memory. In P. J. Vinken y G. W. Bruyn (Eds), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 3, pp. 258-267). Amsterdam: Elsevier Science.
- Barbizet, J. (1970). *Pathologie de la memoire*. Paris: Presses Univers. De France.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Forman, S. D., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (1997). Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 35, 1373-1380. doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00072-9
- Barreto, J. (2005). Os sinais da doença e a sua evolução. In A. Castro-Caldas y A. De Mendonça (Eds.), *A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal* (pp. 27-40). Lisboa: Lidel.
- Bartrés-Faz, D., Clemente, I. C., & Junqué, C. (1999). Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Revista de Neurología*, 29(1), 64-70.
- Bastin, C., Genon, S., & Salmon, E. (2013). Enhancing the salience of fluency improves recognition memory performance in mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(4), 1033-1039.
- Bastin, C., Kerrouche, N., Lekeu, F., Adam, S., Guillaume, B., Lemaire, C., Aerts, J., D'Ydewalle, G., Collette, F., & Salmon, E. (2011). Neural correlates of controlled memory processes in questionable Alzheimer's disease. In J. W. Asford, A. Rose, M. Adamson, P. Bayley, O. Sabri, A. Furst, S. E. Black y M. Weiner (Eds.), *Advances in Alzheimer's Disease* (Vol. 2, pp. 191-204).
- Bauer, R. M., Tobias, B., & Valenstein, E. (1993). Amnestic disorders. In K. M. Heilman y E. Valenstein (Eds), *Clinical Neuropsychology* (pp. 523-602). New York: Oxford University Press.
- Bear, M. F., Connors, B., & Paradiso, M. A. (1996). *Neuroscience: Exploring the Brain*. New York: Williams and Wilkins.
- Beaunieux, H., Eustache, F., Busson, P., de la Sayette, V., Viader, F., & Desgranges, B. (2012). Cognitive procedural learning in early Alzheimer's disease: impaired

- processes and compensatory mechanisms. *Journal of Neuropsychology*, 6(1), 31-42. doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02002.x
- Beck, I. R., Gagneux-Zurbriggen, A., Berres, M., Taylor, K. I., & Monsch, A. U. (2012). Comparison of verbal episodic memory measures: Consortium to establish a registry for alzheimer's disease-neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB) versus California verbal learning test (CVLT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(5), 510-519. doi.org/10.1093/arclin/acs056
- Becker, J., & Overman, A. (2002). El déficit de la memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer. II Conferencia Barcelona-Pittsburg [Versión electrónica]. *Revista de Neurología*, 35(8), 777-783.
- Benton, A. L. (1974). *Revised Visual Retention Test*. New York: Psychological Corporation.
- Berg, I. J., Koning-Haanstra, M., & Deelman, B. G. (1991). Long-term effects of memory rehabilitation: a controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1, 97-111.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60(1), 91-93. doi.org/10.1136/jnnp.60.1.91
- Bjork, R. A. (1975). Retrieval as a memory modifier: An interpretation of negative recency and related phenomena. In R. L. Solso (Ed.), *Information processing and cognition: The Loyola Symposium* (pp. 123–144). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Blass, J. P. (1993). Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome. *Neurology*, 43(4), S25-S38.
- Blass, J. P. (2001). Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *Journal of Neuroscience Research*, 66, 851–856. doi.org/10.1002/jnr.10087
- Blessed, G., Tomlinson, B., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry*, 114(512), 797-811. doi.org/10.1192/bjp.114.512.797
- Bonner-Jackson, A., Mahmoud, S., Justin Miller, J., and Banks, S.J. (2015). Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population. *Alzheimer's Research & Therapy*; 7:61 DOI 10.1186/s13195-015-0147-9
- Borda, C. (2006). *Alzheimer's disease and memory drugs*. New York: Chelsea House Publishing.
- Borenstein, A., Copenhaver, C., & Mortimer, J. (2006). Early-life risk factors for

- Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(1), 63–72.
- Braak, H., & Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 165, 3-12.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2013). Evolutional aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(SUPPL. 1), S155-S161.
- Brand, N., & Jolles, J. (1987). Information processing in depression and anxiety. *Psychological Medicine*, 17, 145-153.
- Bransford, J. D., Franks, J. J., Morris, C. D., & Stein, B. S. (1979). Some general constraints on learning and memory research. In L. Cermak y F. Craik (Eds.), *Levels of processing in human memory*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Brion, S., & Mikol, J. (1978). Atteinte du noyau lateral dorsal du thalamus et syndrome de Korsakoff alcoolique. *Journal of the Neurological Sciences*, 38, 249–261. doi.org/10.1016/0022-510x(78)90071-0
- Britt, W. G., Hansen, A. M., Bhaskerrao, S., Larsen, J. P., Petersen, F., Dickson, A., Dickson, C., & Kirsch, W. M. (2011). Mild Cognitive Impairment: Prodromal Alzheimer's Disease or Something Else? *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(3), 543-551.
- Brooks, D. (1975). Long and Short Term Memory in Head Injured Patients. *Cortex*, 10, 329-340.
- Brooks, L. (1967). The suppression of visualization by reading. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 19, 289-299. doi.org/10.1080/14640746708400105
- Broxmeyer, L. (2005). Thinking the unthinkable: Alzheimer's, Creutzfeldt–Jakob and mad cow disease: the age-related reemergence of virulent, foodborne, bovine tuberculosis or losing your mind for the sake of a shake or burger. *Medical Hypotheses*, 64, 699-705. doi.org/10.1016/j.mehy.2004.10.008
- Brunswik, E. (1957). Scope and aspects of the cognitive problem. In R. Jessor y K. Hammond (Eds.), *Cognition: The Colorado Symposium* (pp. 1-27). Chicago: University of Chicago Press.
- Buckner, R. L., & Petersen, S. E. (1996). What does neuroimaging tell us about the role of prefrontal cortex in memory retrieval? *Semin. Neurosci.*, 8, 47–55. doi.org/10.1006/smns.1996.0007
- Buckner, R. L., Raichle, M. E., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1996). Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J. Neurosci.*, 16, 6219–6235.
- Burnes, D. P. R., & Burnette, D. (2013). Broadening the etiological discourse on Alzheimer's disease to include trauma and posttraumatic stress disorder as

- psychosocial risk factors. *Journal of Aging Studies*, 27(3), 218-224. doi.org/10.1016/j.jaging.2013.03.002
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 285-305. doi.org/10.1037/0033-2909.117.2.285
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., & Lipton, R. B. (1999). Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology*, 52, 231-238.
- 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.
- Butterfield, D. A., Swomley, A. M., & Sultana, R. (2013). Amyloid [3-Peptide (1-42)-induced oxidative stress in Alzheimer disease: Importance in disease pathogenesis and progression. *Antioxidants and Redox Signaling*, 19(8), 823-835. doi.org/10.1089/ars.2012.5027
- Butters, M. A., Kaszniak, A. W., Glisky, E. L., Eslinger, D. L., & Schacter, D. L. (1994). Recency discrimination deficits in frontal lobe patients. *Neuropsychology*, 8, 343-353. doi.org/10.1037/0894-4105.8.3.343
- Butters, N., Samuels, I., Goodglass, H., & Brody, B. (1970). Shortterm visual and auditory memory disorders after parietal and frontal lobe damage. *Cortex*, 6, 440-459.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 613-625. doi.org/10.1038/nrn2459
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., Jennings, J. M., Houle, S., & Craik, F. I. M. (1997). Age related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 17(1), 391-400.
- Cajal, S. R. (1894). The Croonian lecture: la fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*, 55, 444-468. doi.org/10.1098/rspl.1894.0063
- Calabrese, P., Markowitsch, H. J., Harders, A. G., Scholz, M., & Gehlen, W. (1995). Fornix damage and memory: A case report. *Cortex*, 31, 555-564.
- Calkins, M. W. (1898). Short studies in memory and association from the Wellesley College psychological laboratory. *Psychological Review*, 5, 451-462.
- Cameron, A. S., & Archibald, Y. M. (1981). Verbal memory deficit after left fornix removal: A case report. *International Journal of Neuroscience*, 12, 201.

- Capdevila, V., & García, M. (2007). Neuroplasticidad y enfermedad de Alzheimer. *Geroinfo. Rnps*, 2, 1-18.
- Caramelli, P., Robitaille, Y., Laroche-Cholette, A., Nitrini, R., Gauvreau, D., Joannette, Y., & Lecours, A. R. (1998) Structural correlate of cognitive deficits in a selected group of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11, 184-190.
- Carlesimo, G. A., Perri, R., Turriziani, P., Tomaiuolo, F., & Caltagirone, C. (2001). Remembering what but not where: independence of spatial and visual working memory in the human brain. *Córtex*, 37(4), 457-473.
- Carnero Pardo, C., & Montoro Ríos, M. (2004). El Test de las Fotos. *Revista de Neurología*, 39, 801-806.
- Carruthers, M. J. (1990). *The Book of Memory: A Study of Memory in Medieval Culture*. New York: Cambridge University Press.
- Castellani, J., Zhu, X., Lee, G., Smith, A., & Perry, G. (2009). Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: reductionist versus expansionist approaches. *Int. J. Mol. Sci*, 10, 1386-1406. doi.org/10.3390/ijms10031386
- Castellani, R. J., & Perry, G. (2014). The complexities of the pathology-pathogenesis relationship in Alzheimer disease. *Biochemical Pharmacology*.
- Cedazo, A., Mustafa, A., & Mateos, L. (2011). Plasma cholesterol and risk for late-onset Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 11, 495-498. doi.org/10.1586/ern.11.36
- Chang, Y. L., Bondi, M. W., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J. Jr., Jacobson, M. W., & Dale, A. M. (2010). Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(5), 1237-1247. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.024
- Chapman, R. M., Mapstone, M., Gardner, M. N., Sandoval, T. C., McCrary, J. W., Guillily, M. D., Reilly, L. A., & DeGrush, E. (2011). Women have farther to fall: Gender differences between normal elderly and Alzheimer's disease in verbal memory engender better detection of Alzheimer's disease in women. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(4), 654-662.
- Charchat, H., Nitrini, R., Caramelli, P., & Sameshima, K. (2001). Investigação de marcadores clínicos dos estágios iniciais da doenç a de Alzheimer com testes neuropsicológicos Computadorizados. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14(2), 305-316. doi.org/10.1590/s0102-79722001000200006

- Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., Sameshima, K., & Nitrini, R. (2005). Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27(12), 79-82.
- Charnallet, A., & Carbonnel, S. (2000). L' évaluation des gnosies visuelles. In X. Seron y M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (pp. 207-224). Marseille: Solal.
- Cho, J., Scarmeas, N., Jang, W., Marder, K., Tang, X., & Honig, L. (2011). Importance of symptomatic cerebral infarcts on cognitive performance in patients with Alzheimer's disease. *J Korean Med Sci*, 26, 412-416. doi.org/10.3346/jkms.2011.26.3.412
- Cofer, C. N., Bruce, D. R., & Reicher, G. M. (1966). Clustering in free recall as a function of certain methodological variations. *Journal of Experimental Psychology*, 71, 858-866. doi.org/10.1037/h0023217
- Cohen, B. H. (1963). Recall of categorized word list. *J. exp. Psychol.*, 66, 227-234. doi.org/10.1037/h0048846
- Cole, L., & Vassar, R. (2007). The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1. *Molecular Neurodegeneration*, 2(1), 2-22. doi.org/10.1186/1750-1326-2-22
- Conde, L. (1998). Risk factors and premorbid personality in alzheimer disease: preliminary study. (R). *Neurología de la conducta y demencias. Sociedad Española de Neurología*, 1-9.
- Cook, D., & Campbell, D. (1979). *Quasi-experimentation design and analysis issues for the field settings*. Boston, USA: Houghton Mifflin.
- Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia*, 6, 255-265. doi.org/10.1016/0028-3932(68)90024-9
- Corkin, S. (1984). Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy - Clinical Course and Experimental Findings in HM. *Seminars in Neurology*, 4(2), 249-259. doi.org/10.1055/s-2008-1041556
- Corkin, S., Amaral, D. G., Gonzalez, R. G., Johnson, K. A., & Hyman, B. T. (1997). H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 17, 3964-3979.
- Costa, P., Almeida, K., Magosso, M., & Segura-Muñoz, I. (2008). Aluminio como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Latino-am Enfermagem*, 16, 1-7.
- Cowan, N. (1993). Activation, attention, and short-term memory. *Memory & Cognition*, 21, 162-167. doi.org/10.3758/bf03202728

- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, *24*, 87-185. doi.org/10.1017/s0140525x01003922
- Craik, F. I., & Levy, B.A. (1976). The concept of primary memor. In W. K. Estes (Ed.), *Handbook of learning and cognitive processes* (Vol. 4). Hillsdale, NJ.: Lawrence Erlbaum Associates.
- Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 671-684. doi.org/10.1016/s0022-5371(72)80001-x
- Creamer, S., & Schmitter-Edgecombe, M. (2010). Narrative comprehension in Alzheimer's disease: Assessing inferences and memory operations with a think-aloud procedure. *Neuropsychology*, *24*(3), 279-290. dx.doi.org/10.1037/a0018107
- Crespo, S. D., & Fernández, V. C. (2011). Bases biomoleculares del envejecimiento neurocognitivo. *Psicogeriatría*, *3*(1), 9-17.
- Crosson, B., Hughes, C. W., Roth, D. L., & Monkowski, P. G. (1984). Review of Russel's norms for the Logical Memory and Visual Reproduction subtests of the Weschler Memory Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *52*, 635-641. doi.org/10.1037/0022-006x.52.4.635
- Crystal, M. A., Houropian, D. S., Katzman, R., & Jotkowitz, S. (1982). Biopsy-proved Alzheimer's disease presenting as a parietal lobe syndrome. *Annals of Neurology*, *12*, 181-185. doi.org/10.1002/ana.410120210
- Cumbo, E., & Ligorì, L. D. (2014). Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, *39*(3), 477-485.
- Cumming, A. (1990). Expertise in evaluating second-language compositions. *Language Testing*, *7*(1), 31-51. doi.org/10.1177/026553229000700104
- Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1992). *Dementia: a clinical approach* (2 ed.). Boston: Butterworth-Heineman.
- Cutting, J. (1979). Memory in functional psychosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psichiatry*, *42*, 131-137. doi.org/10.1136/jnnp.42.11.1031
- Dalla Barba, G., & Goldblum, M. (1996). The influence of semantic encoding on recognition memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *(34)*12, 1181-1186. doi.org/10.1016/0028-3932(96)00041-3

- Damasio, A. R., Graff-Radford, N. R., Eslinger, P. J., Damasio, H., & Kassell, N. (1985). Amnesia following basal forebrain lesions. *Archives of Neurology*, *42*, 263-271. doi.org/10.1001/archneur.1985.04060030081013
- Damasio, A. R., & Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*, 4957–4960. doi.org/10.1001/archneur.1985.04060030081013
- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1989). Amnesia caused by herpes simplex encephalitis, infarctions in basal forebrain, Alzheimer's disease, and anoxia/ischemia. In F. Boller y J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 149-166). Amsterdam: Elsevier.
- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res*, *41*, 81–94. doi.org/10.1016/0166-4328(90)90144-4
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Damasio, A., Tranel, D., Boles-Ponto, L., Watkins, G. L., & Hichwa, R. D. (1993). Visual recall with eyes closed and covered activates early visual cortices. *Soc. Neurosci. Abstr.*, *19*(2), 1603.
- De La Torre, J. C. (2013). Vascular risk factors: A ticking time bomb to Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, *28*(6), 551-559. doi.org/10.1177/1533317513494457
- De Michele, A., Lopez, L., & Sweet, A. (2011). Psychosis in Alzheimer's disease in the national. *International Journal of Alzheimer's Disease*. Mar 23;2011:926597. doi.org/10.4061/2011/926597
- De Oliveira, F. F., Bertolucci, P. H. F., Chen, E. S., & Smith, M. C. (2014). Risk factors for age at onset of dementia due to Alzheimer's disease in a sample of patients with low mean schooling from Sao Paulo, Brazil. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1002/gps.4094
- De Partz, M. P. (2000). Revalidation des troubles du langage oral: niveau léxico sémantique. In X. Seron y M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (pp. 131-146). Marseille: Solal.
- De Pascale, A. (2003). *Predictores neuropsicológicos del deterioro cognitivo mínimo en ancianos*. II International Congress of Neuropsychology in the Internet. Retrieved diciembre 10, 2005, from <http://www.serviciodc.com/congreso/congress/pass/conferences/DePascale-Predic.pdf>
- Deelman, B. G., Brouwer, W. H., Van Zomeren, A. H., & Saan, R. J. (1980). Functiestoornissen na trauma capitis (Cognitive impairment after trauma

- capitis). In A. Jennekens-Schinkel, J. J. Diamant, H. F. A. Diesfelt y R. Haaxma (Eds.), *Neuropsychologie in Nederland* (Neuropsychology in the Netherlands). Deventer: Loghnum Slaterus.
- Delazer, M., Semenza, C., Reiner, M., Hofer, R., & Benke, T. (2003). Anomia for people names in DAT - evidence for semantic and post-semantic impairments. *Neuropsychologia*, *41*(12), 1593-1598. doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00116-7
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *The California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A. D., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Partem span: A means of unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, *37*, 1189-1199. doi.org/10.1016/s0028-3932(98)00159-6
- Dhanjal, N. S., Warren, J. E., Patel, M. C., & Wise, R. J. S. (2013). Auditory cortical function during verbal episodic memory encoding in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *73*(2), 294-302. doi.org/10.1002/ana.23789
- Didic, M., Cherif, A. A., Gambatelli, D., Poncet, M., & Boudoresques, J. J. (1998). A permanent pure amnesic syndrome of insidious onset related to Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, *43*, 526-530. doi.org/10.1002/ana.410430418
- Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramoni, E., & Ceccaldi, M. (2013). Impaired visual recognition memory predicts Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *35*(5-6), 291-299. doi.org/10.1159/000347203
- Dikmen, S., Temkin, N., McLean, A., Wyler, A., & Machamer, J. (1987). Memory and head injury severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *50*(12), 1613-1618. doi.org/10.1136/jnnp.50.12.1613
- Dixon, R., Wahlin, A., Maitland, S., Hultsch, D., Hertzog, C., & Bäckman, L. (2004). Episodic memory change in late adulthood: Generalizability across samples and performance indices. *Memory & Cognition*, *32*(5), 768-778. doi.org/10.3758/bf03195867
- Domínguez, I., & Macías, C. (2005). Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Salud Pública*, *31*, 319-26.
- Done, D. J., & Hajilou, B. B. (2005). Loss of high-level perceptual knowledge of object structure in DAT. *Neuropsychologia*, *43*, 60-68. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.004
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce Jr., R., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn*, *34*(2), 218-245. doi.org/10.1006/brcg.1997.0899

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., de Souza, L. C., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9, 1118-1127. doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70223-4
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-746. doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3
- Dudas, R., Clague, F., Thompson, S., Graham, K., & Hodges, J. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(9), 1266-1276. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005
- Dywan, J., Segalowitz, S. J., Henderson, D., & Jacoby, L. L. (1993). Memory for source in traumatic brain injury. *Brain and Cognition*, 21, 20-43. doi.org/10.1006/brcg.1993.1002
- Earles, J., & Kersten, A. (2000). Adult age differences in memory for verbs and nouns. *Aging, Neuroscience, & Cognition*, 7, 130-139. doi.org/10.1076/1382-5585(200006)7:2;1-u;ft130
- Earles, J., Kersten, A., Turner, J., & McMullen, J. (1999). Influences of age, performance, and item relatedness on verbatim and gist recall of verb-noun pairs. *Journal of Psychology*, 126, 97-110. doi.org/10.1080/00221309909595354
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedchtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Duncker & Humblot. (The English edition is: Ebbinghaus, H. (1913). *Memory. A Contribution to Experimental Psychology*. New York: Teachers College, Columbia University).
- Eccles, J. C. (Ed.). (1985). *Mind and Brain: The Many-Faceted Problems*. New York: Paragon House.
- El Haj, M., Antoine, P., Amouyel, P., Lambert, J. C., Pasquier, F., & Kapogiannis, D. (2016). Apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 and episodic memory decline in Alzheimer's disease: A review. *Ageing Research Reviews*, 27, 15-22. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.002

- Emilien, G., Penasse, C., & Waltregny, A. (1998). Cognitive impairment in depressive disorders. Neuropsychological evaluation of memory and behavioural disturbances. *L'Encephale*, *24*(2), 138–150.
- Eschweiler, G. W., Leyhe, T., Klöppel, S., & Hüll, M. (2010). New developments in the diagnosis of dementia. *Deutsches Ärzteblatt International*, *107*(39), 677-683.
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1986). Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *J Neurosci.*, *6*(10), 3006-3009.
- Eysenck, M. W., & Eysenck, M. C. (1979). Processing depth, elaboration of encoding, memory stores, and expended processing capacity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, *5*(5), 472-484. doi.org/10.1037/0278-7393.5.5.472
- Feárt, C., Samieri, C., Rondeau, V., Amieva, H., Portet, F., & Dartigues, J. (2009). Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*, *302*, 638-648. doi.org/10.1001/jama.2009.1146
- Feigenbaum, E. A. (1970). Information processing and memory. In D. A. Norman (Ed.), *Models of human memory*. New York: Academic Press.
- Ferman, T., Lucas, J., Ivnik, R., Smith, G., Willis, F., Petersen, R., & Graffradford, N. (2005). Mayo's older African American Normative Studies: Auditory Verbal Learning Test norms for African American elders. *The Clinical Neuropsychologist*, *19*(2), 214-228. doi.org/10.1080/13854040590945300
- Fernández, M., & Zarranz, J. J. (2003). Demencias. In J. J. Zarranz (Ed.), *Neurología* (3ª ed.). Madrid: Elsevier España S. A.
- Ferry, B., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1999). Basolateral amygdala noradrenergic influences on memory storage are mediated by an interaction between b- and a1- drenocptors. *J. Neurosci.*, *19*, 5119–5123.
- Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., & Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. *Brain*, *115*, 155-178. doi.org/10.1093/brain/115.1.155
- Fisher, N. J., Rourke, B. P., Bieliauskas, L. A., Giordani, B., Berent, S., & Foster, N. L. (1997). Unmasking the heterogeneity of Alzheimer's disease: case studies of Individuals from distinct neuropsychological subgroups. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*(5), 713-754. doi.org/10.1080/01688639708403756
- Fletcher, P. C., Dolan, R. J., Shallice, T., Frith, C. D., Franckowiak, R. S., & Friston, K. J. (1996). Is multivariate analysis of PET data more revealing than the univariate approach? Evidence from a study of episodic memory retrieval. *Neuroimage*, *3*, 209-215. doi.org/10.1006/nimg.1996.0023

- Fletcher, P. C., Frith, C. D., & Rugg, M. D. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends Neurosci*, 20(5), 213–218. doi.org/10.1016/s0166-2236(96)01013-2
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, 121, 1249-1256. doi.org/10.1093/brain/121.7.1249
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista Síndrome De Down*, 27, 63-76.
- Fodero-Tavoletti, T., Okamura, N., Furumoto, S., Mulligan, S., Connor, R., & McLean, A. (2011). 18F-THK523: A novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain*, 134(Pt 4), 1089-1100. doi.org/10.1093/brain/awr038
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975) "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., & Gattaz, W. F. (2010). Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 8, 89. doi.org/10.1186/1741-7015-8-89
- Formiga, F., Fort, L., Robles, J., Riu, S., Rodríguez, D., & Sabartes, O. (2008). Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. *Rev Neurol*, 46, 72-76.
- Fotuhi, M., Mohassel, P., & Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nature Clinical Practice Neurology*, 5, 140-152. doi.org/10.1038/ncpneuro1044
- Francis, T., Palmer, M., Snape, M., & Wilcock, K. (1999). The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 137–147. doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137
- Freidl, W., Stronegger, W. J., Berghold, A., Reinhart, B., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2002). The agreement of the Mattis Dementia Rating Scale with the Mini-Mental State Examination. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(7), 685-686. doi.org/10.1002/gps.672
- Frisoni, G. S., Testa, C., Zorzan, A., Sabattoli, F., Beltramello, A., & Soininen, H. (2002). Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 657–664. doi.org/10.1136/jnnp.73.6.657

- Fuentes, P., & Slachevsky, A. (2005). Enfermedad de Alzheimer: actualización en terapia farmacológica. *Rev Méd Chile*, 133, 224-230. doi.org/10.4067/s0034-98872005000200012
- Funahashi, S., & Kubota, K. (1994) Working memory and prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 21, 1-11. oi.org/10.1016/0168-0102(94)90063-9
- Fuster, J. M. (1985). *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. New York: Raven Press.
- Gabrieli, J. D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49, 87-115. doi.org/10.1146/annurev.psych.49.1.87
- Gabrieli, J. D. E., Cohen, N. J., & Corkin, S. (1988). The impaired learning of semantic knowledge following medial temporal lobe resection. *Brain Cognition*, 7, 157-177. doi.org/10.1016/0278-2626(88)90027-9
- Gaffan, E. A., Gaffan, D., & Hodges, J. R. (1991). Amnesia following damage to the left fornix and to other sites. *Brain*, 114, 1297-1313. doi.org/10.1093/brain/114.3.1297
- Galeote, M., & Peraita, H. (1999). Memoria semântica y fluidez verbal en demencias. *Revista Espanola de Neuropsicología*, 1(2-3), 3-17.
- Galton, F. (1883). *Inquiries into humanfaculty and its development*. London: Dent.
- Galvin, E., & Sadowsky, H. (2012). Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *J Am Board Fam Med*, 25, 367-382. doi.org/10.3122/jabfm.2012.03.100181
- Gandía, L., Álvarez, M., Hernández, M., González, M., Pascual, R., & Rojo, J. (2006). Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 42, 471-477.
- Ganguli, M., Rodriguez, E., Mulsant, B., Richards, S., Pandav, R., Bilt, J. V., Dodge, H. H., Stoehr, G. P., Saxton, J., Morycz, R. K., Rubin, R. T., Farkas, B., & DeKosky, S. T. (2004). Detection and management of cognitive impairment in primary care: The Steel Valley Seniors Survey. *Journal of American Geriatrics Society*, 52(10), 1668–1675. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52459.x
- Garcia, C., & Alves, R. (2002). A experiência dos clínicos gerais-médicos de família portugueses com a demência. *Geriatrics*, 15, 9-28.
- Garcia, C., Costa, C., Guerreiro, M., Leitão, O., Mendonça, A., & Umbelino, J. (1994). Estimativa da prevalência da demência e da doença de Alzheimer em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 7, 487-491.
- García de la Rocha, M. L., & Olazarán, J. (2003). Criterios diagnósticos sindrómicos de demencia. In J. Peña-Casanova y A. R. Bayón (Coords.), *Guías en demencias*.

- Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. Revisión 2002* (pp. 3-6). Barcelona: Masson.
- Gasparini, M., Vanacore, N., Schiaffini, C., Brusa, L., Panella, M., & Talarico, G. (2002). A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci*, *23*, 11–14. doi.org/10.1007/s100720200017
- Gasser, J. (1988). La notion de mémoire organique dans la œuvre de T Ribot. *History and Philosophy of theLife Sciences*, *10*(2), 293–313.
- Geffen, G., Walsh, A., Simpson, D., & Jeeves, M. (1980). Comparison of the effects of transcortical and transcallosal removal of intraventricular tumors. *Brain*, *103*, 773–788. doi.org/10.1093/brain/103.4.773
- Gentner, D. (1981). Some interesting differences between nouns and verbs. *Cognition and Brain Theory*, *4*, 161-178.
- Gershberg, F. B., & Shimamura, A. P. (1995). Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, *13*, 1305–1333. doi.org/10.1016/0028-3932(95)00103-a
- Giaccone, G., Morbin, M., Moda, F., Botta, M., Mazzoleni, G., & Uggetti, A. (2010). Neuropathology of the recessive a673v app mutation: Alzheimer disease with distinctive features. *Acta Neuropathol*, *120*, 803–812. doi.org/10.1007/s00401-010-0747-1
- Gibson, J. J. (1979). *The ecological approach to visual perception*. Boston, M.A: Houghton Mifflin.
- Gimeno, C., & Cervera, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y pérdida auditiva. *Rev Neurol*, *50*, 65-71.
- Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Martinez, D., Roca, M., & Manesa, F. (2011). Impact of executive dysfunction on verbal memory performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *23*(1), 79-85.
- Gluck, M. A., & Myers, C. E. (1997). Psychobiological models of hippocampal function in learning and memory. *Annu. Rev. Psychol.*, *48*, 481-514. doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.481
- Goldberg, E., Antin, S. P., Bilder, R. M. Jr, Gerstman, L. J., Hughes, J. E., & Mattis, S. (1981). Retrograde amnesia: possible role of mesencephalic reticular activation in long-term memory. *Science*, *213*, 1392-1394. doi.org/10.1126/science.7268442
- Goldman-Rakic, P. S. (1992). Working memory and the mind. *Scientific American*, *267*, 110–117. doi.org/10.1038/scientificamerican0992-110
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular Basis of Working Memory. *Neuron*, *14*, 477-485. doi.org/10.1016/0896-6273(95)90304-6

- Gómez-Beldarrain, M., Garcia-Monco, J. C., Quintana, J. M., Llorens, V., & Rodeño, E. (1997). Diaschisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke. *Eur Neurol*, *37*, 82-89. doi.org/10.1159/000117415
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Schlageter, N. L., & Rapoport, S. I. (1986). Stability of metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, *36*, 1390-1392. doi.org/10.1212/wnl.36.10.1390
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *11*, 501-518. doi.org/10.1037//0278-7393.11.3.501
- Grammas, P. (2011). Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, *8*, 26. doi.org/10.1186/1742-2094-8-26
- Gratacap, A. (1866). *Théorie de la Mémoire*. Montpellier: Boehm and Fils.
- Greenberg D. L., Verfaellie M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology. *J. Int. Neuropsychology. Soc.* *16*, 748–753. doi: 10.1017/S1355617710000676.
- Greene, J., Hodges, J., & Baddeley, A. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, *33*(12), 1647-1670. doi.org/10.1016/0028-3932(95)00046-1
- Gu, Y., Nieves, W., Stern, Y., Luchsinger, A., & Scarmeas, N. (2010). Food combination and alzheimer disease risk. A protective diet. *Arch Neurol*, *67*, 699-706. doi.org/10.1001/archneurol.2010.84
- Guerreiro, M. (2002). Diagnóstico de demência. Uma questão de critérios DSM-IV ou ICD-10? *Psicologia*, *16*(1), 51-59.
- Guerreiro, M., Silva, A., & Botelho, M. (1994). Adaptação à população portuguesa na tradução do "Mini Mental State Examination" (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*, *1*, 9-10.
- Guevara, C., & Pardo, R. (2010). El déficit cognoscitivo mínimo como manifestación temprana de demencia. *Acta Neurol Colomb*, *26*, 39-51.
- Guise, E., Pesce, M., Foschi, N., Quattrini, A., Papo, I., & Lassonde, M. (1999). Callosal and cortical contribution to procedural learning. *Brain*, *122*, 49-62.
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., & Park, D. C. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*, 84-96. doi.org/10.1162/0898929052880048
- Habeck, C., Risacher, S., Lee, G. J., Glymour, M. M., Mormino, E., Mukherjee, S., Kim, S., Nho, K., DeCarli, C., Saykin, A. J., & Crane, P. K. (2012). Relationship

- between baseline brain metabolism measured using [18F]FDG PET and memory and executive function in prodromal and early Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*, 6(4), 568-583. doi.org/10.1007/s11682-012-9208-x
- Haist, F., Gore, J. B., & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nature Neuroscience*, 4, 1139-1145. doi.org/10.1038/nn739
- Hamilton, M. J., Bush, M., Smith, P., & Peck, A. W. (1982). The effects of bupropion, a new antidepressant drug, and diazepam, and their interaction in man. *Br J Clin Pharmacol*, 14, 791-797. doi.org/10.1111/j.1365-2125.1982.tb02038.x
- Harley, T. A., & Grant, F. (2004). The role of functional and perceptual attributes: evidence from picture naming in dementia. *Brain and Language*, 91(2), 223-234. doi.org/10.1016/j.bandl.2004.02.008
- Hashimoto, R., Yasufumi, T., & Imaharu, N. (2000). Amnesic confabulatory syndrome after focal basal forebrain damage. *Neurology*, 54(4), 978-980. doi.org/10.1212/wnl.54.4.978
- Haugrud, N., Crossley, M., & Vrbancic, M. (2012). Clustering and switching strategies during verbal fluency performance differentiate Alzheimer's disease and healthy aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 1153-1157. doi.org/10.1017/s1355617711001196
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behaviour: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.
- Heilman, K. M., Bowers, D., Watson, R. T., Day, A., Valenstein, E., Hammond, E., & Duara, R. (1990). Frontal hypermetabolism and thalamic hypometabolism in a patient with abnormal orienting and retrosplenial amnesia. *Neuropsychologia*, 28, 161-169. doi.org/10.1016/0028-3932(90)90098-9
- Heilman, K. M., & Sypert, G. W. (1977). Korsakoff's syndrome resulting from bilateral fornix lesions. *Neurology*, 27, 490-493. doi.org/10.1212/wnl.27.5.490
- Heinritz, F. (2005). Alzheimer's disease and trace elements: chromium and zinc. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 20, 89-93.
- Henson, R. N., Goshen-Gottstein, Y., Ganel, T., Otten, L. J., Quayle, A., & Rugg, M. D. (2003). Electrophysiological and haemodynamic correlates of face perception, recognition and priming. *Cerebral Cortex*, 13, 793-805. doi.org/10.1093/cercor/13.7.793
- Henson, R. N. A., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1999). Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: A functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain*, 122, 1367-1381. doi.org/10.1093/brain/122.7.1367

- Heyman, A., Wilkinson, W. E., Hurwitz, B. J., Schmechel, D., Sigmon, A. H., Weinberg, T., Helms, M. J., & Swift, M. (1983). Alzheimer's disease: genetic aspects and associated clinical disorders. *Annals of Neurology*, *14*(5), 507-515. doi.org/10.1002/ana.410140503
- Heyman, A., Wilkinson, W. E., Stafford, J. A., Helms, M. J., & Weinberg, T. (1984). Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of Neurology*, *15*, 335-341. doi.org/10.1002/ana.410150406
- Himi, D. I., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *51*(5), 930-937. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.013
- Hirni, D., Kivisaari, S., Monsch, A., Taylor, K. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease (*Neuropsychologia* 51; 930 – 937).
- Hodges, J. R., Patterson, K., & Tyler, L. K. (1994). Loss of semantic memory: Implications for the modularity of mind. *Cognitive Neuropsychology*, *11*, 505. doi.org/10.1080/02643299408251984
- Hodges, R., & Carpenter, K. (1991). Anterograde amnesia with fornix damage following removal of third ventricle colloid cyst. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *5*, 633–638. doi.org/10.1136/jnnp.54.7.633
- Hodges, R., Erzinclioglu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*(5-6), 380-391. doi.org/10.1159/000092534
- Hof, P. R., Glezer, I. I., Archin, N., Janssen, W. G., Morgane, P. J., & Morrison, J. H. (1992). The primary auditory cortex in cetacean and human brain: A comparative analysis of neurofilament protein-containing pyramidal neurons. *Neuroscience Letters*, *146*, 91-95. doi.org/10.1016/0304-3940(92)90180-f
- Hof, P. R., & Morrison, J. H. (1999). The cellular basis of cortical disconnection in Alzheimer's disease and related dementing conditions. In R. D. Terry, R. Katzman, K. L. Bick y S. S. Sisodia (Eds.), *Alzheimer disease* (pp. 207-232). New York: Raven.
- Hof, R., Cox, K., & Morrison H. (1990). Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: I. Superior frontal and inferior temporal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *301*, 44-54. doi.org/10.1002/cne.903010105

- Hof, R., & Morrison, H. (1990). Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *301*, 55-64. doi.org/10.1002/cne.903010106
- Holmes, E. A., & Mathews, A. (2010). Mental imagery in emotion and emotional disorders. *Clin Psychol Rev*, *30*(3), 349e362.
- Hori, T., Sanjo, N., Tomita, M., & Mizusawa, H. (2013). Visual reproduction on the wechsler memory scale-revised as a predictor of alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *35*(3-4), 165-176. doi.org/10.1159/000346738
- Hort, J., O'Brien, T., Gainotti, G., Pirttila, T., Popescu, O., & Rektorova, I. (2010). EFNS Guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, *17*, 1236-1248. doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
- Hoyer, S. (2004). Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *European Journal of Pharmacology*, *490*(1-3), 115-125. doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.049
- Huber, S. J., Shuttleworth, E. C., & Paulson, G. W. (1986). Dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *43*, 987-990. doi.org/10.1001/archneur.1986.00520100009006
- Hughes, C., Berg, L., Danzinger, L., Coben, L., & Martin, R. (1982). Clinical Dementia Rating (CDR). *British Journal of Psychiatry*, *140*, 566-572. doi.org/10.1192/bjp.140.6.566
- Humphreys, G. W., & Bruce, V. (1989). *Visual cognition: computational, experimental and neuropsychological perspectives*. Hove, U.K.: Erlbaum.
- Hyde, T., & Jenkins, J. (1969). Differential effects of incidental tasks on the organization of recall of a list of highly associated words. *Journal of Experimental Psychology*, *82*, 472-481. doi.org/10.1037/h0028372
- Hyman, B. T., & Trojanowski, J. Q. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*, 1095-1097. doi.org/10.1097/00005072-199710000-00002
- Imtiaz, B., Tolppanen, A. M., Kivipelto, M., & Soininen, H. (2014). Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical Pharmacology*. Apr 15;88(4):661-70. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.003.

- Inouye, S. K., Van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, A. P., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, *113*(12), 941-948. doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941
- Irish, M., Bunk, S., Tu, S., Kamminga, J., Hodges, J. R., Hornberger, M., & Piguet, O. (2016). Preservation of episodic memory in semantic dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, *81*, 50-60. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.005
- Jack, C. R. Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 257-262. doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004
- Jalbert, J., Daiello, A., & Lapane, L. (2008). Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiologic Reviews*, *30*, 15-34. doi.org/10.1093/epirev/mxn008
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Janet, P., & Seailles, G. (1902). *A history of the problems of Philosophy. Vol. 1: Psychology*. London: Mc. Millan.
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., Kritchevsky, M., & Squire, L. R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 548-560. doi.org/10.1037//0735-7044.103.3.548
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1989). Memory and metamemory: Comparisons between patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Psychobiology*, *17*, 3-11.
- Jenkins, J., Mink, W., & Russell, W. (1958). Associative clustering as a function of verbal association strength. *Psychological Reports*, *4*, 127-136. doi.org/10.2466/pr0.1958.4.g.127
- Jennings, J., & Jacoby, L. (1997). An opposition procedure for detecting age-related deficits in recollection: Telling effects of repetition. *Psychology and Aging*, *2*, 352-361. doi.org/10.1037//0882-7974.12.2.352
- Jetter, W., Poser, U., Freeman, R. B., & Markowitsch, H. J. (1986). A verbal long term memory deficit in frontal lobe damaged patients. *Cortex*, *22*, 229-241. doi.org/10.1016/s0010-9452(86)80047-8
- Jitapunkul, S., Chansirikanjana, S., & Thamarpirat, J. (2009). Undiagnosed dementia and value of serial cognitive impairment screening in developing countries: a population-based study. *Geriatrics and Gerontology International*, *9*, 47-53. doi.org/10.1111/j.1447-0594.2008.00501.x

- Johnson, D., Storandt, M., & Balota, D. (2003). Discourse analysis of logical memory recall in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 17(1), 82-92. doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.82
- Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Start, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 50, 1563-1571.
- Johnson, M., Hermann, A., & Bonilla, J. (1995). Semantic relations and Alzheimer's disease: typicality and direction of testing. *Neuropsychology*, 9(4), 529-536. doi.org/10.1037/0894-4105.9.4.529
- Johnson-Laird, P. N. (1983). *Mental models: Towards a cognitive science of language, inference, and consciousness*. Cambridge University Press.
- Jones, R., Tranel, D., & Walljasper, C. (1993). Disruption of autobiographical memory in patients with focal brain lesions. *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 340.
- Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., & Koeppe, R. A. (1998) Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 8410–8413. doi.org/10.1073/pnas.95.14.8410
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., Lacombe, J., Goldstein, R., Chayer, C., & Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(4), 978-988.
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L., Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-232. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.014
- Junior, A. C. Q., Santos, R. F., Lamonato, A. C. C., Toledo, N. A. S., Coelho, F. G. M., & Gobbi, S. (2008). Estudo do nível de Atividade Física, Independência Funcional e Estado Cognitivo de Idosos Institucionalizados: Análise por Gênero. *Brazilian Journal of Biomotricity*, 2, 39-50. Retrieved noviembre 28, 2008, from http://www.brjb.com.br/?id_pag=1009&chave=5
- Junqué, C. (2001). El lóbulo frontal y sus disfunciones. In C. Junqué y J. Barroso (Coords.), *Neuropsicología* (pp. 349-396). Madrid: Síntesis.
- Junqué, C. & Barroso, J. (1997). *Neuropsicología*. Madrid: Ed. Síntesis.
- Junqué, C., & Barroso, J. (Coords). (2009). *Manual de neuropsicología*. Madrid: Editorial Síntesis S. A.
- Junqué, C., & Jurado, M. A. (1994). *Envejecimiento y demencias*. Barcelona: Martínez Roca.

- Kadir, A., Marutle, A., Gonzalez, D., Scholl, M., Almkvist, O., Mousavi, M., Mustafiz, T., Darreh-Shori, T., Nennesmo, I., & Nordberg, A. (2011). Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain*, *10*, 301–317. doi.org/10.1093/brain/awq349
- Kawas, C. H., Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., & Arenberg, D. (2003). Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*, *60*(7), 1089-1093. doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf
- Kelley, W.M., Miezin, F.M., McDermott, K.B., Buckner, R.L., Raichle, M.E., Cohen, N.J., et al. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*; *20*:927–36
- Kesner, R. P., Hopkins, R. O., & Fineman, B. (1994). Item and order processing in humans with prefrontal cortex damage. *Neuropsychologia*, *8*, 881-891. doi.org/10.1016/0028-3932(94)90040-x
- Kessels, R. P. C., Van Doormaal, A., & Janzen, G (2011) Landmark Recognition in Alzheimer's Dementia: Spared Implicit Memory for Objects Relevant for Navigation. *PLoS One*, *6*(4), 1-5.
- Khachaturian, Z. S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *42*, 1097-1105. doi.org/10.1001/archneur.1985.04060100083029
- Kintsch, W. (1970). *Learning memory and conceptual processes*. New York: Academic Press.
- Kirkpatrick, E. A. (1894). An experimental study of memory. *Psychological Review*, *1*, 602-609. doi.org/10.1037/h0068244
- Klostermann, E. C., Kane, A. J. M., & Shimamura, A. P. (2008). Parietal activation during retrieval of abstract and concrete auditory information. *Neuroimage*, *40*, 896-901. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.068
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1986). *Fundamentos de neuropsicología humana*. Barcelona: Labor.
- Koriat, A., & Goldsmith, M. (1996). Memory metaphors and the real-life/laboratory controversy: Correspondence versus storehouse conceptions of memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *19*, 167-188. doi.org/10.1017/s0140525x00042114
- Korsakoff, S. S. (1887). Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non-

- alcoholic origin. Quoted by M. Victor, R. D. Adams y G. H. Collins. (1971). *The Wernicke–Korsakoff Syndrome*. Oxford: Blackwell.
- Kosik, K. S. (1991). Alzheimer plaques and tangles: advances on both fronts. *TINS*, *14*, 218-219. doi.org/10.1016/0166-2236(91)90116-c
- Kosslyn, S. M. (1980). *Image and mind*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Kosslyn, S. M., Alpert, N. M., Thompson, W. L., Maljkovic, V., Weise, S. B., Chabris, C. F., Hamilton, S. E., Rauch, S. L., & Buonanno, F. S. (1993). Visual mental imagery activates topographically organised visual cortex: PET investigations. *J. Cognitive Neurosc.*, *5*, 263-287. doi.org/10.1162/jocn.1993.5.3.263
- Kurimoto, R., Ishii, R., Canuet, L., Ikezawa, K., Iwase, M., Azechi, M., Aoki, Y., Ikeda, S., Yoshida, T., Takahashi, H., Nakahachi, T., Kazui, H., & Takeda, M. (2012). Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, *59*(4), 4132-4140. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.061
- Larry, J., Shan, L. S., Christopher, H. M., & Alan, B. Z. (2005). Data from a longitudinal study provided measurements of cognition to screen for Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, *58*(7), 701-707. doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.003
- Lashley, K. S. (1929). *Brain mechanisms and intelligence*. Chicago: University of Chicago Press.
- Lees, A. J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, *106*, 257–270. doi.org/10.1093/brain/106.2.257
- Lehmann, M., Crutch, S. J., Ridgway, G. R., Ridha, B. H., Barnes, J., Warrington, E. K., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *32*(8), 1466-76. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.017
- Leon, O., & Montero, I. (1996). *Diseño de investigaciones: Introducción a la lógica de la investigación en Psicología y Educación*. Madrid: McGraw-Hill.
- Leoni, V. (2011). The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*, *49*, 375–383. doi.org/10.1515/cclm.2011.088
- Lerch, P., Pruessner, C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, J., & Evans, C. (2005). Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cerebral Cortex*, *15*, 995-1001. doi.org/10.1093/cercor/bhh200

- Leube, D. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Heun, R., Grodd, W., & Kircher, T. T. (2008). Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease - A VBM study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 23*(11), 1114-1118. doi.org/10.1002/gps.2036
- Levin, H., Eisenberg, H., Wigg, N., & Kobayashi K. (1982). Memory and intellectual ability after head injury in children and adolescents. *Neurosurgery, 11*, 668-673. doi.org/10.1227/00006123-198211000-00009
- Levin, H., Goldstein, F., High, W., & Eisenberg, H. (1988). Disproportionately severe memory deficit in relation to normal intellectual functioning after closed head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 51*, 1294-1301. doi.org/10.1136/jnnp.51.10.1294
- Levin, H. S., High, W. M., Goldstein, F. C., & Williams, D. H. (1988). Sustained attention and information processing speed in chronic survivors of severe closed head injury. *Scand J Rehabil Med, 17*, 33-40.
- Levin, J., Dretzke, B., Pressley, M., & McGivern, J. (1985). In search of the keyword/vocabulary comprehension link. *Contemporary Educational Psychology, 10*(3), 220-227. doi.org/10.1016/0361-476x(85)90018-9
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics, 6*, 63-68. doi.org/10.1017/s1041610294001626
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological Assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., & Martinez, J. M. (1988). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology, 45*, 281-285. doi.org/10.1001/archneur.1988.00520270059021
- Logie, R. H. (1986). Visuospatial processing in working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology, 38*(2), 229-247. doi.org/10.1080/14640748608401596
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-Spatial Working Memory*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- Logie, R. H., Brockmole, J. R., & Vandembroucke, A. R. E. (2009). Bound feature combinations in visual short-term memory are fragile but influence long-term learning. *Visual Cognition, 17*(1-2), 160-179. doi.org/10.1080/13506280802228411

- Logie, R. H., & Marchetti, C. (1991). Visuo-spatial working memory: Visual, spatial or central executive? In R. H. Logie y M. Denis (Eds.), *Mental images in human cognition* (pp. 105-115). Amsterdam: North Holland Press.
- López-Pousa, S. (2002). Definición y epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. In R. Alberca y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (2 ed.) (pp. 147-168). Madrid: Médica Panamerica.
- Lucas, J., Ivnik, R., Smith, G., Bohac, D., Tangalos, E., Kokmen, E., Graff-Radford, N., & Petersen, N. (1998). Normative Data for the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(4), 536-547. doi.org/10.1076/jcen.20.4.536.1469
- Luck, S., & Hollingworth, A. (2008). *Visual Memory*. New York: Oxford University Press.
- Luria, A. (1971). Memory disturbances in local brain lesions. *Neuropsychologia*, 9, 369-375. doi.org/10.1016/0028-3932(71)90001-7
- Luria, A. (1980). *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.
- Luzzi, S., Pucci, E., Di Bella, P., & Piccirilli, M. (2000). Topographical disorientation consequent to amnesia of spatial location in a patient with right parahippocampal damage. *Cortex*, 36(3), 427-434. doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70851-7
- Maguire, E. A., Frith, C. D., & Morris, R. G. M. (1999). The functional neuroanatomy of comprehension and memory: The importance of prior knowledge. *Brain*, 122, 1839–1850. doi.org/10.1093/brain/122.10.1839
- Mangels, J. (1997). Strategic processing and memory for temporal order in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, 11, 207–221. doi.org/10.1037/0894-4105.11.2.207
- Mardh, S., Nagga, K., & Samuelsson, S. (2013). A longitudinal study of semantic memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*, 49(2), 528-533. doi.org/10.1016/j.cortex.2012.02.004
- Mari, J., & Williams P. A. (1986). A validity study of a Psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. *British Journal of Psychiatry*, 148, 23-26. doi.org/10.1192/bjp.148.1.23
- Marr, D. (1982). *Vision*. San Francisco: W. H. Freeman.
- Marra, C., Ferraccioli, M., Vita, M.G., Quaranta, D., Gainotti, G.. (2011). Patterns of cognitive decline and rates of conversion to dementia in patients with degenerative and vascular forms of MCI. *Curr Alzheimer Res*; 8:24–31.
- Martín, M. (2004). *La enfermedad de Alzheimer. Un trastorno neuropsiquiátrico*. *Psiquiatría* 21. Barcelona: Ars Médica. EUIFN 616.894-053.8 ENF.

- Martínez, C., Pérez, T., Carballo, M., & Varona, G. (2005). Estudio clínico epidemiológico del síndrome demencial. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 21, 3-4.
- Massman, P. J., Delis, D. C., Butters, N., Dupont, R. M., & Gillin, J. C. (1992). The subcortical dysfunction model of memory deficits in depression: Neuropsychological validation in a subgroup of patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(5), 687-706. doi.org/10.1080/01688639208402856
- Mastroeni, D., Chouliaras, L., Grover, A., Liang, W. S., Hauns, K., Rogers, J., & Coleman, P. D. (2013). Reduced RAN Expression and Disrupted Transport between Cytoplasm and Nucleus; A Key Event in Alzheimer's Disease Pathophysiology. *PLoS ONE*, 8(1).
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale. Professional Manual*. New York, Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Mattis, S. (1998). *Dementia Rating Scale. Professional Manual*. Florida: Psychological Assessment Resources.
- Mayes, A. R. (1986). Learning and memory disorders and their assessment. *Neuropsychologia*, 24, 25–39. doi.org/10.1016/0028-3932(86)90041-2
- McAndrews, M. P., & Milner, B. (1991). The frontal cortex and memory for temporal order. *Neuropsychologia*, 29, 849-859. doi.org/10.1016/0028-3932(91)90051-9
- McDowell, S., Whyte, J., & D'Esposito, M. (1997). Working memory impairments in traumatic brain injury: evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychologia*, 35(10), 1341-53. doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00082-1
- McGaugh, J., Weinberger, N., & Lynch, J. (1990). *Brain Organization and Memory: Cells, Systems, and Circuits*. New York: Oxford University Press.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C. G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L. A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalaria, R. N., Kaufer, D., Kenny, R. A., Korszyn, A., Kosaka, K., Lee, V. M., Lees, A., Litvan, I., Londos, E., Lopez, O. L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J. A., Mukaetova-Ladinska, E. B., Pasquier, F., Perry, R. H., Schulz, J. B., Trojanowski, J. Q., Yamada, M., & Consortium on DLB. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872. doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- Mckhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA

- Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944. doi.org/10.1212/wnl.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005
- McMackin, D., Cockburn, J., Anslow, P., & Gaffan, D. (1995). Correlation of fornix damage with memory impairment in six cases of colloid cyst removal. *Acta Neurochirurgica*, 135, 12-18. doi.org/10.1007/bf02307408
- Meister, H., Schreitmüller, S., Grugel, L., Landwehr, M., Von Wedel, H., Walger, M., Ruiz, J. M., Moratilla, I., & Llanero, M. (2011). Fluidez verbal escrita en el envejecimiento normal con quejas subjetivas de memoria y en el deterioro cognitivo leve. *Anales de Psicología*, 27(2), 360-368.
- Messier, C. (2004). Glucose improvement of memory: a review. *European Journal of Pharmacology*, 490, 33-57. doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.043
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121, 1013-1052. doi.org/10.1093/brain/121.6.1013
- Mesulam, M. M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Michel, N., Molimard, M., Dartigues, J., Fabrigoule, C., & Fourrier-Réglat, A. (2005). Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: result from the PAQUID Study. *British Journal Clinical Pharmacology*, 59(2), 143-151. doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02232.x
- Mielke, M. M., Okonkwo, O. C., Oishi, K., Mori, S., Tighe, S., Miller, M. I., Ceritoglu, C., Brown, T., Albert, M., & Lyketsos, C. G. (2012). Fornix integrity and hippocampal volume predict memory decline and progression to Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 8(2), 105-113. doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2416
- Millán, L. F. P. (2002). Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias. In R. Alberca y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias* (2ª Ed.) (pp. 59-68). Madrid: Médica Panamericana.
- Millet, X., Raoux, N., Le Carret, N., Bouisson, J., Dartigues, J. F., & Amieva, H. (2009). Gender-related differences in visuospatial memory persist in Alzheimer's

- disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(8), 783-789. doi.org/10.1093/arclin/acp086
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. In C. W. M. Whitty y O. L. Zangwill (Eds.), *Amnesia*. London: Butterworths.
- Milner, B. (1970). Memory and the medial temporal regions of the brain. In K. H. Pribram y D. E. Broadbent (Eds.), *Biology of Memory* (pp. 29-50). New York: Academic Press, Inc.
- Milner, B., Corsi, P., & Leonard, G. (1991). Frontal-lobe contribution to recency judgments. *Neuropsychologia*, 29, 601-618. doi.org/10.1016/0028-3932(91)90013-x
- Mochizuki-Kawai, H., Mochizuki, S., Midorikawa, A., Yamanaka, K., Tagaya, H., & Kawamura, M. (2006). Disappearance of memory fragments in patients with Alzheimer's disease: Evidence from a longitudinal study of visual priming. *Neuropsychologia*, 44(7), 1114-1119.
- Moes, E. (1994). Neuropsychiatric aspects of head injury. In J. M. Ellison, C. S. Weinstein y T. Hodel-Malinofsky (Eds.), *The Psychotherapist's guide to Neuropsychiatry. Diagnostic and treatment issues* (pp 217-254). Washington: American Psychiatric Press, Inc.
- Mohr, E., Claus, J. J., Mann, U. M., & Chase, T. N. (1991). Dementing disorders. In E. Mohr y P. Brouwers (Eds), *Handbook of Clinical Trials: The Neurobehavioral Approach* (pp. 243-274). Amsterdam: Swets and Zeitlinger.
- Mohr, E., Willmer, J., & Mendis, T. (1991). *The neurobehavioral examination in clinical care*. New York: Oxford University.
- Mohr, H. M., & Linden, D. E. J. (2005). Separation of the systems for color and spatial manipulation in working memory revealed by a dual-task procedure. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(2), 355-366. doi.org/10.1162/0898929053124929
- Molloy, W., & Cadwell, P. (2002). *La Enfermedad De Alzheimer*. Barcelona: Paidós.
- Monge-Argilés, A., Sánchez-Payá, J., Muñoz-Ruiz, C., Pampliega-Pérez, A., Gómez-López, J., & Rodríguez, E. (2012). Pacientes con deterioro cognitivo leve y reducción de la proteína A β 1-42 en lcr evolucionan rápidamente a enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 27, 28-33. doi.org/10.1016/j.nrl.2011.03.014
- Moreira, P. I., & Oliveira, C. R. (2005). Fisiopatologia da doença de Alzheimer e de outras demências. In A. Castro-Caldas y A. De Mendonça (Eds.), *A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal* (pp. 41-60). Lisboa: Lidel.
- Mori, E., Yamadori, A., & Mitani, Y. (1986). Left thalamic infarction and disturbance of verbal memory: A clinicoanatomical study with a new method of computed

- tomographic stereotaxic lesion localization. *Annals of Neurology*, *20*, 671–76. doi.org/10.1002/ana.410200604
- Morris, J. (1993). The CDR: current version and scoring rules. *Neurology*, *43*, 2412-2413. doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a
- Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacological Bulletin*, *24*(4), 641–652.
- Morris, M. K., Bowers, D., Chatterjee, A., & Heilman, K. M. (1992). Amnesia following a discrete basal forebrain lesion. *Brain*, *115*, 1827-1847. doi.org/10.1093/brain/115.6.1827
- Mortimer, J. A., & Pirozzolo, F. J. (1985). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology*, *35*, 264-266. doi.org/10.1212/wnl.35.2.264
- Moscovitch, M., & Umiltà, C. (1991). Conscious and nonconscious aspects of memory: A neuropsychological framework of modules and central systems. In R. Lister y H. Weingartner (Eds.), *Perspectives on Cognitive Neuroscience*. Oxford University Press.
- Mukhin, V. N. (2013). [The role of the basal forebrain cholinergic dysfunction in pathogenesis of declarative memory disorder in Alzheimer's disease]. *Rossl'skii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Rossl'skaia akademiia nauk*, *99*(6), 674.081.
- Mulet, B., Sánchez-Casas, R., Arrufat, T., Figuera, L., Labad, A., & Rosich, M. (2005). Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*, *17*, 250.256.
- Munaim, A. L. (2002). La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. In R. Alberca y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (2ª Ed.) (pp.157-168). Madrid: Médica Panamerica.
- Muramoto, O. (1984). Selective reminding in normal and demented aged people: auditory verbal versus visual spatial task. *Cortex*, *20*(4) 461-478. doi.org/10.1016/s0010-9452(84)80052-0
- Musicco, M., Salamone, G., Caltagirone, C., Cravello, L., Fadda, L., Lupo, F., Mosti, S., Perri, R., & Palmer, K. (2010). Neuropsychological predictors of rapidly progressing patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(3), 219-228. doi.org/10.1159/000319533
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*, 217-227. doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80010-4

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nearly, D., Snowden, J. S., Bowen, D. M., Sims, N. R., Mann, D. M., Benton, J. S., Northen, B., Yates, P. O., & Davison, A. N. (1986). Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49, 163-174. doi.org/10.1136/jnnp.49.2.163
- Neisser, U. (1967). *Cognitive psychology*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Netter, F. H. (1995). *Interactive Atlas of Human Anatomy*. Ciba Medical Education & Publications.
- Nicolson, L. (2008). Chronic bacterial and viral infections in neurodegenerative and neurobehavioral diseases. American Society for Clinical Pathology. *Lab Med.*, 39, 291-299. doi.org/10.1309/96m3bwyp42l11bfu
- Niederehe, G. (1986). Depression and memory impairment in the aged. In L. Poon (Ed.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults* (pp. 226-237). Washington, DC: American Psychological Association.
- Nilsson, L. G. (1987). Motivated Memory: Dissociation between performance data and subjective reports. *Psychological Research*, 48, 183-188. doi.org/10.1007/bf00308685
- Nitrini, R., Caramelli, P., Bottino, C. M. C., Damasceno, B. P., Brucki, S. M. D., & Anghinah, R. (2005). Diagnostico da Doença de Alzheimer no Brasil: Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(3), 55. doi.org/10.1590/s0004-282x2005000400034
- Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera, E., Bahia, V. S., Porto, C. S., Charchat, H., Fichman, H. C., Oliveira, B. A., Rigatto, M., & Smid, J. (1999). Diagnosis of dementia in illiterate elderly subjects [Abstract]. *Neurology*, 52(2), A435-A436.
- Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera, E., Porto, C. S., Charchat-Fichman, H., Carthery, M. T., Takada, L. T., & Lima, E. (2004). Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 634-638. doi.org/10.1017/s1355617704104062
- Nitrini, R., Caramelli, P., & Mansur, L. L. (2003). *Neuropsicologia: Das Bases Anatômicas à Reabilitação* (1ª ed.). São Paulo: HCFMUSP.

- Nitrini, R., Lefvre, B., Mathias, S., Caramelli, P., Carrilho, P., Sauaia, N., Massad, E., Takiguti, C., Da Silva, I., Porto, C., Magila, M. C., & Scaff, M. (1994). Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*, *52*(4), 457-465. doi.org/10.1590/s0004-282x1994000400001
- Nobili, F., Abbruzzese, G., Morbelli, S., Marchese, R., Girtler, N., Dessi, B., Brugnolo, A., Canepa, C., Drosos, G. C., Sambucetti, G., & Rodríguez, G. (2009). Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Movement Disorders*, *15*,24(3), 414-421. doi.org/10.1002/mds.22381
- Norman, D. A. (1970). *Models of human memory*. New York: Academic Press.
- O'Regan, K. (1992). Solving the 'real' mysteries of visual perception. The world as an outside memory. *Canadian Journal of Psychology*, *46*, 461-488. doi.org/10.1037/h0084327
- Oh, S. B., Byun, C. J., Yun, J.-H., Jo, D.-G., Carmeliet, P., Koh, J.-Y., & Lee, J.Y. (2014). Tissue plasminogen activator arrests Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, *35*(3), 511-519. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.020 .
- Okonkwo, O.C., Oh, J.M., Kosciak, R., Jonaitis, E., Cleary, C.A., Dowling, N.M., et al.(2014). Amyloid burden, neuronal function, and cognitive decline in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*; *20*:422–33.
- Organização Mundial Saúde. (1998). *Classificação de transtornos mentais e de comportamento. Critérios diagnósticos para pesquisa - CID-10*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Orsucci, D., Mancuso, M., Ienco, E. C., Simoncini, C., Siciliano, G., & Bonuccelli, U. (2013). Vascular factors and mitochondrial dysfunction: A central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current Neurovascular Research*, *10*(1), 76-80.
- Osterrieth, P. A. (1945). Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, *50*, 205-253.
- Otero, J. L., & Scheitler, L. F. (2003). Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. *Rev Med Uruguay*, *19*, 4-13.
- Paivio, A. (1991). *Images in mind: The evolution of a theory*. Sussex, U.K.: Harvester Wheatsheaf.
- Papanicolaou, A. C. (2006). *The amnesias: a clinical textbook of memory disorders*. New York: Oxford University Press.

- Park, C., Puglisi, T., & Sovacool, M. (1983). Memory for pictures, words, and spatial location in older adults: evidence for pictorial superiority. *Journal of Gerontology*, 38(5), 582–588. doi.org/10.1093/geronj/38.5.582
- Parkin, A., & Walter, B. (1991). Aging, short-term memory, and frontal dysfunction. *Psychobiology*, 19, 175-179.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology*, 257(7), 1160-1169. doi.org/10.1007/s00415-010-5484-9
- Pascual, L. F., Fernandez, T., Saz, P., Lobo, A., & Morales, F. (2000). Exploración de la memoria de trabajo con el miniexamen cognoscitivo. *Revista de Neurología*, 30, 1-4.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa integrado de exploración neuropsicológica. "Test Barcelona"* (Manual). Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Programa integrado de exploración neuropsicológica. "Test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológica*. Barcelona: Masson.
- Peng, S., Garzon, J., Marchese, M., Klein, W., Ginsberg, D., & Francis, M. (2009). Decreased brain-derived neurotrophic factor depends on amyloid aggregation state in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 29, 9321–9329. doi.org/10.1523/jneurosci.4736-08.2009
- Pennanen, C., Testa, C., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Helkala, E. L., Hänninen, T., Kivipelto, M., Kononen, M., Nissinen, A., Tervo, S., Vanhanen, M., Vanninen, R., Frisoni, G., & Soininen, H. (2005). A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(1), 11-14.
- Peraita, H., & Sanchez, M. (1998). Evaluación del deterioro de diversos aspectos de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer. *Anales de psicología*, 14(2), 193-206.
- Perea, M., Ladera, V., & Echeandía, C. (2001). *Neuropsicología. Libro de Trabajo* (2ª ed.). Salamanca: Amarú Ediciones.
- Perea, M. V., González-Tablas, M. M., Rodríguez, M., & Ladera, V. (1990). *Exploración neuropsicológica del Área Mnésica (Atención-Concentración, orientación y Memoria*. (Poster presentado al Simposio Multidisciplinar sobre enfermedad de Alzheimer y otras demencias). Pamplona: Universidad de Navarra.
- Perea, M. V., Ladera, V., & Echeandía, C. (1998). *Neuropsicología. Libro de Trabajo*. Salamanca: Amarú Ediciones.

- Perea, M. V., Ladera, V., & Morales, F. (2000). Aprendizaje verbal en el traumatismo craneoencefálico. *Psicothema*, *12*(3), 353-359.
- Perelló, J., & Salva Miquel, J. A. (1979). *Alteraciones de la voz*. Barcelona: Científico-Médica.
- Perez del Tio, L., Chaminade, A., Sellers, A., & Bustos, J. (2003). *Evolución de los procesos de memoria implícita y explícita en ancianos sanos mayores de 75 años*. (Conferencia presentada en el II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet).
- Pérez y Pérez, D. (1978). *Fundamentos neurológicos de la conducta*. Madrid: Editorial Castillo.
- Perri, R., Carlesimo, G., Zannino, G., Mauri, M., Muolod, B., Pettenati, C., & Caltagirone, C. (2003). Intentional and automatic measures of specific-category effect in the semantic impairment of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *41*(11), 1509-1522. doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00075-7
- Perri, R., Monaco, M., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2014). Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and lewy body dementias: A comparative study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *39*(3), 669-77.
- Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Perry, R. H., Cross, A. J., & Crow, T. J. (1981). Noradrenergic and cholinergic systems in senile dementia of Alzheimer's type. *Lancet*, *318*(8238), 149. doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90327-5
- Pertusa, E., & Fernández-Viader, M. P. (1999). Representación fonológica, aprendizaje de la escritura y alumnos sordos. *Logopedia, Foniatría y Audiología*, *19*(1), 2-10. doi.org/10.1016/s0214-4603(99)75696-2
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Jicha, G. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. G., Braak, H., & Kokmen, E. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *63*(5), 665-672. doi.org/10.1001/archneur.63.5.665
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303-308. doi.org/10.1001/archneur.56.3.303
- Petrides, M. (1998). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. In A. C. Roberts, T. W. Robbins y L.

- Weiskrantz (Eds.), *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions* (pp. 103-116). New York: Oxford University Press.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, *37*(3), 323-329. doi.org/10.1093/geronj/37.3.323
- Pfeiffer, E. (1975). A Short Portable Mental Status Questionnaire for the assessment of organic brain deficit in the elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *23*(10), 433-441.
- Phillips, W. A. (1983). Short-term visual memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B*, *302*, 295-309.
- Pickering, S. J. (2001). Cognitive approaches to the fractionation of visuo-spatial working memory. *Cortex*, *37*, 457-473. doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70587-2
- Pitt, J., Roth, W., Lacor, P., Smith, B., Blankenship, M., & Velasco, P. (2009). Alzheimer's-associated a β oligomers show altered structure, immunoreactivity and synaptotoxicity with low doses of oleocanthal. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *240*, 189-197. doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.018
- Plassman, B. L., & Breitner, J. C. S. (1996). Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene environment interactions. *Journal of American Geriatrics Society*, *44*, 1242-1250.
- Ponsford, J. (1995). Mechanisms, recovery, and sequel of traumatic brain injury: A foundation for the REAL approach. In J. Ponsford, S. Sloan y P. Snow (Eds.), *Traumatic Brain Injury: Rehabilitation for everyday Adaptive Living* (pp. 1-31). London: Psychology Press.
- Ponsford, J. L., Olver, J. H., & Curran, C. (1995). A profile of outcome: 2 years after traumatic brain injury. *Brain injury*, *9*, 1-10. doi.org/10.3109/02699059509004565
- Pooler, A M., Noble, W., & Hanger, D. P. (2014). A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacology*, *76*, Part A(0), 1-8. doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.09.018
- Porto, C. S., Fichman, H. C., Caramelli, P., Bahia, V. S., & Nitrini, R. (2003). Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale: Diagnosis of the mild dementia in Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, *61*, 339-345. doi.org/10.1590/s0004-282x2003000300004
- Posner, M. I., Bóies, S. J., Eichelman, W. H., & Taylor, R. L. (1969). Retention of visual and name codes of single letters. *Journal of Experimental Psychology*, *79*, 1-16. doi.org/10.1037/h0026947

- Posner, M. I., & Keele, S. W. (1967). Decay of visual information from a single letter. *Science*, *158*, 137-139. doi.org/10.1126/science.158.3797.137
- Pribram, K. H., & Broadbent, D. E. (1970). *Biology of memory*. New York: Academic Press.
- Price, J. L., McKeel, D. W., Buckles, V. D., Roe, C. M., Xiong, C., Grundman, M., Hansen, L. A., Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Smith, C. D., Davis, D. G., Schmitt, F. A., Markesbery, W. R., Kaye, J., Kurlan, R., Hulette, C., Kurland, B. F., Higdon, R., Kukull, W., & Morris, J. C. (2009). Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, *30*(7), 1026-1036. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002
- Quinn, J. G., & McConnell, J. (1996). Irrelevant pictures in visual working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49A*, 200-215. doi.org/10.1080/027249896392865
- Radulovic, J., Ruhmann, A., Liepold, T., & Spiess, J. (1999). Modulation of learning and anxiety by corticotrophin-releasing factor (CRF)-, mediated modulation of fear conditioning. *Neuropharmacology*, *39*, 707-710. doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00185-9
- Rapp, B. (2001). *The Handbook of Cognitive Neuropsychology*. Sussex, UK: Francis & Taylor.
- Rasmussen, K. W., & Berntsen, D. (2014). "I can see clearly now": the effect of cue imageability on mental time travel. *Memory & Cognition*, *42*, 1063e1075.
- Ravaisson, F. (1885). *La Philosophie en France au XIX siècle* (2nd ed.). Paris: Hachette.
- Reber, A. S., Walkenfeld, F. F., & Hemstadt, R. (1991). Implicit and explicit learning: Individual differences and IQ. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *17*(5), 888-896. doi.org/10.1037//0278-7393.17.5.888
- Reilly, J., Peelle, J. E., Antonucci, S. M., & Grossman, M. (2011). Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychology*, *25*(4), 413-426. doi.org/10.1037/a0022738
- Reisberg, B. (1988). Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, *24*, 653-659.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale (GDS) for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, *139*, 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Schulman, E., Steinberg, G., Buttinger, C., Sinaiko, E., Borenstein, J., de Leon, M. J., & Cohen, J. (1986). Longitudinal course of

- normal aging and progressive dementia of Alzheimer's type: a prospective study of 106 subjects over a 3.6 year mean interval. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 10(3-5), 571-578. doi.org/10.1097/00004583-199708000-00023
- Reitman, W. (1970). What does it take to remember! In D. A. Norman (Ed.), *Models of human memory* (pp. 470-509). New York: Academic Press.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 7, 137-152. doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2.
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*. Apr 15;88(4):640-51. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience*, 16, 5233-5255.
- Renner, J. A., Burns, J. M., Hou, C. E., McKeel, D. W., Storandt, M., & Morris, J. C. (2004). Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*, 63, 1175-80.
- Rey, A. (1987). *Test de copia de la Figura Compleja*. Madrid: TEA.
- Richardson, P. M., & Ruff, R. M. (1989). Motivational effects on neuropsychological functioning: Comparison of depressed versus nondepressed individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, 396-402. doi.org/10.1037//0022-006x.57.3.396
- Ritchie, K., & Touchon, J. (1992). Heterogeneity in senile dementia of the Alzheimer type: individual differences, progressive deterioration or clinical sub-types? *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(12), 1391-1398.
- Robles, A. (2006). *Degeneracion cortico basal*. Societat Catalana de Neurologia. Retrieved noviembre 28, 2008, from <http://www.scn.es/cursos/demencias/corticob/cortba.htm>
- Rodrigues, S., Geada, M., Ribeiro, A. L., & Rosa-Silva, M. M. (1994). Efeito Diferencial de variáveis clínicas, psicossociais e sócio-culturais no desempenho de uma prova de memória em idosos e jovens adultos. *Journal de Psicologia*, 12, 8-15.
- Rodríguez, J. (1997). Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. *Annals of Psychiatry Basic of Clinical Neuroscience*, 7, 2-7.
- Rodriguez, J. J. L., & Guerra Hernandez, M. A. (1999). Enfermedad de Alzheimer: Situación actual y estrategias terapéuticas. *Revista Cubana de Medicina*, 38(2), 134-142.

- Roediger, H. L., & Weldon, M. S. (1987). Reversing the picture superiority effect. In M. A. McDaniel y M. Pressley (Eds.), *Imagery and related mnemonic processes: Theories, individual differences, applications* (pp. 151-174). New York: Springer-Verlag.
- Roosendaal, B., & McGaugh, J. L. (1997). Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of glucocorticoid administration in the dorsal hippocampus of rats. *Eur J Neurosci*, 9, 76–83. doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01355.x
- Roriz, J., & Nunes, B. (2006). A neurologia no século XXI. *Sinapse*, 1(6), 4-17.
- Rosengarten, B., Paulsen, S., Molnar, S., Kaschel, R., Gallhofer, B., & Kaps, M. (2006). Acetylcholine esterase inhibitor donepezil improves dynamic cerebrovascular regulation in Alzheimer patients. *J Neurol*, 253, 58–64. doi.org/10.1007/s00415-005-0926-5
- Ross, E. D. (1982). Disorders of recent memory in humans. *Trends in Neurosciences*, 5(5), 170-173. doi.org/10.1016/0166-2236(82)90092-3
- Roth, M., Huppert, F. A., Tym, E., & Mountjoy C. Q. (1998). *CAMDEX, The Cambridge Examination for Mental Disorders in the Elderly*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ruiz, A., Dols-Icardo, O., Bullido, M. J., Pastor, P., Rodriguez-Rodriguez, E., López de Munain, A., ... (2014). Assessing the role of the TREM2 p.R47H variant as a risk factor for Alzheimer's disease and front temporal dementia. *Neurobiology of Aging*, Feb;35(2):444.e1-4. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.011
- Ruiz, J. M., Moratilla, I., & Llanero, M. (2011). Fluidez verbal escrita en el envejecimiento normal con quejas subjetivas de memoria y en el deterioro cognitivo leve. *Anales de Psicología*, 27(2), 360-368.
- Ruiz-Vargas, J. M. (1993). Cómo recuerda usted la noticia del 23-F? Naturaleza y mecanismos de los "recuerdos-destello" [How do you remember the 23-F news? Nature and mechanisms of "flashbulb memories"]. *Revista de Psicología Social*, 8, 17-32. doi.org/10.1080/02134748.1993.10821667
- Ruiz-Vargas, J. M. (1998a). Teorizar sobre la memoria: una tarea tan arriesgada como necesaria. *Cognitiva*, 10, 167-194. doi.org/10.1174/021435598760389523
- Ruiz-Vargas, J. M. (1998b). *Psicología de la memoria* (5ª reimp.). Madrid: Alianza.
- Russell, E. W. (1981). The pathology and clinical examination of memory. In S. B. Fiskov y T. J. Boll (Eds.), *Hanbooks of clinical neuropsychology* (Vol. 1, pp. 287-319). New York: Wiley.

- Sá, F., Pinto, P., Cunha, C., Lemos, R., Letra, L., Simões, M., & Santana, I. (2012). Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests. *Frontiers in Neurology*, 3(81), Epub.
- Salkind, N. (1998). *Métodos de Investigación* (R. Escalona, Trans. Tercera Edición). Mexico: Prentice Hall.
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (1999). Neuropsychology of Alzheimer's disease. In R. D. Terry, R. Katzman, K. L. Bick y S. S: Sisodia (Eds), *Alzheimer Disease* (2nd ed.) (pp. 39-56). Philadelphia, PA: Lippincott: Williams & Wilkens.
- Samuels, I., Butters, N., & Fedio, P. (1972). Short-term memory disorders following temporal lobe removals in humans. *Cortex*, 8, 283-298. doi.org/10.1016/s0010-9452(72)80035-2
- Sandi, C., Venero, C., & Cordero, M. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados. Implicaciones en el daño cerebral y el envejecimiento*. España: Ariel.
- Sandyk, R. (1994). Alzheimer's disease: Improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *International Journal of Neuroscience*, 76(3-4), 185-225. doi.org/10.3109/00207459408986003
- Santana, I. (2008). Alzheimer. *Saúde em revista*, 3, 83.
- Savva, M., Wharton, B., Path, C., Ince, G., Forster, G., & Matthews, E. (2009). Age, neuropathology and dementia. *N Eng J Med*, 360, 2302-9. doi.org/10.1056/nejmoa0806142
- Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Manly, J., Schupf, N., & Luchsinger, A. (2009). Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.*, 66, 216-225.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R., Sackeim, H., & Sterna, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*, 19(3), 1215-1227. doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00074-0
- Schacter, D. L. (1987). Implicit Memory: History and Current Status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 13, 501-518. doi.org/10.1037//0278-7393.13.3.501
- Schacter, D. L. (1992a). Priming and multiple memory systems: perceptual mechanisms of implicit memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 244-256. doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.244
- Schacter, D. L. (1992b). Understanding implicit memory: a cognitive neuroscience approach. *The American Psychologist*, 47, 559-569. doi.org/10.1037//0003-066x.47.4.559

- Schacter, D. L. (1996). *Searching for Memory: The Brain, the Mind, and the Past*. New York: Basic Books.
- Schacter, D. L., Delaney, S. M., & Merikle, E. P. (1990). Priming of Nonverbal Information and the Nature of Implicit Memory. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol 26). Academic Press.
- Schendan, H. E., & Stern, C. E. (2008). Where vision meets memory?: prefrontalposterior networks for visual object constancy during categorization and recognition. *Cerebral Cortex*, *18*, 1695–1711. doi.org/10.1093/cercor/bhm197
- Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, *46*(1), 121-125. doi.org/10.1212/wnl.46.1.121
- Schmidt, R., Freidl, W., Fazekas, F., Reinhart, B., Grieshofer, P., Koch, M., Eber, B., Schumacher, M., Polmin, K., & Lechner, H. (1994). The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Austria Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *44*(5), 964-966. doi.org/10.1212/wnl.44.5.964
- Schneider, L. S. (1996). New therapeutics approaches to Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *57*(14), 30-36.
- Schonfeld, S., & Ehlers, A. (2006). Overgeneral memory extends to pictorial retrieval cues and correlates with cognitive features in posttraumatic stress disorder. *Emotion*, *6*(4), 611e621.
- Schott, B., Henson, R. N., Richardson-Klavehn, A., Becker, C., Thoma, V., Heinze, H. J., & Duzel, E. (2004). Redefining implicit and explicit memory: the functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval. *Proceedings of the National Academy of Science*, *102*, 1257-1262. doi.org/10.1073/pnas.0409070102
- Schouten, E. A., Schiemanck, S. K., Brand, N., & Post, M. W. (2009). Long-term deficits in episodic memory after ischemic stroke: evaluation and prediction of verbal and visual memory performance based on lesion characteristics. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *18*(2), 128-138. doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.09.017
- Schubert, D., Behl, C., Lesley, R., Brack, A., Dargusch, R., Sagara, Y., & Kimura, H. (1995). Amyloid peptides are toxic via a common oxidative mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *92*(6), 1989-1993. doi.org/10.1073/pnas.92.6.1989

- Schuh, F., Rieder, M., Rizzi, L., Chaves, M., & Roriz-Cruz, M. (2011). Mechanisms of brain aging regulation by insulin: implications for neurodegeneration in late-onset Alzheimer's disease. *International Scholarly Research Network Neurology*, Article ID 306905, 9 pages. doi.org/10.5402/2011/306905
- Schuster, L., Essig, M., & Schröder, J. (2011). Normal aging and imaging correlations. *Radiologe*, 51(4), 266-272. doi.org/10.1007/s00117-010-2093-7
- Schutte, L. (2006). Alzheimer's disease and genetic: anticipating the questions. *Am J Nursing*, 106, 40-47. doi.org/10.1097/00000446-200612000-00018
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21. doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11
- Seitz, D. P., Reimer, C. L., & Siddiqui, N. (2013). A review of epidemiological evidence for general anesthesia as a risk factor for Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 47(0), 122-127. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.022
- Seron, X., & Van der Linden, M. (2000). *Traité de neuropsychologie clinique*. Marsella: Ed. Solal.
- Serrano, R. A. (1999). Demencias degenerativas de predominio cortical: enfermedad de Alzheimer. In R. A. Serrano (Ed.), *Demencias: diagnóstico y tratamiento* (pp. 121-158). Barcelona: Masson.
- Setlow, B. (1997). Georges Ungar and memory transfer. *The Journal of the History of the Neurosciences*, 6, 181-192. doi.org/10.1080/09647049709525701
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, 368, 633-635. doi.org/10.1038/368633a0
- Shallice, T., & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261-273. doi.org/10.1080/00335557043000203
- Shankar, S. K. (2010). Biology of aging brain. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53(4), 595-604. doi.org/10.4103/0377-4929.71995
- Shepard, R. N. (1967). Recognition Memory for Words, Sentences, and Pictures. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6, 156-163. doi.org/10.1016/s0022-5371(67)80067-7
- Sherry, D. F., & Schacter, D. L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review*, 94, 439-454. doi.org/10.1037//0033-295x.94.4.439
- Shiffrin, E. M. (1970). Memory search. In D. A. Norman (Ed.), *Models of human memory*. New York: Academic Press.

- Shiffrin, R. M. (1975). Short-term store: The basis for a memory system. In F. Restle, R. M. Shiffrin, N. J. Castellan, H. Lindman y D. B. Pisoni (Eds.), *Cognitive theory* (Vol. 1, pp. 193-218). Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Shimamura, A. P. (1989). Disorders of memory. The cognitive science perspective. In F. Boller y J. Grafman (Eds), *Handbook of neuropsychology* (pp 35-73). Amsterdam: Elsevier Sciences Publishers.
- Shimamura, A. P. (2010). Hierarchical relational binding in the medial temporal lobe: The strong get stronger. *Hippocampus*, 20(11), 1206-16. doi.org/10.1002/hipo.20856
- Shimamura, A. P., Janowsky, J. S., & Squire, L. R. (1990). Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia*, 28, 803-813. doi.org/10.1016/0028-3932(90)90004-8
- Shin, J., Tsui, W., Li, Y., Lee, Y., Kim, J., & Cho, J. (2011). Resting-state glucose metabolism level is associated with the regional pattern of amyloid pathology in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's disease*, Article ID 759780, 1-9. doi.org/10.4061/2011/759780
- Smirnov, A. (1948). *The psychology of memorizing*. Moscow-Lenigrad: Press of the Akad Ped Nauk RSFSR.
- Smirnov, A. (1966). *Problems in the psychology of memory*. Moscow: Prosvescheniya.
- Simondon, M. (1982). *La mémoire et l'oubli dans la pensée grecque jusqu'à la fin du V siècle avant J.-C.* Paris: Les Belles Letters. p. 329-346.
- Smith, A., Park, D., Earles, J., Shaw, R., & Whiting, W. (1998). Age differences in context integration in memory. *Psychology and aging*, 13, 21-28. doi.org/10.1037//0882-7974.13.1.21
- Smith, E., Housen, P., Yaffe, K., Ruff, R., Kennison, F., & Mahncke, W. (2009). A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the improvement in memory with plasticity-based adaptive cognitive training (impact) study. *Journal The American Geriatrics Society*, 57(4), 594–603. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02167.x
- Smith, E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657–1661. doi.org/10.1126/science.283.5408.1657
- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppel, R. A., Awh, E., Schumacher, E. H., & Minoshima, S. (1995). Spatial versus object working memory: PET investigations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(3), 337-356. doi.org/10.1162/jocn.1995.7.3.337
- Snitz, B., Weissfeld, L.A., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Saxton, J., Singhabahu, D.M., et al. (2013). Cognitive trajectories associated with β -amyloid deposition in the oldest-old without dementia. *Neurology*;80:1378–84.

- Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2(3), 167-182.
- Societat Catalana de Neurologia. (n.d.). Retrieved abril 21, 2010, from: <http://www.scn.cat/>
- Solé-Padullés, C., Clemente, I. C., & Bartrés-Faz, D. (2004). Marcadores genéticos relacionados con el déficit cognitivo en el envejecimiento. *Anales de psicología*, 20(2), 187-204.
- Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D., & Pendlebury, W. W. (1998). A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 55(3), 349-355. doi.org/10.1001/archneur.55.3.349
- Son, J. H., Han, D. H., Min, K. J., & Kee, B. S. (2013). Correlation between gray matter volume in the temporal lobe and depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 548, 15-20. doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.021
- Sopova, K., Gatsiou, K., Stellos, K., & Laske, C. (2014). Dysregulation of Neurotrophic and Hematopoietic Growth Factors in Alzheimer's Disease: From Pathphysiology to Novel Treatment Strategies. *Current Alzheimer Research*, 11(1), 27-39. doi.org/10.2174/1567205010666131120100743
- Sorrentino, P., Juliano, A., Polverino, A., Jacini, F., & Sorrentino, G. (2014). The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Letters*, 588(5), 641-652. doi.org/10.1016/j.febslet.2013.12.038
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., Hedden, T., Becker, J. A., Rentz, D. M., Selkoe, D. J., & Johnson, K. A. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Medicine*, 12(1), 27-43. doi.org/10.1007/s12017-009-8109-7
- Squire, E. J., Hunkin, N. M., & Parkin, A. J. (1997). Error-less of novel associations in amnesia. *Neuropsychologia*, 8, 1103-1111. doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00039-0

- Squire, L. R. (1986). The neuropsychology of memory dysfunction and its assessment. In I. Grant y K. M. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of psychiatric disorders*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.*, 99, 195-231. doi.org/10.1037//0033-295x.99.2.195
- Squire, L. R. (2007). Memory systems: A biological concept. In H. L. Roediger III, Y. Dudai y S. M. Fritzpatrick (Eds.), *Science of Memory: Concepts* (pp. 339- 344). Nueva York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (2009). Memory and Brain Systems: 1969–2009. *The Journal of Neuroscience*, 29(41), 12711-12716. doi.org/10.1523/jneurosci.3575-09.2009
- Squire, L. R., & Bayley, P. J. (2007). The neuroscience of remote memory. *Current Opinion of Neurobiology*, 17, 185-196. doi.org/10.1016/j.conb.2007.02.006
- Squire, L. R., & Cohen, N. J. (1984). Human memory and amnesia. In G. Lynch, J. L. McGaugh y N. M. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of learning and memory* (pp. 3-64). New York: Guilford Press.
- Squire, L. R., Cohen, N. J., & Nadel, L. (1984). The medial temporal region and memory consolidation: a new hypothesis. In H. Weingarter y E. Parker (Eds.), *Memory consolidation* (pp. 185-210). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems (Colloquium Paper). *Proc. Natl. Acad. Sci*, 93, 13515–13522. doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515
- Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 872-877. doi.org/10.1176/appi.ajp.158.987.872
- Storandt, M., & Hill, R. D. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer's type: II. Psychometric test performance. *Archives of Neurology*, 46(4), 383-386. doi.org/10.1001/archneur.1989.00520400037017
- Strittmatter, W. J. (2000). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Science*, 924, 91-92. org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05565.x
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Palumbo, C. L., Buckle, L., Sayer, L., & Pogue, J. (1994). Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning tasks. *Neuropsychology*, 8, 355-373. doi.org/10.1037//0894-4105.8.3.355
- Styles, E. A. (1997). *The psychology of attention*. Psychology Press.

- Sunderland, T., Hill, J. L., Mellow, A. M., Lawlor, B. A., Gundersheimer, J., Newhouse, P. A., & Grafman, J. H. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, *37*(8), 725-729.
- Suribhatla, S., Baillon, S., Dennis, M., Marudkar, M., Muhammad, S., Munro, D., Spreadbury, C., & Lindesay, J. (2004). Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(12), 1140-1147. doi.org/10.1002/gps.1196
- Takechi, H., & Dodge, H. H. (2010). Scenery Picture Memory Test: a new type of quick and effective screening test to detect early stage Alzheimer's disease patients. *Geriatrics and Gerontology International*, *10*(2), 183-190.
- Talland, G., & Waugh, N. (1969). *The pathology of memory*. New York: Academic Press.
- Tamaroff, L., & Allegbri, R. (1995). *Introducción a la neuropsicología clínica*. Buenos Aires: Libros de la Cuadriga.
- Tárraga, L., Boada, M., Morera, A., Doménech, S., & Llorente, A. (1999). *Volver a empezar. Ejercicios prácticos de estimulación cognitiva para enfermos de Alzheimer*. Barcelona: Glosa Ediciones.
- Tate, R. L., Fenelon, B., Manning, M. L., & Hunter, M. (1991). Patterns of neuropsychological impairment after severe blunt head injury. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *179*, 117-126. doi.org/10.1097/00005053-199103000-00001
- Taverni, J. P., Slinger, G., & Litchman, S. W. (1998). Donepezil Mediated Memory Improvement in Traumatic Brain Injury During Post Acute Rehabilitation. *Brain Injury*, *12*, 77-80. doi.org/10.1080/026990598122881
- Taylor, S. E., & Brown, J. D. (1988). Illusion and well-being: A social psychological perspective on mental health. *Psychological Bulletin*, *103*(2), 193-210. doi.org/10.1037//0033-2909.103.2.193
- Teng, E., & Squire, L. R. (1999). Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature*, *400*, 675-677. doi.org/10.1038/23276
- The Lund and Manchester Groups. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*(4), 416-418. doi.org/10.1136/jnnp.57.4.416
- Then, M., Mazlan, M., Mat, G., & Wan Ngah, Z. (2009). Is Vitamin E Toxic to Neuron Cells? *Cell Mol Neurobiol*, *29*, 485-496. doi.org/10.1007/s10571-008-9340-8

- Thomann, P. A., Seidl, U., Brinkmann, J., Hirjak, D., Traeger, T., Wolf, R. C., Essig, M., & Schroder, J. (2012). Hippocampal morphology and autobiographic memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(4), 507-515. doi.org/10.2174/156720512800492558
- Thompson, B. (2011). Alzheimers disease: comprehensive review of aetiology, diagnosis, assessment recommendations and treatment. *WebmedCentral Aging*, 2, 1-42.
- Thompson, M., & Jahanshad, N. (2012). Ironing out neurodegeneration. Is iron intake important during the teenage years? *Expert Rev Neurother*, 12, 629-631. doi.org/10.1586/ern.12.56
- Tranel, D., & Damasio, A. R. (1995). Neurobiological foundations of human memory. In A. D. Baddeley, B. A. Wilson y F. N. Watts. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (pp. 27-50). Chichester, England: John Wiley y Sons, Ltd.
- Treisman, A. (2006). Object tokens, binding and visual memory. In H. Zimmer, A. Mecklinger y U. Lindenberger (Eds.), *Handhook of Binding and Memory: Perspectives from Cognitive Neuroscience* (pp. 315-338). New York: Oxford University Press.
- Tresch, M. C., Sinnamon, H. M., & Seamon, J. G. (1993). Double dissociation of spatial and object visual memory: evidence from selective interference in intact human subjects. *Neuropsychologia*, 31(3), 211-219. doi.org/10.1016/0028-3932(93)90085-e
- Trillet, M., & Laurent, B. (1988). Mémoire et oubli chez le sujet normal. In M. Trillet y B. Laurent, *Memoire et amnesies* (Cap. 1, pp. 49-62). Paris: Masson.
- Tucker, D. M., Roeltgen, D. P., Tully, R., Hartmann, J., & Boxell, C. (1988). Memory dysfunction following unilateral transection of the fornix: A hippocampal disconnection syndrome. *Cortex*, 24, 465-472. doi.org/10.1016/s0010-9452(88)80010-8
- Tulving, E. (1972). *Organization and memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: OUP.
- Tulving, E. (1985a). Memory and consciousness. *Can. Psychol*, 26, 1-12. doi.org/10.1037/h0080017
- Tulving, E. (1985b). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40(4), 385-398. doi.org/10.1037//0003-066x.40.4.385
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6, 67-80.
- Tulving, E. (1995). Organisation of memory. Quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitives neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge, Mass: MIT Press.

- Tulving E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*; Vol. 53: 1–25. doi: 10.1146.
- Tulving, E., & Craik, F. I. M. (Eds.) (2000). *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Academic Press.
- Tulving, E., Kapur, S., Markowitsch, H. J., Craik, F. I., Habib, R., & Houle, S. (1994). Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition [see comments]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 2012–5. Comment in: *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1989–91.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1997). Memory beyond the hippocampus. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 209-216. doi.org/10.1016/s0959-4388(97)80009-8
- Tulving, E., & Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306. doi.org/10.1126/science.2296719
- Tung, Y., Semple, F., Woo, X., Hsu, S., Sinn, M., Roy, A., & Poupart, P. (2011). Ambulatory assessment of lifestyle factors for Alzheimer's disease and related dementias. (Papers from the AAAI). *Computational Physiology*, 50-54.
- Underwood, B. J., & Schulz, R. W. (1960). *Meaningfulness and verbal learning*. Philadelphia: Lippincott.
- US National Library of Medicine. (n.d.). *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*. Retrieved abril 23, 2010, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Valls-Pedret, C., Olives, J., Bosch, B., Caprile, C., Castellví, M., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2011). Landscape test for assessing visual memory in Alzheimer's disease. *Revista de Neurologia*, 53(1), 1-7.
- Van der Linden, M., & Seron, X. (1989). Prise en charge des troubles cognitifs. In O. Guard y B. Michel (Eds.), *La Maladie d'Alzheimer* (pp. 289-302). Paris: McGraw Hill.
- Van Dijk, T. A., & Kintsch, W. (1983). *Strategies of discourse comprehension*. New York: Academic Press.
- Van Exel, E., Eikelenboom, P., Comijs, H., Deeg, D. J. H., Stek, M. L., & Westendorp, R. G. J. (2014). Insulin-like growth factor-1 and risk of late-onset Alzheimer's disease: findings from a family study. *Neurobiology of Aging*, Mar;35(3):725.e7-10. doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.014
- Van Zomeren, A. H. (1981). *Reaction Time and Attention After Closed Head Injury*. Lisse: Swets Publishing.
- Van Zomeren, A. H., Brouwer, W. H., & Deelman, B. G. (1984). Attentional deficits: The riddles of selectivity, speed, and alertness. In N. Brooks (Ed.), *Closed Head*

- Injury: Psychological, Social, and Family Consequences* (pp. 74-107). Oxford: Oxford University Press.
- Vannucci, M., Pezer, N., Helmstaedter, C., Schaller, K., Viggiano, M. P., Elger, C. E., & Grunwald, T. (2008). Hippocampal response to visual objects is related to visual memory functioning. *Neuroreport*, *19*(9), 965-968. doi.org/10.1097/wnr.0b013e328302c89c
- Vendrell, J. (2006) *Enfermedad de Alzheimer y lenguaje*. Barcelona: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Retrieved noviembre 28, from <http://www.scn.es/cursos/demencias/demeleg/Enf%20Alzheimer%20y%20lenguaje.htm>
- Verma, M., & Howard, R. J. (2012). Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: A review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(12), 1209-1217. doi.org/10.1002/gps.3766
- Victor, M., Adams, R. D., & Collins, G. H. (1971). *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. Contemporary Neurology Series. Oxford: Blackwell.
- Viggiano, M. P., Galli, G., Righi, S., Brancati, C., Gori, G., & Cincotta, M. (2008). Visual Recognition Memory in Alzheimer's Disease: Repetition-Lag Effects. *Experimental Aging Research*, *34*(3), 267-281. doi.org/10.1080/03610730802070241
- Viggiano, M. P., Gori, G., Zaccara, A., Righi, S., Vannucci, M., & Giovanelli, F. (2007). Category-specific visual identification of filtered objects in Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *44*, 125-139. doi.org/10.1016/j.archger.2006.04.003
- Villemagne, L., Furumoto, S., Fodero, M., Harada, R., Mulligan, S., & Kudo, Y. (2012). The challenges of tau imaging. *Future Neurology*, *7*, 409-421. doi.org/10.2217/fnl.12.34
- Virey, (no initial). (1819). Mémoire. In *Dictionnaire des Sciences Médicales* (Vol. 32, pp. 278-302). Paris: Panckouke.
- Von Gunten, A., Ebbing, K., Imhof, A., Giannakopoulos, P., & Kövari, E. (2010). Brain aging in the oldest-old. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 10 pages. doi.org/10.1155/2010/358531
- Wagner, A.D., Poldrack, R.A., Eldridge, L.L., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D. (1998). Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport*; *9*:3711-7.
- Wagner, M., Wolf, S., Reischies, F. M., Daerr, M., Wolfsgruber, S., Jessen, F., Popp, J., Maier, W., Hüll, M., Frölich, L., Hampel, H., Perneczky, R., Peters, O., Jahn, H., Luckhaus, C., Gertz, H. J., Schröder, J., Pantel, J., Lewczuk, P., Kornhuber,

- J., & Wiltfang, J. (2012). Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*, 78(6), 379-386. doi.org/10.1212/wnl.0b013e318245f447
- Wang, A., Das, P., Switzer, C., Golde, E., & Jankowsky, L. (2011). Robust amyloid clearance in a mouse model of Alzheimer's disease provides novel insights into the mechanism of amyloid-immunotherapy. *The Journal of Neuroscience*, 31, 4124–4136. doi.org/10.1523/jneurosci.5077-10.2011
- Warrington, E. K., & James, M. (1967). Disorders of visual perception in patients with localized cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 5, 253-266. doi.org/10.1016/0028-3932(67)90040-1
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1968). New method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature*, 217, 972-974. doi.org/10.1038/217972a0
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1970). Amnesic syndrome: Consolidation or retrieval? *Nature*, 228, 629–30. doi.org/10.1038/228628a0
- Watson, S., & Craft, S. (2004). Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), 97-113. doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.048
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III)*. New York: Harcourt Assessment, Inc.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility: age effects on switching. *Neuropsychology*, 19(3), 345-352. doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.345
- Weiner, L., & Frenke, I. (2006). Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nature Publishing Group*, 404-416. doi.org/10.1038/nri1843
- Weis, S., Leube, D., Erb, M., Heun, R., Grodd, W., & Kircher, T. (2011). Functional neuroanatomy of sustained memory encoding performance in healthy aging and in Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, 121(7), 384-392. doi.org/10.3109/00207454.2011.565892
- Weldon, M. S., Roediger, H. L., & Challis, B. H. (1989). The properties of retrieval cues constrain the picture superiority effect. *Memory & Cognition*, 17, 95-105. doi.org/10.3758/bf03199561
- West, M. J. (1993). Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. *Neurobiology of Aging*, 14(4), 287-293. doi.org/10.1016/0197-4580(93)90113-p

- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272-292. doi.org/10.1037//0033-2909.120.2.272
- Wierenga, C. E., Stricker, N. H., McCauley, A., Simmons, A., Jak, A. J., Chang, Y., Nation, D. A., Bangen K. J., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2011). Altered brain response for semantic knowledge in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(3), 392-404. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.011
- Williams, J. M. G., Healy, H., & Ellis, N. C. (1999). The effect of imageability and predictability of cues in autobiographical memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 52A (3), 555-579.
- Williams, J. M. G., Chan, S., Crane, C., Barnhofer, T., Eade, J., & Healy, H. G. (2006). Retrieval of autobiographical memories: the mechanisms and consequences of truncated search. *Cognition & Emotion*, 20(3/4), 351-382.
- Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 54(2), 1530-1539. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.005
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization.
- Wozniak, A., & Itzhaki, F. (2010). Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future? *Ther Adv Neurol Disorders*, 3, 141-152. doi.org/10.1177/1756285610370069
- Wundt, W. M. (1897). *Outlines of psychology* (C. H. Judd, Trad.). Leipzig: Wilhelm Engelmann.
- Xie, C., Goveas, J., Wu, Z., Li, W., Chen, G., Franczak, M., Antuono, P. G., Jones, J. L., Zhang, Z., & Li, S. J. (2011). Neural basis of the association between depressive symptoms and memory deficits in nondemented subjects: resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, 33(6), 1352-1363. doi.org/10.1002/hbm.21291
- Yakushev, I., Müller, M. J., Lorscheider, M., Schermuly, I., Weibrich, C., Dellani, P. R., Hammers, A., Stoeter, P., & Fellgiebel, A. (2010). Increased hippocampal head diffusivity predicts impaired episodic memory performance in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(5), 1447-1453. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.014
- Yamashita, H. (2009). One-year delayed recall performance of the Rey-Osterrieth Complex Figure in a healthy young adult sample. *Appl Neuropsychol*, 16(2), 141-3. doi.org/10.1080/09084280802623064

- Yao, Y., Chinnici, C., Tang, H., Trojanowski, Q., Lee, V., & Praticò, D. (2004). Brain inflammation and oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. *Journal of Neuroinflammation*, *1*, 21. doi.org/10.1186/1742-2094-1-21
- Yesavage, J. A., Brooks, J. O., Taylor, J., & Tinklenberg, J. (1995). Development of aphasia, apraxia, and agnosia and decline in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, *150*(5), 742-747.
- Zick, C., Mathews, J., Roberts, S., Cook-Deegan, R., Pokorski, J., & Green C. (2005). Genetic testing for Alzheimer's disease and its impact on insurance purchasing behavior. *Health Affairs*, *24*, 483-490. doi.org/10.1377/hlthaff.24.2.483
- Zinchenko, P. I. (1939). [The problem of involuntary memorizing]. *Nauchnye zapiski khar'kovskov ped. Inst. Innostrannykh iazykov*, *1*, 146-187.
- Zinchenko, P. I. (1961). *Involuntary memorizing*. Moscow: Press of the Akad Ped Nauk RSFSR.
- Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, *16*, 547-563 doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.002555
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *6*, 2950-296.

ANEXOS

Anexo 1. Questionário/ Anamnese

Questionário/ Anamnese

Data :

1.DADOS PESSOAIS

Nome : _____

Sexo: _____ Cor: _____ Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Nacionalidade: _____(cidade); _____(estado) _____(país)

Residência: _____

Escolaridade: _____

Histórico Profissional: _____

Atividade profissional atual: () sim Qual? _____

() não () aposentado () outros _____

2. ANAMNESE:

3. Utiliza óculos? () sim () não Utiliza aparelho auditivo? () sim () não

OBS: _____

4. Utiliza marcapasso, próteses metálicas? () sim () não**5. AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO**

a) Doença neurológica, psiquiátrica em atividade?

() Não () Sim. Quais?

b) Doença crônica (nefropatia, hepatopatia, tireoidopatia..) () Não () Sim. Quais?

Se SIM, esta(s) doença(s) compromete(m) a cognição?

() Não () Sim.

c) Dificuldade na compreensão e produção da linguagem durante a anamnese?

() Não () Sim

d) Achados no exame físico que indiquem doenças que podem afetar a cognição?

() Não () Sim

e) Vida independente na comunidade?

() Não () Sim

f) História prévia de outros transtornos que podem afetar a cognição (ex, alcoolismo no passado)?

() Não () Sim

Se sim: Esses transtornos estão em atividade: () Não () Sim

Há sequela cognitiva: () Não () Sim

6) MEDICAÇÕES EM USO:

Usa algum medicamento ou utilizou nas duas últimas semanas? Qual ? (Anotar dose diária)

Antidepressivos : _____

Ansiolíticos: _____

Hipnóticos: _____

Sedativos: _____

Antiarrítmicos: _____

Anti-hipertensivos: _____

Anticonvulsivantes: _____

Drogas com efeitos anti-colinérgicos: _____

Drogas psicotrópicas ou capazes de alterar a cognição: _____

Tabagismo: () sim () não Quanto/ há quanto tempo: _____

Alcoolismo: () sim () não Quanto/ há quanto tempo: _____

Reposição Hormonal: () sim () não Quanto tempo: _____

7) ANTECEDENTES FAMILIARES:

De demência (especificar o parentesco): _____

Quais as doenças ou causa de óbito:

Pai: _____ Mãe: _____

8) ANTECEDENTES PESSOAIS

Diabetes 0-Não 1-Sim

Hipertensão arterial 0-Não 1-Sim

AVC: 0-Não 1-Sim, quantas vezes: 1 2 3 4 —5

Insuficiência coronária 0-Não 1-Sim

Epilepsia 0-Não 1-Sim

Meningite 0-Não 1-Sim

Trauma de crânio com perda de consciência 0-Não 1- Sim. Quando? _____

Outros antecedentes: _____

**Anexo 2. Batería Cognitiva Breve (B. C. B., Nitrini, *et al.*, 1994)
hoja de respuesta**

Folha de respostas**BATERIA COGNITIVA BREVE** (Nitrini et Al., 1994)

1) Percepção correcta: ____

Nomeação correcta: ____

	2) MI incidental	3) MI mediata	4) MI2	7) M5	8) Reconh.
Sapato	<input type="checkbox"/>				
Casa	<input type="checkbox"/>				
Pente	<input type="checkbox"/>				
Chave	<input type="checkbox"/>				
Avião	<input type="checkbox"/>				
Balde	<input type="checkbox"/>				
Tartaruga	<input type="checkbox"/>				
Livro	<input type="checkbox"/>				
Colher	<input type="checkbox"/>				
Árvore	<input type="checkbox"/>				

Correctas	<input type="checkbox"/>				
Intrusões	<input type="checkbox"/>				

Atenção:

O resultado da memória incidental, imediata, aprendizado e de memória de 5 minutos (recordação tardia) é igual ao número de resposta correctas.

Para o Reconhecimento, o resultado final é obtido pela subtracção: correctas - intrusões.

Reconhecimento:

Folha de respostas (cont.)

5) Fluência Verbal (1 min.) :

- | | | |
|----|-----|-----|
| 1- | 10- | 19- |
| 2- | 11- | 20- |
| 3- | 12- | 21- |
| 4- | 13- | 22- |
| 5- | 14- | 23- |
| 6- | 15- | 24- |
| 7- | 16- | 25- |
| 8- | 17- | 26- |
| 9- | 18- | 27- |

TOTAL: ____

6) Desenho do Relógio

TOTAL: ____/10

Idade: _____ Escolaridade: _____ Sexo: _____ Nº _____

Anexo 3. Aval del Centro Hospitalario de Vila Nova de Gaia.



Ex^{mo.} Senhor
Dr. Gilberto Eduardo Peixoto Pereira
Rua do Padrão, 75 - Gemonde
4475-153 MAIA

12344 2 -OCT '09

V/ Referência Data: N/ Ref: 680/2009 Data: 1-10-2009

Assunto: Resposta a pedido para recolha de dados com doentes de Alzheimer

Em resposta ao V/ pedido para realização de recolha de dados com doentes de Alzheimer no âmbito de tese de doutoramento, temos a informar que, conforme deliberação de 24-09-2009 do Conselho de Administração deste Centro Hospitalar, está **devidamente autorizado**.

Com os melhores cumprimentos,

Vila Nova de Gaia, 2 de Outubro de 2009.



CHVNG/E, EPE
Dr. Júlio Sampaio
Coordenador Executivo
Nº Mecanográfico: 0706
Dep. de Formação, Ensino e Investigação

Anexo 4. Comissão Ética 2008 - CHVN



**Exmo. Senhor
Gilberto Eduardo Peixoto Pereira
Rua Padrão, 75 - Gemunde
4475 – 153 Maia**

Sua Referência	Data	Nossa Referência	Data
		CA	2008/11/18

Assunto: Pedido de autorização para realizar recolha de dados

Em resposta ao V. Ofício mencionado em epígrafe, relativo a pedido de recolha de dados informamos que para posterior autorização é necessário os seguintes dados:

- Salvar o anonimato e confidencialidade dos dados

Com os melhores cumprimentos,

O Secretariado do Comissão de Ética

CHVNG/E, EPE
José Lourenço
Assistente Administrativo
Nº mecanográfico: 3788
Secretariado do C.A.

Anexo 5. Consentimiento informado

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a "Declaração de Helsínquia" da Associação Médica Mundial (Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

Designação do Estudo:

Análise Neuropsicológica da memória visual e verbal na D.T.A. Leve

Eu, abaixo-assinado, (nome completo do voluntário) _____

_____, compreendi a explicação que me foi fornecida acerca da investigação que se tenciona realizar, bem como do estudo em que serei incluído. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e de todas obtive resposta satisfatória. Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objectivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência que me é prestada. Por isso, consinto que me seja aplicado o método e os inquéritos propostos pelo investigador.

Data: ____ / _____ / 20__

Assinatura do voluntário: _____

O Investigador responsável:

Nome: Gilberto Eduardo Peixoto Pereira

Assinatura: