



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

PROCESAMIENTO SEMÁNTICO EN ADULTOS MAYORES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PORTADORES Y NO PORTADORES DE APOE 4

Yeison Guerrero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C.
2015

PROCESAMIENTO SEMÁNTICO EN ADULTOS MAYORES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PORTADORES Y NO PORTADORES DE APOE 4

Yeison Guerrero

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Neurociencias

Directora:

María Fernanda Lara

Profesora Asociada

Departamento de Comunicación Humana, Facultad de Medicina

Grupo de Neurociencias - Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C.
2015

*A mi abuela y a mi madre, dos mujeres admirables
que me legaron mucho más que un único apellido.*

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que aceptaron participar en este estudio y a sus acompañantes, ya que su gran disposición hizo posible esta tesis.

Al Centro de la Comunicación Humana y al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, por prestar sus espacios para el desarrollo de las diferentes actividades investigativas.

A todos los profesionales que contribuyeron en diferentes momentos, desde sus saberes específicos. Al profesor Juan José Yunis Londoño, a las psicólogas Kelly Johana Bonilla, Cethinia Hurtado, Diana Arias Castro y Sara Julieta Romero Vanegas, al neurólogo Javier Triana, al biólogo John Alexander Galindo Puentes, a la bacterióloga Laura Marcela Gómez Alfonso y a mis amigos de tiempo atrás, a los médicos Edwin Dwan Bautista y Javier Ricardo Ortiz Liínás. Les estoy inmensamente agradecido.

A las profesoras Silvia Baquero, Patricia Montañez y Luisa Fernanda Ángel y a los profesores Roberto Amador y Rodrigo Pardo por sus enseñanzas y valiosos aportes sobre el documento.

Al Doctor Humberto Arboleda, por su apoyo durante el amplio tiempo transcurrido en la Maestría.

A la Escuela Colombiana de Rehabilitación, a la directora académica: Nora Isabel Corredor Matus, a la coordinadora de la Especialización en Fisioterapia en Neurorehabilitación: Adriana Garcés, a mis colegas de la Facultad de Fonoaudiología, especialmente a su decana Johanna Ángel y a mi amigo Andrés Fonca, les agradezco inmensamente por permitirme crecer en lo personal y profesional, siendo parte de esta gran familia.

A mis estudiantes, los de antes y los de ahora, por sus miradas inquietas, interrogantes, silencios, respuestas y por darme una razón para creer en un mañana mejor.

A mis profesoras, Cristina Sánchez, Ethel Acero, Clemencia Restrepo, Liliana Neira, Dora Munevar y Luisa Fernanda Ángel, quienes con su ejemplo y sus diversas formas de enseñar, me inspiraron a transitar por este camino de la docencia. Especialmente, quiero agradecer a la profesora María Fernanda Lara, por estar en el lugar apropiado a su debido tiempo, por sus enseñanzas, su paciencia, sus consejos y por generarme el gusto por la neurociencia del lenguaje, encaminándome por la investigación.

A Catalina Alvarado, por cada momento compartido, por tu amor incondicional, por toda la felicidad que me has brindado y que solo tú me puedes dar.

A mis hermanitos, porque desde el instante en qué me enteré que mi madre estaba embarazada, ustedes se convirtieron en mi principal motivación, junto a ustedes crecí, luche, lloré, reí... es posible criarse sin hermanos, pero yo tuve la fortuna de tenerlos y gracias a ustedes (Edwin y Giovanni) soy mejor y mi vida también lo es.

Esta tesis está dedicada a mi madre y a mi abuela. A Gabriliena Guerrero y Stella Guerrero, por enseñarme con el ejemplo que trabajando arduamente se hacen reales las posibilidades. Gracias por todo.

Resumen

El propósito de este estudio fue describir el desempeño de adultos mayores portadores y no portadores de APOE 4 en algunas tareas psicolingüísticas, la mayoría de naturaleza semántica, con el fin de explorar si los cambios genotípicos dan origen a un perfil lingüístico distintivo. Para ello se comparó las puntuaciones medias de un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y personas sanas con riesgo genético diferencial para desarrollar EA de inicio tardío y se realizaron análisis de los resultados a partir de las principales hipótesis y modelos explicativos. El valor de los resultados de este estudio radica en que presenta algunas tareas que son sensibles a cambios cognitivos entre el envejecimiento no patológico y la demencia, e incluso entre individuos sin demencia, con riesgo genético diferencial de desarrollar EA. Un seguimiento longitudinal podría ayudar a determinar cuáles son las tareas con mayor valor predictivo.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer, APOE, Procesamiento Semántico.

Abstract

The purpose of this study was to describe the performance of elderly carriers and noncarriers of APOE 4, some psycholinguistic tasks, most semantic nature, in order to explore whether genotypic changes give rise to a distinctive linguistic profile. To do mean scores of a group of patients with Alzheimer's disease (AD) and healthy individuals with differential genetic risk for developing AD Late and analysis of the results was performed from the main hypotheses and explanatory models were compared. ew tasks of semantic nature that are sensitive to changes between non- pathological aging and dementia, even among individuals with a differential genetic risk of developing AD are presented. The value of the results of this study lies in presenting some language tasks that are sensitive to cognitive changes between non- pathological aging and dementia, and even among individuals without dementia, differential genetic risk of developing AD. A longitudinal study could help determine which tasks are most predictive value.

Keywords:

Alzheimer's disease, APOE, Semantic Processing.

Contenido

	Pág.
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas	XIV
1. Justificación	3
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 La Enfermedad de Alzheimer (EA).....	5
2.1.1 Definición	5
2.2 Epidemiología.....	6
2.3 Etiopatogenia.....	6
2.4 Clasificación de la Demencia Tipo Alzheimer (DTA).....	8
2.5 Bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer	9
2.5.1 Reconocimiento y comprensión de palabras.....	13
2.5.2 Producción de la palabra hablada	14
2.6 Aproximaciones al análisis del significado	16
2.6.1 Modelo clásico	17
2.6.2 Modelo jerárquico.....	17
2.6.3 Teoría de los prototipos.....	19
2.6.4 Teoría de comparación de rasgos semánticos (Smith, Shoben, & Rips, 1974). 19	19
2.6.5 Modelo de propagación de la activación	20
2.6.6 Modelos conexionistas distribuidos	21
2.7 Modelos neurocognitivos	22
2.7.1 Teoría sensorio- funcional.....	23
2.7.2 Teoría sensoriomotora	23
2.7.3 Teoría de las Zonas de Convergencia.....	23
2.7.4 Teoría de la estructura conceptual	24
2.7.5 Teoría de la topografía conceptual	25
2.7.6 Teoría de la semántica corporizada.	26
2.8 Procesamiento semántico en la EA	26
2.8.1 Denominación por confrontación visual.....	27
2.8.2 Fluidez verbal.....	29
3. Objetivos.....	33
3.1 Objetivo general.....	33
3.2 Objetivos específicos	33
4. METODOLOGÍA	34

4.1	Tipo de estudio.....	34
4.2	Participantes	34
4.2.1	Criterios de inclusión.....	34
4.3	Procedimiento	35
4.3.1	Análisis Clínico	35
4.3.2	Análisis genético.....	36
4.3.3	Análisis del procesamiento semántico	36
4.3.4	Análisis de datos.....	40
4.3.5	Consideraciones éticas.....	40
5.	Resultados	42
5.1	Descripción de la muestra	42
5.2	Comparación de los grupos EA y control.....	43
5.2.1	Comparación de los grupos EA y control, pareados por número de participantes, edad, escolaridad, género y lugar de nacimiento.	44
5.3	Frecuencias de los genotipos del gen APOE en los participantes del estudio.	47
5.4	Comparación de los grupos control (e-) y control (e+).	48
6.	Discusión y Conclusiones.....	51
6.1	Discusión.....	51
6.1.1	Comparación de los grupos EA y control.	52
6.1.2	Comparación de los grupos control (e-) y control (e+). ¡Error! Marcador no definido.	
6.1.3	Análisis del factor de riesgo genético y el desempeño de los participantes en las tareas de naturaleza semántica utilizadas.	58
6.1.4	Implicaciones clínicas	59
6.1.5	Limitaciones del estudio.....	59
6.2	Conclusiones.....	60
7.	Referencias	62

Lista de figuras

	Pág.
FIGURA 1. HIPÓTESIS AMILOIDE. APP=PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE. AB ES UN PRODUCTO DE LA APP, EL CUAL SE ACUMULA INTRA Y EXTRANEURONALMENTE Y SE AGREGA EN PLACAS CEREBRALES. ESTOS DEPÓSITOS DE AB SON TÓXICOS Y CAUSAN DISFUNCIÓN SINÁPTICA Y MUERTE NEURONAL. ADAPTADO DE: BALLARD ET AL. (2011); PÁGINA: 1020.....	8
FIGURA 2. MODELO ILUSTRATIVO DEL PROCESAMIENTO DE LA PALABRA AISLADA CUANDO ES PERCIBIDA AUDITIVAMENTE ASÍ COMO EL MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA MISMA. ADEMÁS SE INCLUYE, LOS PROCESOS INVOLUCRADOS EN LA DENOMINACIÓN DE IMÁGENES. ADAPTADO DE MARTIN (2003).	13
FIGURA 3. ILUSTRACIÓN GRÁFICA DE LA JERARQUÍA Y SUBORDINACIÓN DE LOS CONCEPTOS SEGÚN PORFIRIO. TOMADO DE SUÁREZ (2004).....	17
FIGURA 4. MODELO DE REDES SEMÁNTICAMENTE JERÁRQUICAS DE LA MEMORIA SEMÁNTICA (COLLINS & QUILLIAN, 1969). TOMADO DE PEÑALOZA (2004).	18
FIGURA 5. MODELO DE PROPAGACIÓN DE LA ACTIVACIÓN DE LA MEMORIA SEMÁNTICA. TOMADO DE SZYMAŃSKI & DUCH (2012).....	21

Lista de tablas

	Pág.
TABLA 1. POBLACIÓN TOTAL MAYOR DE 60 AÑOS DE EDAD, PREVALENCIA PRELIMINAR ESTIMADA PARA LA DEMENCIA (2010), NÚMERO ESTIMADO DE PERSONAS CON DEMENCIA (2010, 2030 Y 2050) E INCREMENTOS PROPORCIONALES (2010-2030 Y 2010-2050) POR REGIÓN MUNDIAL GBD (CARGA MUNDIAL DE MORBILIDAD). ADAPTADO DE PRINCE & JACKSON (2009).....	6
TABLA 2. GENES RELACIONADOS CON EL RIESGO DE EA. ADAPTADO DE BALLARD ET AL. (2011).	10
TABLA 3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES	43
TABLA 4. COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS GRUPOS EA Y CONTROL EN CADA UNA DE LAS TAREAS.....	44
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES PAREADOS POR NÚMERO, EDAD, ESCOLARIDAD, GÉNERO Y LUGAR DE NACIMIENTO.	45
TABLA 6. COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LOS GRUPOS EA Y CONTROL, PAREADOS POR NÚMERO, EDAD, ESCOLARIDAD, GÉNERO Y LUGAR DE NACIMIENTO, EN CADA UNA DE LAS TAREAS.	46
TABLA 7. FRECUENCIAS DE LOS GENOTIPOS DEL GEN APOE EN LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	48
TABLA 8. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS CONTROL SANO (E+) Y (E-).....	48
TABLA 9. COMPARACIÓN DE RESULTADOS PARA LOS GRUPOS CONTROL SANO (E4+) Y (E4-), EN CADA UNA DE LAS TAREAS EVALUADAS.....	49

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, representando entre el 50 y el 56% de los casos identificados mediante autopsia y semiología clínica (Querfurth & Frank, 2010). En sentido estricto no es una enfermedad sino un síndrome anatomoclínico neurodegenerativo progresivo muy heterogéneo que se caracteriza por un inicio insidioso, deterioro cognitivo y trastornos conductuales (Kowalewski & Murphy, 2012). Actualmente no existe cura alguna, pues uno de los principales problemas en la búsqueda de posibilidades terapéuticas es que su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, cuando el deterioro conductual y del sistema nervioso central (SNC) es generalizado (Lara et al., 2006). Esto ha llevado a que muchas investigaciones se centren en la identificación de marcadores en fases tempranas de la enfermedad (Chong & Sahadevan, 2005).

La EA puede iniciarse en torno a 10 años antes de que se produzcan las primeras manifestaciones clínicas demenciales (Barandiaran, 2011). En esta etapa las alteraciones pueden ser detectadas tanto a nivel biológico como cognitivo (Taler & Phillips, 2008). A nivel genético, el principal factor de susceptibilidad en la EA de inicio tardío (después de los 65 años) es la presencia de la isoforma $\epsilon 4$ del gen APOE ($\epsilon 4+$) (Jacquier et al., 2001; Martínez, 2003; Ortega, 2012; Parra et al., 2003). Por otra parte las alteraciones en el procesamiento semántico pueden aparecer incluso antes de evidenciarse alguna de las manifestaciones clínicas que caracterizan el inicio del deterioro más evidente (Alexopoulos, Grimmer, Perneczky, Domes, & Kurz, 2006; Olichney et al., 2008).

La relación entre el procesamiento semántico y APOE 4 ha sido previamente investigada. Algunos estudios han examinado el desempeño de individuos con

riesgo genético para desarrollar EA (e4+) y aquellos sin ese riesgo (e4-) y reportan no haber encontrado diferencias en dominios cognoscitivos diferentes a la memoria (Caselli et al., 2009; Izaks et al., 2011; Liu et al., 2010). Sin embargo, otros estudios han encontrado diferencias en el dominio del lenguaje (Chu et al., 2014; Rosen et al., 2005); típicamente en tareas de fluidez verbal. Estos resultados no son generalizables para nuestra población, por un lado, porque los hallazgos aún son controvertidos y por otro, porque los estudios reportados se han realizado en poblaciones con diferencias étnicas, culturales y lingüísticas.

El propósito de este estudio fue explorar la relación entre el riesgo genético para desarrollar EA de inicio tardío y el desempeño en algunas tareas lingüísticas, la mayoría de naturaleza semántica, con el fin de explorar si los cambios genotípicos dan origen a un perfil lingüístico diferencial.

Este trabajo se desarrolla en seis capítulos estructurados de la siguiente manera: el primer capítulo presenta la justificación del estudio. El segundo capítulo presenta el marco teórico en que se fundamenta este estudio e incluye: Definición, epidemiología, etiopatogenia, clasificación, bases genéticas y alteraciones del procesamiento semántico en la EA. En el tercer capítulo se desarrollan los objetivos del estudio. En el cuarto capítulo se expone el método e incluye datos sobre los participantes, las consideraciones éticas, el procedimiento empleado y el análisis de los datos. El quinto capítulo abarca los resultados. Finalmente el sexto capítulo presenta la discusión y las conclusiones del presente del estudio.

1. Justificación

La demencia es un síndrome que puede ser causado por una serie de trastornos progresivos que afectan las funciones cognitivas (entre ellas el lenguaje), comportamentales y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria (Ardila & Ostrosky, 2012; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2007)

De acuerdo al informe mundial sobre el Alzheimer, se calcula que más de 35.6 millones de personas viven con demencia, lo que generó un costo total de más de 600 mil millones de dólares en el 2010 (Alzheimer's Disease International [ADI], 2010). La EA es la forma más común de demencia representando entre el 50 y el 56% de los casos identificados mediante autopsia y semiología clínica (Querfurth & Frank, 2010). El principal factor de riesgo es la edad, pues su incidencia se duplica cada 5 años después de los 65 años de edad, con un diagnóstico de 1275 casos nuevos por año por cada 100.000 personas mayores de 65 años (Hirtz et al., 2007).

En Colombia, según proyecciones demográficas y sociales, la esperanza de vida aumentó de 74 años entre el 2006 -2010 a 76 años y 15 días entre el 2015 y el 2020 (Departamento Administrativo Nacional de Estadística [DANE], 2010); aumentando el riesgo de padecer algún tipo de demencia y generando un problema de salud pública por su incidencia y prevalencia, impactando la calidad de vida del usuario y generando costos tanto económicos como emocionales para los familiares, cuidadores y el país en general.

En el envejecimiento “normal” existen cambios no significativos en el desempeño cognitivo, que se compensan gracias a las experiencias acumuladas (Lorenzo & Fontán, 2003; Ventura, 2004). Para diferenciar el límite entre el envejecimiento no patológico y la demencia se utiliza el término de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Rodríguez, Juncos, & Facal, 2008), una entidad diagnóstica que se aplica a personas con problemas cognitivos mayores de lo esperable para su edad, pero que no interfieren en sus actividades de la

vida diaria. En esta etapa la progresión a EA es de alrededor del 15% por año frente al 1 a 2 % reportado por la población general y las alteraciones pueden ser detectadas tanto a nivel biológico como cognitivo (Taler & Phillips, 2008).

A nivel genético, el principal factor de susceptibilidad en la EA de inicio tardío (después de los 65 años) conocido hasta ahora, es la presencia del alelo APOE ϵ 4 (Martínez, 2003), aumentando de 4 a 19 veces el riesgo de padecer la enfermedad (Querfurth & Frank, 2010).

A nivel cognitivo, las primeras manifestaciones del deterioro aparecen en el componente semántico (Juncos, Pereiro, Facal, & Rodríguez, 2010) y sus características difieren respecto a controles sanos (CS) y a otras demencias (Araujo et al., 2011; Marczyński & Kertesz, 2006). Los déficits han sido principalmente documentados en tareas de fluidez verbal, (Henry, Crawford, & Phillips, 2004; Laws, Duncan, & Gale, 2010) y denominación por confrontación visual (Karrasch et al., 2010; Miller, Rogers, Siddarth, & Small, 2005) (Hodges, Salmon, & Butters, 1992). Las habilidades sintácticas y fonológicas, permanecen conservadas en etapas iniciales de la EA (Juncos et al., 2010; Kertesz, 1994).

Para explorar si los cambios genotípicos dan origen a un perfil semántico diferencial, la presente investigación se propuso analizar el desempeño de una muestra de personas sin alteración cognitiva, con riesgo genético diferencial para desarrollar EA de inicio tardío, en una serie de tareas psicolingüísticas de naturaleza semántica, algunas de ellas reportadas por la literatura por su valor pronóstico y diagnóstico.

2.MARCO TEÓRICO

En este capítulo se expone la evidencia que fundamenta este estudio, para ello se organizan los contenidos en cuatro apartados. El primer apartado explica aspectos relacionados con la EA: Definición, epidemiología, etiopatogenia, clasificación y bases genéticas de la EA. En el segundo apartado se contextualiza el deterioro lingüístico en la EA, principalmente asociado a un déficit semántico y se presenta un modelo del procesamiento lingüístico y neurológico de palabras que se utilizará para el análisis de resultados de la presente investigación. En el tercer apartado se analizan los principales planteamientos teóricos con respecto al análisis histórico del procesamiento semántico y finalmente en el cuarto apartado se realiza una revisión sobre las alteraciones del procesamiento semántico en la EA y las medidas utilizadas para evaluarlo.

2.1 La Enfermedad de Alzheimer (EA)

2.1.1 Definición

La enfermedad de Alzheimer la describió, en 1906 Alois Alzheimer, cuando presentó el famoso caso de una mujer de 51 años que había desarrollado una enfermedad del córtex cerebral, con un deterioro cognitivo persistente, ilusiones y alucinaciones (Fernández, 1998). El cerebro de esta paciente fue donado y se trasladó a Munich, donde entonces trabajaba el Doctor Alzheimer, quien lo estudió y cuyos resultados fueron dados a conocer en la reunión de Tubinga (García et al., 2009). Unos años después, Kraepelin (1910), acuñó el epónimo de enfermedad de Alzheimer para describir el padecimiento de esta mujer en la octava edición de su Manual de Psiquiatría (Möller & Graeber, 1998).

En sentido estricto la EA no es una enfermedad sino un síndrome clínico patológico muy heterogéneo, caracterizado por la presencia de una demencia progresiva, que incluye alteraciones en la memoria y otros dominios cognitivos, y alteraciones cerebrales específicas (Dubois et al., 2010; Giaccone et al., 2011). Su etiología es desconocida, aunque se considera una entidad de causa multifactorial y compleja (Kowalewski & Murphy, 2012).

2.2 Epidemiología

En el 2009 la Asociación Internacional de Alzheimer realizó un metaanálisis de 147 estudios epidemiológicos, proporcionando las estimaciones globales de la prevalencia mundial de demencia. El informe mundial (Prince & Jackson, 2009) estimó que 35,6 millones de personas en todo el mundo padecerían demencia en el 2010 y que esta cifra casi se duplicará cada 20 años, llegando a 65,7 millones en 2030, y 115,4 millones en 2050 (ver tabla 1). Además estimaron que en 2010 el 57,7% de toda la población con demencia viviría en países de renta baja y media, alcanzando el 63,4% en 2030 y el 70,5% en 2050.

Tabla 1. Población total mayor de 60 años de edad, prevalencia preliminar estimada para la demencia (2010), número estimado de personas con demencia (2010, 2030 y 2050) e incrementos proporcionales (2010-2030 y 2010-2050) por región mundial GBD (Carga Mundial de Morbilidad). Adaptado de Prince & Jackson (2009).

Región GBD (Carga de Morbilidad)	Población mayor de 60 años (millones)	Prevalencia preliminar estimada (%)	Número de personas con demencia (millones)			Incrementos proporcionales	
			2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
ASIA	406,55	3,9	15,94	33,04	60,92	107	282
EUROPA	160,18	6,2	9,95	13,95	18,65	40	87
LAS AMERICAS	120,74	6,5	7,82	14,78	27,08	89	246
Norteamérica	63,67	6,9	4,38	7,13	11,01	63	151
Caribe	5,06	6,5	0,33	0,62	1,04	88	215
Latinoamérica Andina	4,51	5,6	0,25	0,59	1,29	136	416
Latinoamérica Central	19,54	6,1	1,19	2,79	6,37	134	435
Latinoamérica Meridional	8,74	7	0,61	1,08	1,83	77	200
Latinoamérica Tropical	19,23	5,5	1,05	5,54	5,54	146	428
AFRICA	17,07	2,6	1,86	3,92	8,74	111	370
Mundo	758,54	4,7	35,56	65,69	115,38	85	225

2.3 Etiopatogenia

Los principales hallazgos histopatológicos en la EA incluyen la acumulación de placas cerebrales cargadas con el péptido β -amiloide ($A\beta$) en regiones neocorticales y prominentes ovillos neurofibrilares (NFT) en el lóbulo temporal medial (Querfurth & Frank, 2010), que se han asociado con disfunciones sinápticas y la neurodegeneración, dando lugar a alteraciones de la memoria y otros problemas cognitivos (Weiner et al., 2012).

Los NFT son formaciones intraneuronales secundarias a la hiperfosforilación de proteínas tau (proteínas asociadas a los microtúbulos y el constituyente principal de los NFT), compuestas por filamentos helicoidales pareados asociados a ubiquitina y son reflejo de la destrucción de microtúbulos y neurofilamentos, que manifiestan el daño y la posterior muerte neuronal (Pérez Trullen, 2007).

La hipótesis etiológica más aceptada, conocida como “hipótesis amiloide”, propone que el mecanismo responsable del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer es el incremento en la acumulación del beta amiloide (A β) (Sepulveda, Parodi, Peoples, Opazo, & Aguayo, 2010); un péptido que consta de 36 a 46 aminoácidos y se origina de la proteólisis de una glicoproteína transmembrana conocida como proteína precursora de amiloide (APP), por acciones secuenciales de β y γ secretasas (Haass & Selkoe, 2007). Las isoformas más comunes son A β 40 y A β 42, esta última se considera la más fibrogénica, lo que favorece que se acumule en las neuronas y propicie daños oxidativos por toxicidad, los cuales a su vez conducen a disfunción sináptica y muerte neuronal (Ballard et al., 2011). Al parecer, los efectos tóxicos dependen de la formación espontánea de autoagregados del A β (péptidos de A β que se unen formando una molécula más grande) (figura 1). De hecho, en preparaciones de cortes de cerebro, se ha comprobado que los dímeros y trímeros de A β son tóxicos para la sinapsis (Klyubin et al., 2008; Walsh et al., 2005) y en otros estudios, la gravedad del defecto cognitivo en la enfermedad de Alzheimer se ha correlacionado con los niveles de oligómeros A β (unión de 6 a 8 péptidos) en el cerebro (Lue et al., 1999).

Esta hipótesis también propone que los cambios en Tau y la consecuente formación de NFT son provocados por concentraciones tóxicas de A β (Ballard et al., 2011). Aunque varias hipótesis han sido propuestas, las vías de señalización que unen el A β y tau aún no son claras (Clavaguera et al., 2009; Meraz, 2010; Small & Duff, 2008). No obstante, como se mencionó en la definición, la EA es una entidad de causa multifactorial y compleja por lo que la observación post-mortem de cada una de estas características patológicas sólo explica en cierta medida la expresión de la demencia en la población (Matthews et al., 2009).

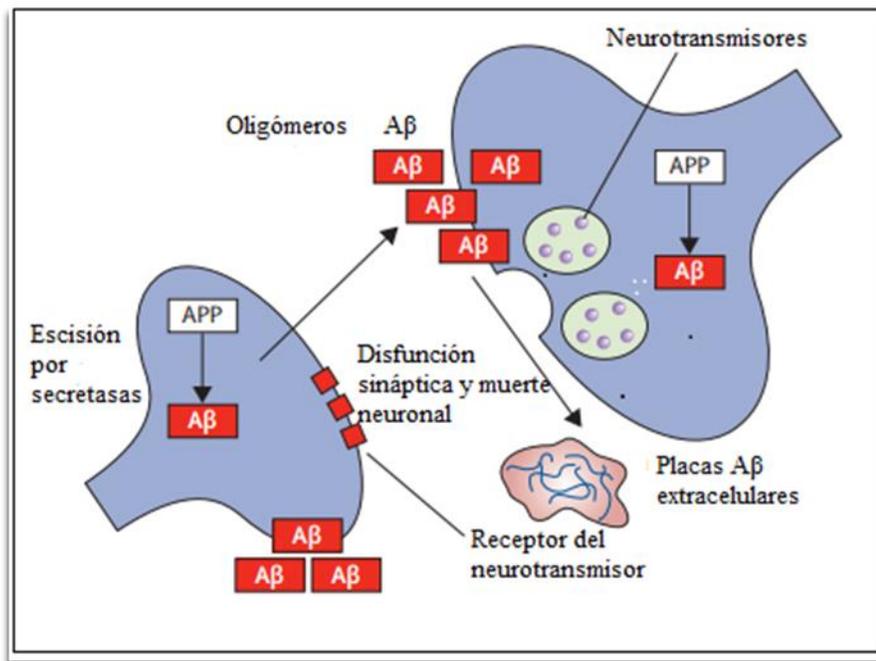


Figura 1. Hipótesis amiloide. APP=Proteína precursora amiloide. Aβ es un producto de la APP, el cual se acumula intra y extraneuronamente y se agrega en placas cerebrales. Estos depósitos de Aβ son tóxicos y causan disfunción sináptica y muerte neuronal. Adaptado de: Ballard et al. (2011); Página: 1020.

2.4 Clasificación de la Demencia Tipo Alzheimer (DTA).

Dos criterios diagnósticos que se emplean generalmente con todos los tipos de demencia, cobran especial importancia en el caso de la DTA; la edad de inicio de la enfermedad y el carácter hereditario de la misma (Slachevsky, 2008).

1 Atendiendo a la edad de inicio de la enfermedad esta puede clasificarse así: de inicio temprano: cuando aparece antes de los 60 años y de inicio tardío: cuando la enfermedad comienza a manifestarse después de los 60 años.

2. Según el carácter hereditario de la enfermedad esta puede clasificarse en: Familiar: cuando existen antecedentes de familiares directos aquejados por algún tipo de demencia, especialmente de DTA, y Esporádica: cuando no se conoce la existencia de antecedentes familiares.

2.5 Bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer

Se estima que aproximadamente entre el 60 y el 80% del riesgo de padecer EA es atribuible a una causa genética (Gatz et al., 2005; Pedersen, Gatz, Berg, & Johansson, 2004). Varios genes que aumentan el riesgo de padecer la enfermedad han sido identificados (ver tabla 2). Sin embargo, el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E, es el principal factor de riesgo genético asociado a la EA en todos los grupos étnicos para hombres y mujeres entre los 40 y 90 años (Farrer et al., 1997).

La apolipoproteína E (APOE) es una glicoproteína de 34 kDa y 229 aminoácidos que participa en el transporte y el metabolismo de lípidos plasmáticos (Marca et al., 2011), en la reparación neuronal y la sinaptogénesis después de una lesión (Elias et al., 2008). En el cerebro, la APOE es sintetizada por los astrocitos y secretada hacia el espacio extracelular, donde se une al colesterol. Este complejo es captado por las neuronas incorporándolo a la estructura de la membrana celular y la mielina (Minerva, Stalin, & Esther, 2007).

En humanos el gen de la APOE se localiza en el cromosoma 19 y presenta tres alelos que se traducen en tres isoformas de la proteína (APOE $\epsilon 2$, APOE $\epsilon 3$ y APOE $\epsilon 4$). El alelo $\epsilon 4$ es un factor de riesgo para la EA de inicio tardío. Portadores heterocigotos ($\epsilon 4/\epsilon 3$ o $\epsilon 4/\epsilon 2$) tienen cuatro veces más riesgo de padecer la enfermedad y los homocigotos ($\epsilon 4/\epsilon 4$) 19 veces más (Querfurth & Frank, 2010). Sin embargo aunque el alelo APOE $\epsilon 4$ se ha relacionado con un riesgo elevado de padecer EA, solo el 50% de los casos de EA son portadores de este alelo (Pastor & Goate, 2004). Lo que sugiere el rol de otros genes en la patogénesis de la EA (Chen, Lin, & Chen, 2009).

APOE es un componente de las placas seniles (Namba, Tomonaga, Kawasaki, Otomo, & Ikeda, 1991) que se une al A β (Strittmatter et al., 1993). La expresión del alelo $\epsilon 4$ se ha vinculado con una mayor agregación del A β (Morris et al., 2010) y parece afectar la velocidad de eliminación de este péptido (Reiman et al., 2009). Se ha hipotetizado que APOE podría influenciar la regeneración y reparación de las neuronas en proceso de degeneración en el SNC (Kowalewski & Murphy, 2012), la neurotoxicidad, la sinaptogénesis y la cognición (Ertekin, 2010; Ertekin-Taner, 2010; Kim, Basak, &

Holtzman, 2009). Por tanto el carácter patológico de APOE ε4 podría estar vinculado a diferentes alteraciones cognitivas incluyendo las alteraciones en el lenguaje.

Tabla 2. Genes relacionados con el riesgo de EA. Adaptado de Ballard et al. (2011).

Rol en la enfermedad de Alzheimer		Efecto sobre el riesgo de EA
GENES FAMILIARES		
APP	Es una proteína integral de membrana. La fragmentación de la APP por secretas lleva a un procesamiento no – amiloidogénico y a la producción del Aβ. Una mutación familiar de la APP lleva a un procesamiento preferencial de la APP a través de la vía amiloidogénica.	NA
PSEN1	Es el componente de una secretasa involucrada en el procesamiento de la APP. Mutaciones en PSN1 Familiar pueden alterar la producción del Aβ -42.	NA
PSEN2	Parte del complejo gamma secretasas. Su alteración puede alterar la producción del Aβ -42.	NA
SorL1	Interactúan con APOE. La sobre-expresión de SorL1 reduce la producción de Aβ. Concentraciones reducidas en paciente con EA.	NA
GENES DE RIESGO		
APOE	APOE se une al Aβ de manera isoformo-específica. APOE está implicado en la depuración del Aβ través de la interacción con LRP. Alelos APOE4 están asociados con el incremento de la carga de amiloide y disfunción colinérgica.	4-19 veces mayor (Querfurth & Frank ,2010)
QSK3β	Productos de escisión de APP pueden activar QSK3β y este último a su vez hiperfosforila tau, lo que a su vez lleva a la formación de NFT.	1,7 veces mayor.
Tau	Tau existe como seis isoformas de empalme dependiendo de la inclusión del N- terminal de los exones 2 y 3, y el exón 10 de dominio de unión a microtúbulos. Mutaciones de tau pueden afectar a la eficacia de empalme y unión a microtúbulos. El haplotipo tau está asociado con la enfermedad de Alzheimer y afecta los niveles de expresión de isoformas de empalme tau.	H1C es el haplotipo más frecuente en la enfermedad de Alzheimer.
CLU	Clusterina es un chaperona involucrada en la formación de Aβ y se asocia con la gravedad y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.	Odds ratio de 0.87 para rs1113600
TOMM40	TOMM40 es una translocasa de la membrana mitocondrial externa 40 homólogo en el mismo cromosoma como APOE. TOMM40 interactúa con APP y se asocia con la edad de aparición, en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.	Odds ratio de 0.66 para rs8106922

Tabla 2: (Continuación)

Rol en la enfermedad de Alzheimer		Efecto sobre el riesgo de EA
GENES DE RIESGO		
DYRK1A	DYRK1A está involucrada en la fosforilación de tau, y su actividad está regulada positivamente por A β . Además DYRK1A fosforila a septina 4, otra proteína involucrada en los NFT.	El alelo T es menos frecuente en las personas con enfermedad de Alzheimer.
PICALM	Proteína Fosfatidilinositol de ensamble clatrina, presente en los endosomas que amplían en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.	Odds ratio of 0 – 87 for rs541458

Nota: Un metaanálisis completo se encuentra en la página web (<http://www.alzgene.org/>). NA = no aplica. A β = β amiloide. APP = proteína precursora de amiloide. APOE = apolipoproteína E. NFT = ovillos neurofibrilares.

Deterioro lingüístico en la EA

Durante el proceso de envejecimiento no patológico, el lenguaje es una de las funciones cognitivas que más tarde se afecta. Por el contrario en la EA, las alteraciones del lenguaje se consideran una de las manifestaciones más habituales (Subirana, Bruna, Puyuelo & Virgili, 2009), de forma que pueden aparecer en fases tempranas de la enfermedad; incluso antes de evidenciarse alguna de las manifestaciones clínicas que caracterizan el inicio del deterioro más evidente (Cullell, Bruna, & Puyuelo, 2006). De hecho los individuos con DCL de múltiples dominios (incluyendo el lenguaje), tienen el doble de riesgo de progresión a EA, que aquellos que muestran una alteración aislada de la memoria (DCL amnésico), (Rey & Bisa, 2010; Taler & Phillips, 2008), lo que confirma la importancia de la evaluación del lenguaje ante la sospecha de EA.

Las primeras manifestaciones del deterioro lingüístico suelen ser: dificultades para encontrar palabras (Fisher, Rourke, & Bieliauskas, 1999) y deficiencias en la fluidez verbal, (J. D. Henry, Crawford, & Phillips, 2004). Los pacientes y sus familias relatan que

olvidan los nombres o que tienen problemas de denominación (Juncos-Rabadán et al., 2010). La evidencia mayoritaria apunta a que la alteración fundamental es debida al déficit semántico (Garrard, Lambon Ralph, Patterson, Pratt, & Hodges, 2005; Hodges, Patterson, & Tyler, 1994; Hodges et al., 1992). No obstante, no es claro si el origen es dado por una degradación de los contenidos a nivel semántico, dificultades en el acceso a los mismos o por fallos en las conexiones entre el sistema semántico y las representaciones léxicas o fonológicas (Evrard, 2002; Guerrero, 2014; Juncos, Facal, Lojo-Seoane, & Pereiro, 2013; Nosti, Ferreiro, & Vega, 2008). Una aproximación para lograr un mejor entendimiento de realidades complejas como esta, es la utilización de modelos psicolingüísticos. A continuación se presenta un modelo del procesamiento lingüístico y neurológico de palabras, conocido como modelo de procesamiento de palabras, el cual ha sido ampliamente apoyado por diversas investigaciones y se utilizó en el análisis de resultados de la presente investigación. Este modelo, propuesto por Martin (2003), engloba tanto la comprensión como la producción de palabras aisladas, incluyendo el procesamiento requerido durante la denominación por confrontación visual (tarea usualmente usada para evaluar el procesamiento semántico en personas con EA, remítase al capítulo 3).

Modelo de procesamiento de palabras

Éste modelo, que se presenta en la figura 2, asume la separación entre las formas léxicas; involucradas en el procesamiento de las palabras habladas y escritas, pero un solo sistema semántico al cual se accede desde ambas modalidades. Este modelo parte de que los componentes fonéticos, fonémicos, léxico-fonológicos y de representaciones semánticas están involucrados en el procesamiento de palabras, por lo que alteraciones en cualquiera de estos niveles daría lugar a déficits en la comprensión y producción de palabras.

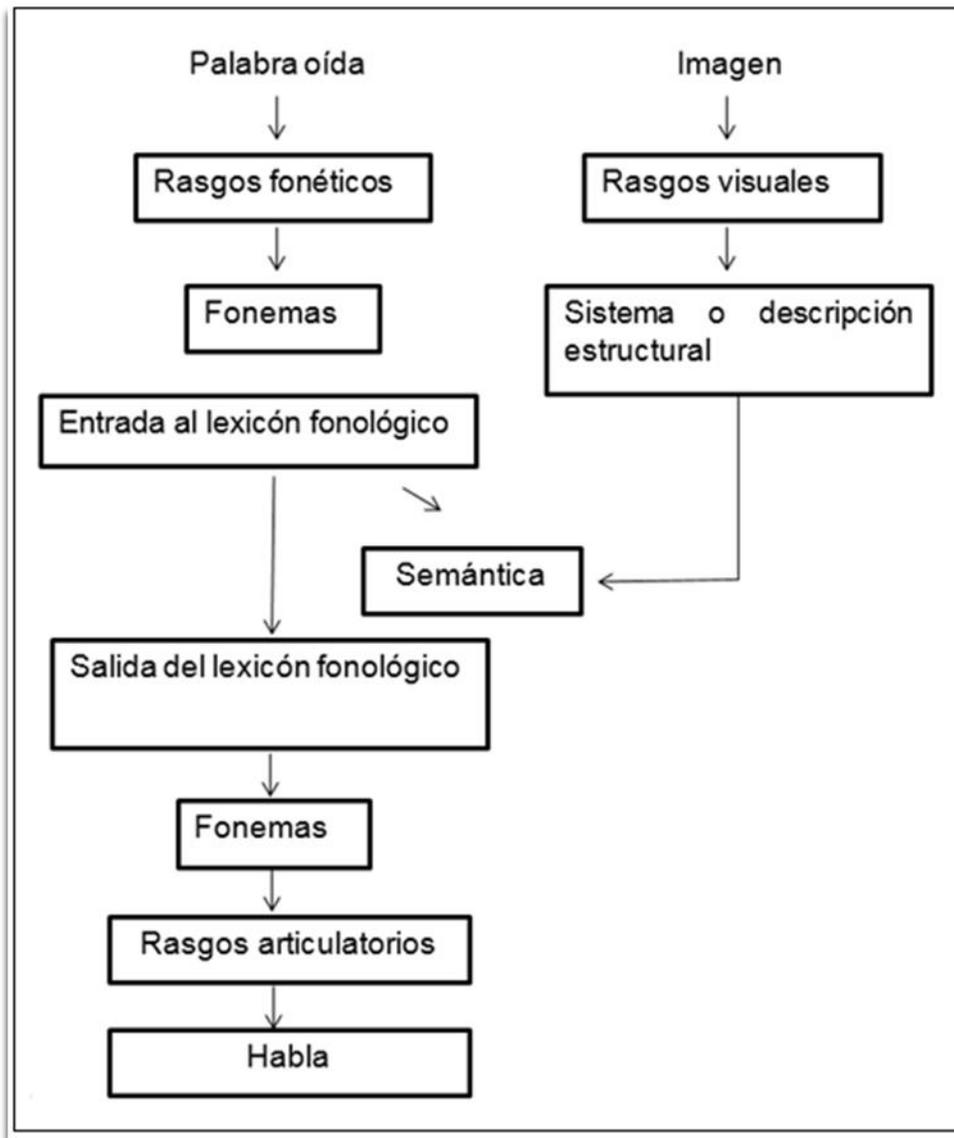


Figura 2. Modelo ilustrativo del procesamiento de la palabra aislada cuando es percibida auditivamente así como el mecanismo de producción de la misma. Además se incluye, los procesos involucrados en la denominación de imágenes. Adaptado de Martín (2003).

2.5.1 Reconocimiento y comprensión de palabras.

Según este modelo el primer paso en el procesamiento de una palabra consistiría en la discriminación de rasgos acústicos propios de los sonidos del habla. Este tipo de discriminación parece ser el resultado de la actividad de circuitos neuronales específicos,

que difieren de los resultados en la percepción de sonidos no lingüísticos y que estarían ubicados en ambos lóbulos temporales (Alho, 1998; Giraud & Price, 2001; Poeppel, 2003). Un segundo nivel de procesamiento lo constituiría la extracción de los rasgos fonéticos con valor fonológico, el cual está ligado al componente léxico, en el sentido que se lleva a cabo mediante el establecimiento de una asociación entre el significante y el significado. Estos circuitos parecen localizarse en los lóbulos temporal y parietal del hemisferio izquierdo (Wulfeck, 1989), aunque también podrían estar implicadas determinadas regiones anteriores como el área de Broca (Blumstein, 1998; Martin, 2003; Martin, Breedin, & Damian, 1999) y ciertas áreas frontales (Price et al., 1996).

La combinación de los sonidos con valor fonológico es la clave para el acceso al léxico (Burraco, 2009). En este sentido, el léxico funcionaría conectando el patrón fonético con el conocimiento del mundo real (Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio, 1996). El léxico reúne información de tipo semántico, fonológico y gramatical relativa a cada uno de sus elementos, que será utilizada tanto para la recepción-emisión de la palabra como para su adecuada integración en la estructura de la oración. Se desconoce si a nivel anatómico existen dos niveles de representación léxica: uno que almacenaría la información de carácter semántico y sintáctico (*lemma*) y otro que procesaría la información desde el punto de vista fonológico (*lexema*), accediendo primero al lemma que al *lexema* o si por el contrario existe un solo nivel que contendría los tres tipos de información (Burraco, 2009; Martin, 2003). Los circuitos neuronales implicados en la organización semántica se localizan en las regiones inferiores y mediales del lóbulo temporal izquierdo, aunque también podrían estar involucradas (hasta cierto punto) diversas zonas de la porción inferior del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo (Dronkers, Wilkins, Van Valin, Redfern, & Jaeger, 2004) y zonas homólogas en el hemisferio derecho (Mummery et al., 2000).

2.5.2 Producción de la palabra hablada

La producción de la palabra involucra una serie de procesos secuenciales que se ocurren de manera muy similar aunque en un orden opuesto al descrito anteriormente (ver figura 2).

La información contenida en el lexicón constituye el punto inicial para la producción de la palabra. Los rasgos semánticos del concepto que se desea emitir se emplearían para la selección del significante apropiado, el cual sería estructurado fonológicamente (Burraco, 2009). Una vez decidida la estructura fonológica de dicha palabra, ésta información se mantiene activa gracias a la memoria de trabajo verbal hasta que se produce la activación neuronal de los centros que controlan los órganos fonoarticuladores, los cuales interactúan permitiendo la adecuada producción de la palabra hablada. La localización anatómica de la memoria de trabajo verbal, no se ha podido establecer hasta el momento, no obstante los análisis clínicos parecen apuntar a distintas regiones parietales y temporales del hemisferio izquierdo, incluyendo diversas zonas subcorticales (Martin, 2003).

En cuanto a los centros de activación neuronal que controlan los órganos fonoarticuladores, parece que se vinculan a sitios ubicados en la periferia de los principales centros lingüísticos, localizados fundamentalmente en las circunvoluciones pre y post centrales de ambos hemisferios, en la porción superior de la zona anterior de la circunvolución temporal del hemisferio izquierdo y en áreas implicadas en el control motor como el área motora suplementaria del hemisferio derecho y del cerebelo (Martin, 2003).

En resumen, las dificultades en el procesamiento de palabras suelen ser una de las primeras manifestaciones del deterioro lingüístico desde fases iniciales de la EA. A la luz del modelo propuesto por Martin (2003), este procesamiento involucra varias operaciones cognitivas entre los componentes fonéticos, fonémicos, léxico-fonológicos y de representaciones semánticas; por lo que alteraciones en cualquiera de estos niveles daría lugar a déficits en la comprensión y producción de palabras. La evidencia mayoritaria apunta a que la alteración fundamental en la EA es debida al déficit semántico (Garrard, Lambon Ralph, Patterson, Pratt, & Hodges, 2005; Hodges, Patterson, & Tyler, 1994; Hodges et al., 1992). No obstante, no es claro si el origen es dado por una degradación de los contenidos a nivel semántico, dificultades en el acceso a los mismos o por fallos en las conexiones entre el sistema semántico y las representaciones léxicas o fonológicas.

Antes de ahondar sobre las alteraciones del procesamiento semántico en la EA, vale la pena analizar los principales planteamientos teóricos con respecto al análisis semántico, para llegar a las aproximaciones actuales que intentan explicar el procesamiento del lenguaje y que son de interés para esta investigación.

2.6 Aproximaciones al análisis del significado

Tradicionalmente “lo semántico” se había relacionado con el significado de expresiones lingüísticas, por lo que se consideraba como parte exclusiva del lenguaje. En la actualidad se considera que su contenido trasciende el significado de las palabras e incluye los conocimientos que la persona ha adquirido durante su vida, organizados en forma de conceptos (Míller, 1978; Patiño, 2007); entendidos según Murphy (2004) como “una representación mental de categorías, formadas con base en diversos tipos de conocimiento respecto a los objetos incluidos en ellas”. En esta definición, el término de representación, se utiliza para referirse a conjuntos particulares de símbolos que denotan objetos, fenómenos o cualidades del mundo (Patiño, 2007) y el concepto de símbolos no tiene un sentido lingüístico sino que se refiere a estados físicos de unidades de materia que de modo simultáneo transportan información acerca de algo y participan en una cadena de sucesos físicos, tal como ocurre con las neuronas en el cerebro (Pinker, 1999).

A partir del trabajo presentado por Tulving (1972) basado en observaciones clínicas a pacientes con alteraciones de la memoria con daño neurológico (como la EA y otras demencias), se acepta que los conocimientos están contenidos en la memoria semántica (Patiño, 2008).

La memoria semántica consiste en la información almacenada acerca de las características y atributos que definen los conceptos, así como los procesos que permiten su recuperación de forma eficiente para su utilización en el pensamiento y el lenguaje (A. Martin & Chao, 2001). Se han formulado múltiples modelos que intentan dar cuenta sobre el contenido y organización del conocimiento conceptual. A continuación se presentan las características generales, de los principales modelos.

2.6.1 Modelo clásico

Históricamente los conceptos se han analizado a partir de la descomposición de los elementos constitutivos. Así, según el modelo clásico aristotélico, los conceptos se forman por los rasgos necesarios y suficientes para definirlo. Prueba de ello son los árboles lógicos compuestos por Porfirio en el siglo III como una introducción a las categorías aristotélicas (Suárez, 2004). En estos árboles se clasifican los conceptos estableciendo entre ellos una relación de jerarquía y subordinación, de mayor a menor extensión (figura 3).

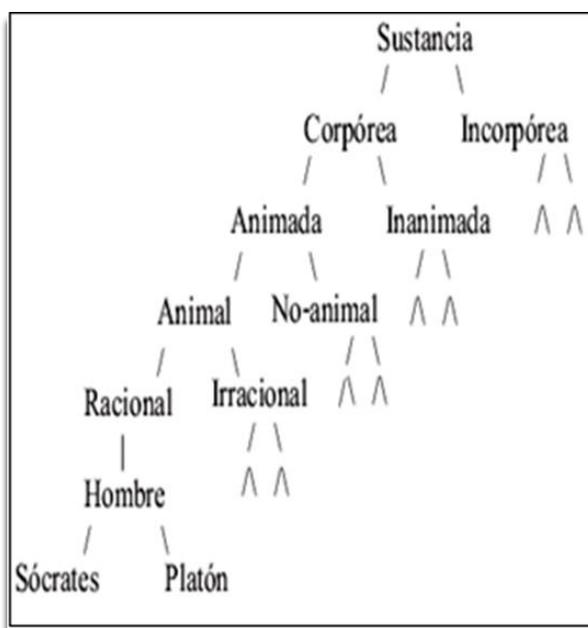


Figura 3. Ilustración gráfica de la Jerarquía y subordinación de los conceptos según Porfirio. Tomado de Suárez (2004).

2.6.2 Modelo jerárquico

Con respecto a la organización del conocimiento conceptual en la memoria semántica y a los procesos cognitivos que tienen lugar durante su uso, el primer modelo ampliamente aceptado es el de Collins y Quillian, (1969, citado en Patiño 2007); presentado en la figura 4. Este modelo, jerárquicamente organizado, parte del principio de que la memoria semántica está organizada en forma de una red compuesta de uniones entre conceptos; los cuales se representan como nodos de dicha red y cada uno posee atributos, los cuales definen en mayor o menor medida estos conceptos. Es decir, la relación entre un

concepto y otros se verifica por medio de un proceso de activación de los nodos conectados entre sí. De esta manera, el acceso desde un concepto activador a los demás relacionados depende del nivel y dinámica de activación en el sistema. Con base en ello, cuanto mayor sea la distancia recorrida en la red, mayor será el tiempo de procesamiento, principio conocido bajo el término de Economía Cognitiva (Patiño 2008; Vivas, 2009).

Este modelo obtuvo cierto respaldo ya que se encontraron demencias que al parecer perdían información subordinada (del nodo inferior) antes que información supraordinada (del nodo superior). Sin embargo, una falla del modelo que se conoce como *Efecto Típico* es que en ciertos casos, dos nodos subordinados a la misma distancia del nodo superior, que deberían mostrar el mismo tiempo de respuesta en tareas de verificación, mostraron diferencias significativas. Por ejemplo: *canario* y *avestruz*. Ambos se hallan a la misma distancia del nodo ave. Sin embargo, las personas demoran significativamente más cuando deben verificar avestruz (Smith et al., 1974; Vivas, 2009), esto se debe a un efecto conocido como **tipicidad** en la cual los ejemplares más representativos de una categoría cumplirían con la mayoría de características que conforman esa entrada, lo que los hace más fácilmente verificables.

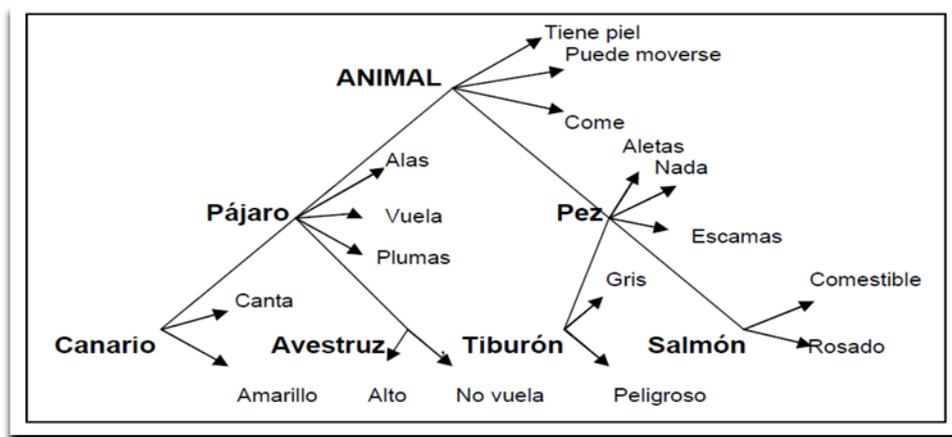


Figura 4. Modelo de redes semánticamente jerárquicas de la Memoria semántica (Collins & Quillian, 1969). Tomado de Peñalosa (2004).

2.6.3 Teoría de los prototipos

Esta teoría, propuesta por Rosch en (1973), surge a partir de las críticas hechas por Wittgenstein (1953) al modelo clásico y parte de que existen algunos arquetipos que representan las categorías semánticas (Patiño, 2008), de tal manera que un ejemplar corresponde con el prototipo de su categoría dependiendo de la similitud que comparte, utilizando diferentes niveles de procesamiento; es decir, el concepto aquí no se define por sus características, sino más bien por su similitud con un prototipo para cada categoría (*por ejemplo, un paloma es un mejor prototipo de la categoría de aves, que un pingüino*). Una de las limitaciones principales de esta teoría, es que no ha sido demostrado como surgen los prototipos y además la existencia de un prototipo único para cada categoría no parece viable (Szymański & Duch, 2012).

2.6.4 Teoría de comparación de rasgos semánticos (Smith, Shoben, & Rips, 1974).

En lugar de centrarse sobre los objetos, esta teoría se enfoca sobre los rasgos de los conceptos, los cuales pueden ser divididos en dos grupos: unos referidos a la representación del significado del concepto (definitorios) y otros referidos a la tipicidad del concepto (característicos). Esta teoría asume que los juicios pueden ser más rápidamente verificados si el modelo es más frecuente. Por ejemplo frente a la pregunta: *¿una paloma es un ave?* Hay una fuerte activación basada en los rasgos característicos, permitiendo una decisión rápida sobre la veracidad de la pregunta. Mientras que al verificar la pregunta *¿El avestruz es un ave?* No se puede establecer de manera tan directa una similitud con el resto de las aves; debido a que el vuelo, una característica común de las aves, no está presente, por lo que se debe realizar una segunda etapa más detallada analizando los rasgos definitorios de las aves. Si bien algunas investigaciones han mostrado respaldo a esta teoría, otras en cambio han mostrado vacíos (Vivas, 2009). Por ejemplo de manera contraria a lo planteado por la teoría de comparación de rasgos, Forster (2004), en lo que denominó efecto del tamaño de la categoría; encontró que las personas identifican más rápidamente categorías más limitadas como *“el poodle es un perro”* a otras más amplias como *“la ardilla es un animal”*. Otro inconveniente de la teoría es que no tiene en cuenta los tipos de relaciones entre objetos que pueden influir en la similitud (Szymański & Duch, 2012).

2.6.5 Modelo de propagación de la activación

Este modelo propuesto por Collins y Loftus (1975); como reformulación del modelo de Collins y Quillian (1969), representado en la figura 5, abandona las jerarquías y organiza los conceptos en forma de red lexical, sobre la base del concepto de distancia o similitud semántica. Un rasgo distintivo del modelo propuesto, al menos en el contexto de los modelos psicolingüísticos de memoria semántica, es que distingue entre el conocimiento de los significados de los conceptos y el conocimiento de sus nombres, pues los nombres son almacenados en una red lexical; organizada según semejanzas fonológicas, que se conecta por lo menos con un nodo de la red conceptual (Vivas, 2009). Por ejemplo, existirían varios vínculos entre los nodos *rata* y *lata*, pero ninguno entre los nodos *rata* y *jabón*.

Cuando el concepto es analizado se activa, simbolizando la actividad neuronal coordinada de muchas áreas cerebrales, y la búsqueda requiere una propagación de la activación desde dos o más nodos conceptuales hasta su intersección; si esta activación es lo suficientemente fuerte se extiende a otros nodos conceptuales o nominales, inhibiendo conceptos alternativos. Esta propagación de la activación a conceptos asociados depende del número de saltos que ocurren a través de conceptos intermedios y de su fuerza de asociación, proporcionando una medida determinada de distancia entre conceptos; de manera que sólo los conceptos que están cerca de los conceptos analizados reciben una activación suficiente para tener alguna influencia sobre la interpretación semántica (Szymański & Duch, 2012; Vivas, 2009).

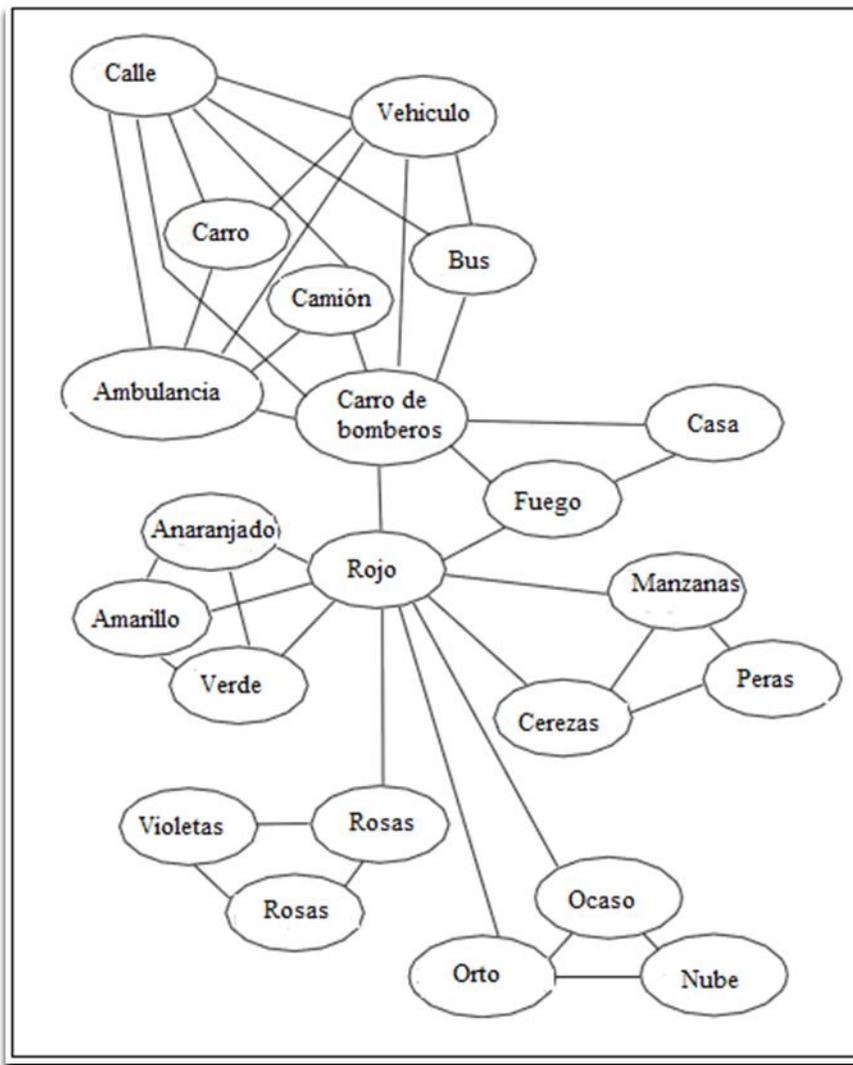


Figura 5. Modelo de propagación de la activación de la memoria semántica. Tomado de Szymański & Duch (2012).

2.6.6 Modelos conexionistas distribuidos

Algunas aproximaciones actuales que intentan explicar el procesamiento del lenguaje, provienen de los modelos conexionistas, introducidos por Rumelhart & McClelland (1986, citado en Szymański & Duch, (2012). Cabe aclarar que estos modelos tienen una larga historia (Rosenblatt, 1962), pero no fueron influyentes en la lingüística cognitiva sino hasta mediados de los 80 y desde entonces la investigación y el desarrollo de estos

modelos de procesamiento distribuido se han convertido en una gigantesca empresa interdisciplinaria (Vivas, 2009).

Desde este enfoque, la memoria semántica es modelada por una red neuronal, donde el significado de los conceptos resulta de una red dinámica que depende de las conexiones entre las neuronas involucradas en representaciones distribuidas (Szymański & Duch, 2012). Es decir, los conceptos son representados como un patrón de activación específico de un gran número de neuronas y conceptos similares serán representados por patrones de activación similares, por ejemplo, en el procesamiento de una palabra, las neuronas cooperan y compiten entre sí de acuerdo con sus conexiones, hasta que la red neuronal como un todo alcanza un estado de estabilidad, el cual se corresponde con la representación del significado de una palabra. Luego, si la red comienza a procesar una segunda palabra desde este estado, llegará más rápido a estabilizarse si la nueva palabra se encuentra relacionada con la anterior. Esto se explica porque varias neuronas ya se encuentran activadas al comenzar el segundo proceso (Vivas, 2009).

Las representaciones distribuidas proporcionadas por los modelos de redes neuronales comparten muchas características de la memoria humana: se puede presentar con información incompleta o distorsionada, mostrar el contenido de direccionamiento sensible al contexto para permitir generalizaciones automáticas y producir patrones similares de activación para las salidas análogas. Esto permite la aplicación de distintos tipos de atributos en la recuperación de la información almacenada, con las características que tienen fuerte impacto sólo en contextos precisos, por ejemplo, palabras clave como: *ave*, *no vuela* y *clima frío* son suficientes para activar el concepto de pingüino (Szymański & Duch, 2012).

2.7 Modelos neurocognitivos

En este apartado se presentan aquellos modelos que intentan explicar el procesamiento semántico con relación a la fisiología cerebral. La principal distinción entre los modelos que se presentaran a continuación radica en la modalidad. Al hablar de modalidad en este contexto se refiere a los diferentes canales mediante los cuales el cerebro recoge

información. A continuación se describen algunos modelos surgidos principalmente a partir del estudio de los déficits semánticos de categoría específica.

2.7.1 Teoría sensorio- funcional

Esta teoría surge a partir del estudio de Warrington & Shallice (1984), con pacientes afásicos que presentaban un deterioro semántico asociado a una categoría específica (seres vivos u objetos inanimados). Su propuesta asume que el conocimiento semántico está organizado de acuerdo a dos subsistemas semánticos de modalidad específica: uno para las propiedades sensoriales; que van a estar principalmente asociadas con el conocimiento de los seres vivos (el rojo de la manzana, el olor del pescado....) y otro para las funcionales; que tendrían una gran importancia en la identificación objetos inanimados (sirve para cortar, para ver la hora...).

2.7.2 Teoría sensoriomotora

Es muy similar a la teoría sensorio-funcional, pero una diferencia fundamental es que mientras la anterior asume dos subsistemas, esta asume solo un sistema semántico que une los diversos aspectos del significado de una palabra a partir de la información sensorial y motora. De esta manera al ver la imagen de un pescado se activarán en nuestro cerebro aspectos como la forma, color, olor, etcétera, para acceder a la palabra (J. Rodríguez, 2012).

2.7.3 Teoría de las Zonas de Convergencia

Esta teoría, realizada por Damasio (1989), propone que cuando se percibe algo se activan detectores de rasgos en las regiones sensoriales y motoras según sea el caso. Por ejemplo, algunas neuronas se activan para percibir la forma, otras para el sonido, otras para el color, otras para el movimiento etcétera. De igual forma los conceptos al estar representados a partir de sus rasgos particulares se encuentran representados a partir de sus características perceptivas y motoras en las áreas cerebrales correspondientes (área auditiva, área visual, etc.), más unas zonas de convergencia, que integran la información proveniente de las entradas motoras y sensoriales para

formar el concepto (A. R. Damasio & Damasio, 1994; H. Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio, 1996). Al recordar un objeto o comprender un significado, la neuronas asociativas que se activaron al percibirlo se activaran de nuevo recreando la situación, aunque con una menor intensidad. Los patrones de activación de las neuronas asociativas de las zonas de convergencia correspondientes a cada modalidad se integran a su vez unas zonas de convergencia superiores, ubicadas en las regiones más anteriores de la corteza frontal y temporal (J. Rodríguez, 2012). Esto explica por qué lesiones en diferentes regiones cerebrales muestran dificultades con ciertas características semánticas similares (porque se afecta la red). Como esta propuesta también asume múltiples niveles jerárquicos, determinadas zonas tienen mayor contribución que otras en la representación de algunos conceptos y por tanto una lesión en esa zona tiene más probabilidad de afectar esos conceptos. Esta concepción se enmarca bien dentro de los modelos conexionistas en tanto considera que los conceptos más que unidades discretas están distribuidos en amplias zonas del cerebro (Cuetos, 2003).

2.7.4 Teoría de la estructura conceptual

Esta teoría se enmarca dentro de los modelos conexionistas distribuidos y propone que la información de un concepto corresponde a un patrón de activación específico en función de los rasgos que componen su significado (Taylor, Moss, & Tyler, 2007; Tyler & Moss, 2001). Otro aspecto es que las características conceptuales que suelen aparecer juntas, se almacenan cerca en el espacio semántico (J. Rodríguez, 2012). Esta teoría propone cuatro premisas acerca de cómo los seres vivos e inanimados se distribuirían en el espacio semántico

1. Los seres vivos tienden a tener más características entre sí, mientras que los seres inanimados tienen más características diferenciales.
2. En los seres vivos la información funcional tiende a relacionarse con las características perceptuales (tiene aletas, puede nadar), mientras que en los seres inanimados la función tiende a depender de las características diferenciales (puede cortar, tiene filo).

3. Pueden existir diferencias en la distribución de características entre subcategorías dentro de grandes categorías de seres vivos e inanimados. Por ejemplo entre animales y plantas en la categoría de seres vivos o entre herramientas y muebles en la categoría de seres inanimados.

4. El cuarto menciona que las características altamente relacionadas serían más resistentes al daño, por ejemplo en el caso de los objetos inanimados al tener menos rasgos compartidos y mayor cantidad de rasgos distintivos. Las propiedades distintivas, al estar altamente correlacionadas serían más resistentes al daño. Estas premisas se apoyan en los resultados obtenidos mediante estudios que evaluaron la producción oral en personas sanas y pacientes con diversas patologías neurológicas, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer (Taylor et al., 2007).

2.7.5 Teoría de la topografía conceptual

Simmons y Barsalou (2003) proponen una teoría que integra los enfoques anteriores. Este modelo toma premisas de la teoría sensorio- funcional, de la Hipótesis de Dominio Específico y de la teoría de la Estructura Conceptual y las integra a la teoría de la zona de convergencia añadiendo el principio de similitud topográfica, según el cual, la proximidad de dos neuronas asociativas en una zona de convergencia, aumenta con la similitud de los conceptos a los que corresponden. Bajo este principio las neuronas asociativas que integran la información de los animales, proveniente de las entradas motoras y sensoriales, se situarán muy cerca unas de otras alejadas de las correspondientes a las herramientas, las cuales al tener más características diferenciales (véase teoría de la estructura conceptual), formarán un grupo más disperso (J. Rodríguez, 2012). Este modelo permite explicar una amplia variedad de déficits semánticos dependiendo del nivel y la ubicación de la lesión. Estos déficits pueden ser desde la pérdida de una sola categoría a la pérdida de varias categorías que comparten propiedades sensorio-motoras.

2.7.6 Teoría de la semántica corporizada.

La teoría de la semántica corporizada afirma que los conceptos no constituyen símbolos amodales sino están representados en el cerebro dentro del mismo sistema vinculado a la percepción, la acción y la emoción (Zwaan, 2014). Por ejemplo, el concepto de "agarrar" estaría representado en áreas sensorio - motoras que representan acciones de agarrar. Esta teoría indica que la representación de conceptos relacionados con acciones se relaciona con el sistema de neuronas en espejo; un conjunto de neuronas descubiertas por primera vez en el área F5 en la corteza premotora frontal de los macacos que se activan cuando el animal realiza un movimiento, como agarrar un objeto o cuando el animal ve que otro lo lleva a cabo (Rizzolatti & Arbib, 1998). Varios estudios señalan que los humanos posemos un sistema de neuronas en espejo que se distribuye entre el área de Broca, específicamente el área de Broodman 44, homólogo del área F5 en el macaco, así como en la corteza premotora y en los lóbulos temporales y parietales (Gazzola, Aziz-Zadeh, & Keysers, 2006; Geyer, Matelli, Luppino, & Zilles, 2000). Esta idea de que las áreas del cerebro usadas para realizar acción son las mismas usadas para la representación del concepto y las vincula al sistema de neuronas en espejo ha sido respaldada por los resultados de pacientes con lesiones focales en tareas involucran la comprensión de acciones y por investigaciones en sujetos sin alteración cognitiva que indican que algunas regiones del cerebro son utilizadas tanto al escuchar o ver acciones motoras como al ejecutarlas (Aziz-Zadeh & Damasio, 2008; Gallese & Lakoff, 2005; Tettamanti et al., 2005; Vivas, 2012).

En resumen, la mayoría de los modelos presentados comparten aspectos como la descomposición en elementos constitutivos y la organización en la memoria semántica pero difieren al explicar cómo se lleva a cabo los procesos.

2.8 Procesamiento semántico en la EA

Para evaluar el procesamiento semántico, o acceso al significado de las palabras, la mayoría de los estudios revisados incluyen pruebas de denominación por confrontación visual y fluidez verbal en pacientes con EA y DCL. A continuación se describen los principales hallazgos en estas tareas.

2.8.1 Denominación por confrontación visual

Las tareas de denominación por confrontación visual (DCV), requieren que el sujeto nombre un estímulo presentado visualmente, mediante un proceso que involucra la percepción visual, el reconocimiento de la imagen, el acceso al nombre del objeto, la inhibición de palabras irrelevantes, el análisis fonético y la articulación necesaria para la producción de la palabra (Romo, Cifras, González, & Pino, 2008). Además involucran un procesamiento intencional (diferente de las tareas de decisión léxica las cuales requieren de un procesamiento automático) y una menor demanda de las funciones ejecutivas con respecto a las pruebas de Fluidez verbal (Taler & Phillips, 2008).

Ligeros cambios en la exactitud de la denominación de los objetos se producen en el envejecimiento normal, en especial dificultades para recordar una palabra de la cual se tiene conocimiento, no obstante con esfuerzo esta llega a ser recordada. En los pacientes con EA, se presentan estas mismas dificultades pero de forma más marcada. Como se mencionó anteriormente, un síntoma bien documentado en etapas tempranas de la EA es la dificultad para encontrar palabras (Duong, Giroux, Tardif, & Ska, 2005; Ehrlich, Obler, & Clark, 1997; Fisher, Rourke, & Bieliauskas, 1999), dichos déficits están altamente relacionados con la severidad de la demencia (Peñaloza, 2004) y parecen estar más asociados con deterioro de la organización semántica que con un proceso perceptual (Rodríguez et al., 2008).

Aunque la opinión mayoritaria es que los errores en la denominación en enfermos de Alzheimer se deben a un déficit en el sistema semántico, algunos autores refieren que estas dificultades se deben a déficits en la recuperación léxica (Fernández-Turrado et al., 2006). Moreaud, David, Chamallet y Pellat (2001) analizaron la respuesta de pacientes con EA en una prueba de DCV pero con algunos cambios: cuando el paciente no conseguía denominar el dibujo se le pedía que dijera el sonido que hacía (ej.: vaca, tren, silbato...). Observaron que muchos de ellos podían acceder a esta información, pero no a la forma de la palabra, con lo que concluyeron que en algunos ítems, el déficit era de recuperación léxica y no de acceso semántico.

El test de denominación de Boston (BNT) (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983), es una de las pruebas de DCV, más utilizadas en el ámbito clínico, junto a otros indicadores diagnósticos, para detectar deterioro cognitivo y demencia (Vigliecca & Aleman, 2007). El

test de Boston original consta de 85 imágenes a denominar que van desde las más frecuentes a las más infrecuentes, algunas modificaciones realizadas incluyen versiones abreviadas de 15, 30 y 60 ítems (Hobson et al., 2011). Diferentes estudios han demostrado la utilidad del BNT y de otros tests de denominación para distinguir pacientes con EA de controles (Gale, Irvine, Laws, & Ferrissey, 2009; Karrasch et al., 2010; Larrain & Cimino, 1998).

La denominación también ha sido estudiada para distinguir entre controles sin deterioro cognitivo y DCL, entre DCL y EA y para evaluar la progresión de individuos con DCL a demencia. Duong, Whitehead, Hanratty y Chertkow (2006) encontraron que los sujetos con DCL tenían puntuaciones más bajas en el BNT y que aunque respondían igual de rápido que los controles, los sujetos con DCL cometían significativamente más errores en los ítems de conocimiento semántico.

Estudios más recientes han investigado el acceso semántico y fonológico en individuos con DCL, mediante una tarea de DCV de personas famosas y un paradigma que facilita la producción de eventos del fenómeno de la punta de la lengua (PDL), los autores sugieren que los individuos con DCL presentan un déficit mayor en la transmisión de las representaciones semánticas a las fonológicas que el producido por el envejecimiento normal. Sugiriendo que los déficits en denominación en el DCL se deben a alteraciones en el acceso fonológico y que estos pueden ser el primer paso en la progresión del DCL a EA (Juncos-Rabadán, Facal, Lojo-Seoane, & Pereiro, 2013; Juncos-Rabadán, Rodríguez, Facal, Cuba, & Pereiro, 2011; Rodríguez et al., 2008).

Jager y Budge, (2005) evaluaron la progresión a demencia de individuos con DCL durante 6 años con evaluaciones periódicas cada dos años, dentro de las pruebas utilizadas se incluía una prueba de DCV compuesta de 30 dibujos que presentan un orden ascendente de dificultad (Naming Test Graded), los autores reportaron que la prueba de DCV fue predictiva del progreso de DCL a EA en todas las evaluaciones realizadas.

No obstante otras investigaciones sugieren que la prueba de DCV no predice la incidencia de demencia (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Caselli et al, 2009) y que no

se evidencian diferencias significativas entre individuos con DCL y controles “sanos” (Brouillette et al., 2011; Joubert et al., 2008; van der Vlies et al., 2007; Vigliecca & Aleman, 2007)) ni entre DCL y EA (Joubert et al., 2010).

2.8.2 Fluidez verbal

Las pruebas de fluidez verbal evalúan la capacidad del individuo para recuperar y producir el mayor número de palabras conforme a un criterio dado durante un periodo de tiempo.

Estas pruebas están dentro las más ampliamente utilizadas durante la evaluación neuropsicológica, o como test de cribado para DCL y demencia (Chia, Shuu, Ling & Jong, 2010; Fernández, Marino & María, 2004), pues son sencillas de administrar, requieren un corto tiempo de aplicación y en algunos estudios han llegado a tener una mejor validez discriminativa que instrumentos de mayor duración y complejidad como el Mini Mental State Examination (MMSE) (Carnero et al., 2007).

En la valoración de la fluidez verbal generalmente se observan dos aspectos: la fluidez verbal fonológica (FVF), con pruebas como el *Controlled Oral Word Association Test (COWA)* (Benton, 1968), la cual requiere que el individuo nombre el mayor número de palabras (excluyendo nombres propios) que empiecen por una letra específica durante un periodo de tiempo y la fluidez verbal semántica (FVS), con pruebas como el *Isaacs Set Test* (Isaacs & Kennie, 1973), en la cual se le pide al sujeto que nombre cuantos ítems le sean posibles que pertenezcan a una categoría específica.

Tanto la FVS como la FVF dependen de múltiples procesos cognitivos, que incluyen la búsqueda en la memoria semántica, la representación semántica seleccionada, el acceso a la correspondiente representación fonológica, la planificación motora, la articulación de las palabras seleccionadas (Henry, Crawford & Phillips 2004), el recuerdo y la inhibición de las palabras previamente nombradas (Davis et al., 2010). Ambas pruebas se han reportado en la literatura como sensibles a alteraciones en las áreas frontal y temporal. De hecho, usando medidas del flujo sanguíneo cerebral durante una tarea de fluidez de nombramiento de animales (FVS-an) se ha observado una activación en los lóbulos frontal y temporal mientras se ejecuta la tarea (Ardila, Ostrosky-Solís & Bernal, 2006).

Así mismo, la fluidez semántica y la fonológica se han tenido en cuenta como un signo del deterioro semántico en etapas tempranas de la EA y en DCL (Laws, Duncan, & Gale, 2010). En la EA un menor desempeño en la fluidez semántica respecto a la fluidez fonológica ha sido reportado (Butters, Granholm, Salmon, Grant, & Wolfe, 1987; Suhr & Jones, 1998; Vanessa Taler & Phillips, 2008). Una posible explicación es que aunque las dos medidas son equivalentes en la sensibilidad a los procesos de control ejecutivo como la recuperación con esfuerzo, la fluidez semántica impone mayores exigencias a la integridad de la red semántica (Henry et al., 2004).

Esta discrepancia en el desempeño en la fluidez semántica y fonológica ha sido utilizada para distinguir la enfermedad de Alzheimer de otras demencias (Araujo et al., 2011; Marczyński & Kertesz, 2006). Incluso, en ocasiones, este aspecto se ha tenido en cuenta como criterio diagnóstico para la EA (Rascovsky, Salon, Hansen, Thal & Galasko, 2007), de hecho recientemente se ha reportado que la FVS fue la única prueba de funcionamiento semántico que diferenció significativamente a individuos con DCL de controles sanos (Joubert et al., 2008) mostrando además un valor predictivo de los individuos con DCL que 5 años más tarde desarrollaron demencia (Inges, Wentzel, Fisk, & Rockwood, 2002). Además el rendimiento de los individuos con EA en una tarea de fluidez de animales no mejora con la práctica, incluso en un intervalo muy corto entre evaluación inicial y evaluación final, lo que podría ser útil en la búsqueda de posibilidades terapéuticas (Taler, Klepousniotou & Phillips, 2009).

Algunos estudios han explorado el desempeño de individuos cognitivamente sanos con riesgo genético para desarrollar EA (e4+) y aquellos sin ese riesgo (e4-) y reportan no haber encontrado diferencias en dominios cognoscitivos diferentes a la memoria (Caselli et al., 2009; Izaks et al., 2011; Liu et al., 2010). Sin embargo, el estudio de Jacobson et al. (2005) en el que se evaluó el desempeño cognitivo de individuos portadores y no portadores de APOE4, encontraron diferencias en el dominio del lenguaje; específicamente en tareas de fluidez verbal, en este mismo sentido el estudio de Trachtenberg et al (2012), usando la resonancia magnética funcional fMRI, demostró diferencias estadísticamente significativas entre portadores homocigotos del alelo 3 del gen apoe y portadores homocigotos y heterocigotos del alelo 4 en la actividad neuronal

de regiones cerebrales vinculadas al lenguaje como lo son la corteza auditiva primaria, el área de Wernicke y el área de Broca.

En resumen, la DCV permite discriminar entre envejecimiento no patológico y EA, pero los resultados parecen contradictorios en cuanto a la diferenciación entre envejecimiento normal y DCL, entre DCL y EA y en la progresión del DCL a demencia. En cuanto al déficit observado en la denominación, no es claro si el origen es dado por una degradación de los contenidos a nivel semántico, dificultades en el acceso a los mismos por fallos en las conexiones entre el sistema semántico y las representaciones léxicas o fonológicas.

Diferencias en la fluidez verbal entre controles y EA, DCL y controles y entre DCL y EA son ampliamente reportadas, siendo la FVS la más alterada desde fases predemenciales, y mostrando un mayor valor predictivo respecto a la FVF, en la evolución de DCL a EA. De hecho déficits en la fluidez verbal semántica se han correlacionado con la presencia de ovillos neurofibrilares en la región del lóbulo temporal lateral en fases tempranas de la EA (Laws et al., 2010).

Los resultados en cuanto a la diferenciación entre FVS y FVF como criterio para discriminar la EA de otras demencias son contradictorios. Sin embargo la FVS se constituye como una herramienta de cribado importante para la detección de la EA, el DCL y la progresión de este a demencia, pues es sencilla, rápida de aplicar y cumple con los criterios clínicos, normativos, experimentales y psicométricos de una prueba cognitiva (Ardila et al., 2006). Resulta obvio que el diagnóstico de una enfermedad neurológica no podrá basarse sólo en el resultado de un test o evaluación neuropsicológica por muy amplia que ésta sea (Cuetos Vega, Menéndez González & Calatayud Noguera, 2007), pero sí aumenta la probabilidad de éxito en el diagnóstico en etapas iniciales de la enfermedad, al ser empleada junto a otras técnicas de tamizaje.

Los resultados en cuanto a asociación de dominios cognitivos diferentes a la memoria episódica en individuos con riesgo genético para desarrollar EA (e4+) y aquellos sin ese riesgo (e4-) son contradictorios. No obstante, parece coherente pensar que un genotipo que se asocia con un aumento del riesgo de la enfermedad de Alzheimer, se asocie con una disminución del rendimiento en otros dominios cognitivos diferentes a la memoria, ya

que por definición, la enfermedad de Alzheimer afecta a más de un dominio cognitivo (Izaks et al., 2011; OMS, 2010).

Los planteamientos descritos permiten dilucidar bastantes aspectos sobre el genotipo APOE y el deterioro del procesamiento semántico en la EA. Sin embargo, son aún muchos los interrogantes que figuran a su alrededor, en términos de relaciones y de la heterogeneidad de las manifestaciones.

Partiendo de este marco de referencia, se plantearon los objetivos de la presente investigación, los cuales se presentan en el siguiente apartado.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Describir el desempeño de adultos mayores portadores y no portadores APOE 4, en algunas tareas de naturaleza semántica, con el fin de explorar si los cambios genotípicos dan origen a un perfil semántico diferencial.

3.2 Objetivos específicos

1. Comparar las puntuaciones totales de controles y pacientes con EA en las tareas utilizadas.
2. Determinar si existen diferencias entre portadores y no portadores de APOE ϵ 4.
3. Analizar el factor de riesgo genético y el desempeño de los participantes en las tareas de naturaleza semántica utilizadas.

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte trasversal a partir de datos psicolingüísticos y genéticos.

4.2 Participantes

Se realizó una selección no probabilística por conveniencia. La muestra final estuvo constituida por 47 adultos con edades entre 55 y 77 años (42 controles sanos y 5 pacientes con EA leve). Los participantes fueron en su mayoría asistentes al programa “Mentes en Acción” del Centro de la Comunicación Humana de la Universidad Nacional.

4.2.1 Criterios de inclusión

Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión para los dos grupos:

- Tener una edad al momento del estudio de entre 55 y 77 años y ser de nacionalidad colombiana.
- Aceptar participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.
- Asistir a la evaluación neuropsicológica y neurológica, a la toma de la muestra de sangre y a la aplicación de las tareas Psicolingüísticas.
- Haber sido diagnosticado por consenso como persona sana o como persona con EA leve, por los profesionales del Grupo Interdisciplinario para el Estudio de las Demencias de la Universidad Nacional de Colombia.
- No tener historia positiva de alcoholismo, abuso de drogas, ni dificultades perceptuales, no corregidas, que les impidieran el desarrollo de las pruebas.

Además de todas las anteriores como criterios de inclusión para los pacientes figuraron: -

- no tener condiciones médicas que requieran manejo intrahospitalario.

-Puntuación del MOCA > 15, de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage < 6 y GDS < 5 para evitar el sesgo en las pruebas por un elevado grado de deterioro.

Sin alteraciones visuales y auditivas que impidan la realización de las pruebas; que hayan decidido voluntariamente participar en el estudio y que hayan firmado un consentimiento informado.

Como criterios generales de exclusión para los dos grupos, se definieron los siguientes:

- Diabetes no estabilizada.
- Trastornos hematológicos, déficit de vitamina B12 (cobalamina) ó ácido fólico en los dos últimos años.
- Demencia complicada con delirium.
- Presencia de trastornos psiquiátricos, abuso de sustancias psicoactivas, antecedentes de Traumatismo Craneoencefálico (TCE) o Accidentes Cerebro-Vasculares (ACV).
- Escolaridad inferior a 5 años.

4.3 Procedimiento

4.3.1 Análisis Clínico

La realización del estudio comenzó con la explicación a cada uno de los participantes del objetivo de la investigación, el manejo de los resultados para luego proceder a la firma del consentimiento informado. Todos los participantes fueron evaluados en las áreas de neurología y neuropsicología por profesionales del Grupo Interdisciplinario para el Estudio de las Demencias de la Universidad Nacional de Colombia.

La elaboración de un familiograma y la toma de una muestra de sangre periférica (previa asepsia, antisepsia), fueron realizadas por un médico, estudiante de la Maestría en Neurociencias, con experiencia en estos procedimientos.

Todos los procedimientos se realizaron en el último año, de manera individual en consultorios del instituto de Genética

4.3.2 Análisis genético

La muestra de sangre de cada participante se depositó en tubos estériles de 4mL y se guardó en una nevera a 4°C hasta el momento de la extracción. “Las muestras de sangre de pacientes y controles fueron procesadas mediante una serie de procesos de lisis osmótica con buffers salinos hipotónicos y detergentes, utilizando el kit de extracción Wizard® Genomic.

La detección del genotipo APOE en las muestras se realizó mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real), utilizando el equipo C1000 Thermal Cycler CFX96 Real-Time System. Este método permite la discriminación de las combinaciones alélicas que dan lugar a los genotipos E2, E3, E4 mediante la hibridación de sondas específicas.

Tanto la extracción de ADN como la detección del genotipo fueron realizadas en el laboratorio de genética del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, bajo el acompañamiento, la guía y la supervisión de profesionales expertos.

4.3.3 Análisis del procesamiento semántico

A todos los participantes se les aplicaron diez tareas de la batería para la evaluación de los trastornos afásicos BETA (Cuetos & González, 2009). Esta prueba fue seleccionada dado que contempla todos los componentes del sistema de procesamiento lingüístico, ser reciente, haber sido validada con participantes adultos de seis países de habla hispana, con niveles de escolaridad que van desde primaria hasta la educación superior.

De las 30 tareas del BETA, se seleccionaron nueve tareas de naturaleza semántica y una de naturaleza léxica por ser estos los procesos cognitivos que se reportan alterados en fases tempranas de la EA en la mayoría de estudios, todas las tareas se evaluaban mediante la modalidad oral del lenguaje. La tarea de naturaleza léxica: se denomina decisión léxica auditiva y las ocho tareas de naturaleza semántica son: emparejamiento palabra-dibujo, denominación de objetos, denominación de acciones, nombrar a definiciones, fluidez verbal semántica (animales), fluidez verbal fonológica (letra p), asociación semántica, asociación objeto acción y señalar el diferente.

- La tarea de decisión léxica auditiva consta de 32 estímulos, 16 de los cuales son palabras reales y 16 pseudopalabras (palabras que se construyen siguiendo las mismas reglas del idioma y que no representan ningún concepto) el participante debía decir en cada caso, si se trata de una palabra real o una inventada. Esta tarea sirve para comprobar si existen dificultades en los procesos de recuperación léxica. La instrucción fue: *“Le voy a decir unas palabras, algunas con reales y otras inventadas. Usted tiene que escucharlas y decirme si se trata de una palabra real o no. Por ejemplo, si le digo “puerta” usted me dirá que SI es una palabra real, si lo que le digo es “dilla” usted me dirá que NO es una palabra. Si le digo “bicicleta” usted me dirá... y si le digo “quela” usted me dirá...”*
- La tarea de emparejamiento palabra-dibujo está formada por un total de 30 láminas, la mitad son seres vivos y la mitad seres inertes, cada una con cuatro dibujos. Se nombraba en voz alta uno de ellos para que el participante lo señale. En cada lámina contiene estímulo a señalar, dos distractores semánticos y un distractor visual. Esta tarea evalúa la capacidad de acceso al significado. La instrucción fue: *“A continuación le voy a enseñar unas láminas con cuatro dibujos en cada una, usted debe señalar el dibujo que yo le nombre”. (Se le mostraba la primera lámina de ensayo al participante) Por ejemplo, si le digo que me señale el avión. Usted me señalará (posterior al señalamiento se mostraba la segunda lámina de ensayo) y si le digo que señale el elefante, usted me señalará...*
- Como se comentó en el tercer capítulo las tareas de denominación por confrontación visual son ampliamente utilizadas para evaluar el procesamiento semántico, en esta batería los autores han decidido denominarla “denominación de objetos” para diferenciarla de la denominación de acciones. La prueba consta de 30 dibujos; la mitad son seres vivos y la otra mitad seres inertes. Cada dibujo aparece en una lámina y los participantes deben decir el nombre de la imagen que se le mostraba. La instrucción fue: *“le voy a mostrar unos dibujos para que los nombre. (Se le mostraba la primera lámina de ensayo) ¿Que dibujo es éste? _____ (cama). (Se le mostraba la segunda lámina de ensayo) ¿Y éste otro qué es? _____ (Perro)...”*

- La tarea de denominación de acciones está formada por 30 dibujos que representan acciones de la vida cotidiana. Se aplica de la misma forma que la tarea anterior. La instrucción fue: *“Le voy a mostrar unos dibujos para que me diga qué es lo que hacen los personajes. (Se le mostraba la primera lámina de ensayo). Por ejemplo ¿qué hace esta persona? _____ (llorar). (Se le mostraba la segunda lámina de ensayo)¿Y aquí qué es lo que hace? _____ (conducir)...”*
- En la tarea de nombrar a definiciones se le dicen al evaluado 30 definiciones para que nombre las palabras a las que corresponde la definición. Esta tarea sirve para descartar que las dificultades en la producción oral se deban a alteraciones visuales. La instrucción fue: *“A continuación le voy a leer unas definiciones para que usted me diga a que palabra corresponde cada una de ellas. Por ejemplo, si yo le digo: “parte del cuerpo que sirve para ver” usted me dirá _____ (ojo/s) y si le digo “prenda de lana u otro material que se coloca en la cabeza para protegerla del frío” usted me dirá _____ (gorro)...”.*
- En la tarea de fluidez verbal semántica el participante tenía que decir el mayor número posible de animales durante un minuto. Como se mencionó en el método esta tarea es sensible a trastornos de tipo semántico. La instrucción fue: *“Vamos ver cuantos animales distintos puede usted nombrar en un minuto. En cuanto yo le haga una señal, usted empieza a decir nombres de animales y no para hasta que yo le diga”.*
- La tarea de fluidez fonológica es otra tarea que ha sido ampliamente utilizada para la evaluación de los trastornos semánticos y fonológicos, el participante debía decir todas palabras que conociera y que comenzaran por la letra «p», excluyendo nombres propios, durante un minuto. La instrucción fue: *“Vamos ver cuantas palabras que empiecen por “p” me puede usted decir en un minuto. En cuanto yo le haga una señal, usted empieza a decir palabras que empiecen por “p” y no para hasta que yo le diga. No se vale repetir palabras, ni decir nombres propios.*

- La tarea de asociación semántica consta de un total de 30 ítems y consiste en emparejar dos dibujos que guarden entre sí una relación de tipo semántico. El participante debía decidir cuál de los cuatro dibujos de la parte inferior estaba más relacionado con el de la parte superior de la hoja. En la parte inferior de la hoja se presentaban dos distractores de tipo semántico y uno no relacionado. La instrucción fue: *“Le voy a enseñar unas láminas en las que hay cinco dibujos. Usted tiene que decirme cuál de los dibujos de abajo está más relacionado con el dibujo de arriba, (se le mostraba al participante la primera lámina de ensayo) ¿cuál se estos dibujos está más relacionado con el hilo? _____ (aguja). (se le mostraba al participante la segunda lámina de ensayo) ¿y cuál de estos dibujos está más relacionado con el cigarrillo? _____ (cenicero)...”*
- La tarea de asociación – objeto acción consta de un total del 30 láminas en las que se presentan 5 dibujos (un verbo y cuatro objetos o un objeto y cuatro verbos). En la mitad las láminas el participante debía relacionar un verbo con un objeto de los cuatro que se presentan y en la otra mitad un objeto con uno de los cuatro verbos que se presentan. La instrucción fue: *“Le voy a enseñar unas láminas en la que hay cinco dibujos. Usted tiene que decirme cuál de los cuatro de abajo está más relacionado con el de arriba. (se le mostraba al participante la primera lámina de ensayo) ¿Cuál de estos cuatro dibujos está más relacionado con este? _____ (anillo). (se le mostraba al participante la segunda lámina de ensayo) ¿Y aquí cual está más relacionado con el de arriba? _ (Hueso)...”*
- Por último, en la tarea de señalar el diferente se presentan láminas con cuatro dibujos, tres de los cuales pertenecen a la misma categoría semántica. El participante debía señalar el elemento que no pertenece a la categoría. Esta prueba consta de 30 estímulos. La instrucción fue: *“Le voy a enseñar una láminas en las que hay cuatro dibujos. Usted tiene que decirme cuál de ellos es diferente de los demás. (se le mostraba al participante la primera lámina de ensayo). ¿Cuál de estos cuatro dibujos es diferente de los demás? _____ (reloj). (se le mostraba al participante la segunda lámina de ensayo) ¿y aquí cual es el diferente? _____ (gorro)...”*

Antes aplicar las pruebas a los participantes del estudio, se realizó una prueba piloto con 11 adultos para familiarizarse con la batería. Debido a que las pruebas funcionaron de acuerdo a lo esperado, se procedió a aplicarlas en el estudio.

Todos participantes fueron evaluados individualmente por el mismo investigador (Fonoaudiólogo), en consultorios libres de ruido, en la Centro de la Comunicación Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en diferentes sesiones.

Cada tarea se aplicó a todos los participantes según las instrucciones estipuladas en el manual de la batería. En los momentos en que se evidenció que algún participante estaba cansado, se detuvo la prueba y se continuó en otra sesión; para favorecer la máxima concentración posible en el desarrollo de la misma.

Exceptuando las tareas de fluidez verbal, todas las tareas tienen ítems de ensayo y no se empezó a calificar las respuestas del participante hasta que el evaluador estuvo seguro que el participante había entendido la instrucción. Para la calificación, se otorgó un punto por cada respuesta correcta.

4.3.4 Análisis de datos

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete informatizado SPSS, versión 17. Al tratarse de muestras pequeñas se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para contrastar las puntuaciones directas del grupo con EA con el grupo de personas sanas. La comparación de variables se realizó mediante hipótesis alterna con dos colas y asumiendo un nivel de confiabilidad del 95%.

4.3.5 Consideraciones éticas

Todos los procedimientos durante esta investigación se realizaron de conformidad con las normas éticas y legales exigidas para la investigación en seres humanos en Colombia (Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud).

Este estudio no implica un riesgo mayor que el mínimo de acuerdo con la clasificación establecida en el artículo 11 y siguientes de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Para la toma de decisiones, se tuvieron en cuenta los principios éticos que incluyen la no maleficencia, la autonomía, la beneficencia, la veracidad, la justicia y la confidencialidad incluidos en el Informe Belmont (Llibre, 1999).

Previo al inicio del estudio, tanto el protocolo de investigación como el formato de consentimiento informado fueron aprobados por los Comités de Ética y de la Maestría en Neurociencias y por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. La voluntad expresa de los participantes fue otorgada por escrito en el consentimiento informado, posterior a explicación del objetivo de investigación y del manejo de resultados; de acuerdo con lo estipulado en los artículos 14, 15 y siguientes de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. En el caso de los participantes con EA, dicho consentimiento además fue firmado por un familiar acudiente.

5. Resultados

Los resultados que se presentan en esta sección están divididos en cuatro apartados. En el primero se presenta una descripción de los participantes del estudio. En el segundo apartado se comparan los desempeños del grupo con EA leve y las personas sanas en todas las tareas aplicadas. En el tercer apartado se muestran las frecuencias de los genotipos del gen APOE en los participantes del estudio. Finalmente en el cuarto apartado, se hacen comparaciones entre personas sanas portadores APOE 4 (e+) y no portadores (e-).

5.1 Descripción de la muestra

La muestra final estuvo conformada por 47 participantes, todos ellos residían en la ciudad de Bogotá al momento del estudio; aunque nacieron en 10 departamentos diferentes del país. Se excluyeron del estudio un total de 16 personas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión; seis que no asistieron a todas las sesiones de evaluación y 10 que presentaron condiciones de salud diferentes a EA leve o persona sana (2 personas con DCL, 3 personas con EA (2 en fase moderada y una en moderada a grave), una persona con Parálisis Supranuclear Progresiva, una persona con Depresión y tres personas con antecedentes de ACV. En la tabla 3 se muestran las características demográficas de los participantes.

Tabla 3 características demográficas de los participantes

Variables	Grupo Control (N=42)		Grupo EA (N=5)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Edad en años	66,36	6,57	67,80	5,17
Escolaridad en años	14,14	4.39	11,20	5,02
Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	31	76%	5	100%
Hombre	11	34%	0	0
Lugar de nacimiento				
Cundinamarca	33	69%	4	80%
Tolima	4	9.5%	0	0%
Norte de Santander	2	4.8%	1	20%
Boyacá	2	4.8%	0	0%
Otros	5	12%	0	0%

(*Significación $p < 0.05$).

La comparación de las variables demográficas no arrojó diferencias significativas en edad (Valor P: 0,7296, U Mann-Whitney: 94,50), ni en escolaridad (Valor P: 0,1854, U Mann-Whitney: 66,50). Los rangos de edad fueron de 55 a 77 años para los controles y de 62 a 75 para los pacientes con EA y los de escolaridad son de 5 a 20 años para los controles y de 5 a 17 años para los pacientes.

5.2 Comparación de los grupos EA y control

Con el fin de conocer si hay diferencia en las medias entre los grupos se realizó la prueba no paramétrica de U Mann Whitney. Tal como hemos señalado en el marco teórico, las personas con EA presentan diferencias estadísticamente significativas respecto a los controles en las tareas de fluidez verbal semántica y denominación desde fases iniciales, estas diferencias también se encuentran en el resto de tareas utilizadas a excepción de la tarea de fluidez fonológica, la cual no arrojó diferencias significativas. La

desviación estándar es mucho mayor en el grupo con EA que en el grupo control en esta tarea. La comparación entre los dos grupos se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de resultados entre los grupos EA y Control en cada una de las tareas.

Tarea /No. de ítems	Grupo Control n=42	Grupo EA n=5	U de Mann Whitney	P
Decisión léxica /32	31,93 (0,26)	31,2 (0,447)	28,50	0.0000*
Palabra hablada dibujo / 30	29,52 (0,86)	28,8 (0,837)	51,50	0,0322*
Denominación de objetos / 30	27,21 (2,41)	20,6 (1,140)	4,00	0,0005*
Denominación acciones /30	24,90 (3.55)	12,2 (1,095)	1,00	0,0003*
Nombrar a definiciones /30	26,21 (3,79)	18,4 (2,510)	13,00	0,0014*
Fluidez Verbal Semántica.	18,69 (4,54)	10,00 (2,64)	18,50	0,0013*
Fluidez verbal Fonológica.	16,83 (3,97)	14,0 (6,708)	78,00	0,3578
Asociación semántica /30	28,48 (1,60)	19,0 (0,707)	0,00	0,0002*
Asociación objeto acción /30	28,19 (2,48)	17 (3,082)	2,00	0,0003*
Señalar el diferente /30	25,64 (2,90)	14,0 (2,449)	2,00	0,0003*

Los datos expresan el valor medio del grupo. En paréntesis la desviación estándar.*Significación ($p < 0.05$).

5.2.1 Comparación de los grupos EA y control, pareados por número de participantes, edad, escolaridad, género y lugar de nacimiento.

Con el fin de conocer si las diferencias encontradas pudieran estar influenciadas por variables como el número de participantes, edad, género y escolaridad y se parearon los grupos en estos aspectos y posteriormente se compararon las puntuaciones obtenidas en todas las tareas aplicadas. Las características demográficas de los participantes se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Características demográficas de los participantes pareados por número, edad, escolaridad, género y lugar de nacimiento.

Variables	Grupo Control (N=5)		Grupo EA (N=5)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Edad en años	68,20	5,495	67,80	5,167
Escolaridad en años	11,40	5,857	11,20	5,02
Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	5	100%	5	100%
Hombre	0	0	0	0
Lugar de nacimiento				
Cundinamarca	4	80%	4	80%
Norte de Santander	1	20%	1	20%

*Significación ($p < 0.05$).

La comparación de las variables demográficas no arrojó diferencias significativas en edad (Valor P: 0,9158, U Mann-Whitney: 12,50), ni en escolaridad (Valor P: 1,0000, U Mann-Whitney: 12,00). Los rangos de edad son de 62 a 74 años para los controles y de 62 a 75 para los pacientes con EA y los de escolaridad son de 5 a 16 años para los controles y de 5 a 17 años para los pacientes.

En la Tabla 6 se muestran los resultados de participantes pareados por número, edad, escolaridad, género y lugar de nacimiento. El análisis de los resultados contempló la variabilidad de los estímulos al interior de las tareas; pues cómo se señaló en la metodología la tarea de decisión léxica auditiva se compone de palabras reales y pseudopalabras, las tareas de emparejamiento palabra hablada-dibujo, denominación de objetos y asociación semántica de seres vivos y seres inertes y la tarea de asociación – objeto acción de verbos y objetos.

Como se puede observar los resultados indican que las medias del grupo control son más altas que las del grupo con EA en todas las tareas. No obstante, no existen

diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las tareas de decisión léxica auditiva y emparejamiento palabra- hablada dibujo, ni en la puntuación total de la tarea ni entre los estímulos que la componen, así como tampoco en la tarea de fluidez verbal fonológica.

El número total de aciertos obtenidos en las tareas de denominación de objetos, denominación de acciones, nombrar a definiciones, fluidez verbal semántica, asociación semántica, asociación objeto acción y señalar el diferente, así como el número de respuestas correctas ante estímulos de seres vivos (en las tareas de denominación de objetos denominación de acciones) y verbo-objeto y objeto – verbo en la tarea de asociación objeto acción, permitieron diferenciar entre el grupo de pacientes con EA y el grupo control.

Al analizar detalladamente las respuestas del grupo con EA ante los estímulos de seres vivos y seres inertes, se encontró que este grupo generó respuestas significativamente más bajas en seres vivos frente a la de seres inertes en las tareas de denominación de objetos y asociación semántica, de hecho los estímulos de seres inertes no mostraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las pruebas. Por otra parte al comparar los estímulos objeto-verbo frente a objeto-verbo, se observa que aunque el puntaje obtenido en los dos tipos de estímulos permitió diferenciar entre los pacientes con EA y los controles los de tipo verbo-objeto mostraron un mayor valor discriminante.

Tabla 6. Comparación de resultados entre los grupos EA y Control, pareados por número, edad, escolaridad, género y lugar de nacimiento, en cada una de las tareas.

Tarea /No. de ítems	Grupo Control n=5	Grupo EA n=5	U de Mann Whitney	P
Decisión léxica /32	31,8 (0,447)	31,2 (0,447)	5,00	0,0930
Palabras/16	16 (0,0)	15,8 (0,447)		
Pseudopalabras/16	15,8 (0,447)	15,4 (0,548)	7,50	0,2703
Palabra hablada dibujo / 30	29,4 (0,548)	28,8 (0,837)	7,00	0,2585
Seres vivos/15	15 (0,0)	14,4 (0,548)		
Seres inertes/15	14,4 (0,548)	14,4 (0,548)	12,50	0,9025

Denominación de objetos / 30	25,6 (3,435)	20,6 (1,140)	0,500	0,0157*
Seres vivos/15	12,2 (2,28)	8,20 (0,447)	0,50	0,0157*
Seres inertes/15	13,4 (1,34)	12,4 (1,342)	8,50	0,4447
Denominación acciones /30	24,00 (3.674)	12,2 (1,095)	0,00	0,0117*
Nombrar a definiciones /30	24,2 (4,382)	18,4 (2,510)	4,000	0,0306*
Fluidez Verbal Semántica.	17,20 (4,55)	10,00 (2,64)	2	0,0362 *
Fluidez verbal Fonológica.	16,00 (1,58)	14,0 (6,708)	10,00	0,6905
Asociación semántica /30	27,6 (2.074)	19,0 (0,707)	0,00	0,0079*
Seres vivos/15	13,8 (0,837)	7,2 (1,483)	0,00	0,0117*
Seres inertes/15	13,8 (1,30)	11,8 (1,095)	3,00	0,0509
Asociación objeto acción /30	27,60 (2,30)	17 (3,082)	0,00	0,0119*
Verbo-objeto	13,6 (1,673)	10,6 (1,517)	2,00	0,0350*
Objeto verbo	14,0 (1,155)	7,0 (2,749)	2,00	0,0003*
Señalar el diferente /30	25,40 (1,817)	14,0 (2,449)	0,00	0,0119*

5.3 Frecuencias de los genotipos del gen APOE en los participantes del estudio.

En la tabla 5 se presenta la frecuencia de los genotipos para los alelos e2, e3 y e4 de APOE, lo que indica que hay una diferencia en la distribución de los alelos de APOE entre los grupos. No se encontraron individuos homocigotos para APOE2. Los genotipos APOE 2/3 y 2/4 solo fueron encontrados en controles y el genotipo 4/4 solo fue encontrado en el grupo con EA. El genotipo 3/3 fue el más común en controles mientras que el genotipo 3/4 fue el más común en EA.

Tabla 7. Frecuencias de los genotipos del gen APOE en los participantes del estudio.

Genotipos	Alzheimer		Control		Total	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia acumulada	Porcentaje Acumulado
2/2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2/3	0	0,0	2	4,8	2	4,1
3/3	2	40	31	73,8	33	67,3
2/4	0	0,0	1	2,4	1	2,0
3/4	2	40	8	19,0	10	24,5
4/4	1	20	0	0,0	1	2,0

5.4 Comparación de los grupos control (e-) y control (e+).

En este apartado se contrastan los resultados entre el grupo control no portador del alelo 4 del gen APOE (e4-) y entre el grupo control portador del alelo 4 (e4+). Se parearon los grupos en cuanto a número de participantes, edad, género y escolaridad y posteriormente se compararon las puntuaciones obtenidas en todas las tareas administradas. Las características demográficas de los participantes se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Características demográficas de los grupos control sano (e+) y (e-).

Variables	Grupo Control (e4-) (N=9)		Grupo control (e4+) (N=9)	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	6	66.7	6	66.7

Hombre	3	33.3	3	33.3
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Edad en años	64,22	5,239	63,55	6,425
Escolaridad en años	11,44	5,41	11,44	5,02
Puntuación del MOCA	25,44	3,167	25,22	2,333

*Significación ($p < 0.05$).

La comparación de las variables demográficas no arrojó diferencias significativas en edad (Valor P: 0,5959, U Mann-Whitney: 34,00), en escolaridad (Valor P: 0,9644, U Mann-Whitney: 39,50) ni en la puntuación del MOCA (Valor P: 0,9643, U Mann-Whitney: 39,50). Los rangos de edad son de 55 a 74 para los controles (e4-) y de 56 a 73 años para los controles (e4+) y los de escolaridad son de 5 a 18 años para los controles (e4-) y de 5 a 20 años para los controles (e4+).

En la tabla 7 se presentan las puntuaciones medias obtenidas por los grupos de controles sanos portadores y no portadores de APOE 4 en las diferentes tareas. En resumen los adultos no portadores del alelo 4 presentan mayores puntajes todas las tareas. La diferencia más importante se observa en la tarea de Fluidez verbal semántica.

Tabla 9. Comparación de resultados para los grupos control sano (e4+) y (e4-), en cada una de las tareas evaluadas.

Tarea /No. de ítems	Grupo Control (e4-)	Grupo control (e4+)	U de Mann Whitney	P
Decisión léxica /32	31,89 (0,33)	31,89 (0,33)	40,50	0,9355
Palabra hablada dibujo / 30	29,56 (0,53)	28,78 (1,39)	28,00	0,2520
Denominación de objetos / 30	26,11 (3,86)	26,33 (2,87)	39,50	0,9645
Denominación acciones /30	24,67 (3,937)	24,00 (4.56)	37,50	0,8240

Nombrar a definiciones /30	25,1 (4,343)	23,89 (5,97)	36,00	0,7205
Fluidez Verbal Semántica.	17,4 (3,75)	14,56 (3,88)	17,50	0,0419*
Fluidez verbal Fonológica.	17,00 (3,24)	15,67 (4,24)	31,50	0,4487
Asociación semántica /30	28,56 (1,59)	28,00 (1,94)	40,50	0,9630
Asociación objeto acción /30	28,00 (18,7)	27,67 (2,65)	39,50	0,9641
Señalar el diferente /30	25,89 (1,616)	23,78 (4,68)	35,00	0,6536

*Significación ($p < 0.05$).

6. Discusión y Conclusiones.

Como se anunció en la introducción del presente documento, en este capítulo se expone la discusión que incluye las limitaciones del estudio y se presenta las principales conclusiones del mismo, respondiendo a los objetivos planteados.

Discusión

El objetivo general de este trabajo ha sido describir el desempeño de adultos mayores portadores y no portadores APOE 4, en algunas tareas de naturaleza semántica, con el fin de explorar si los cambios genotípicos dan origen a un perfil semántico diferencial.

No es posible establecer un perfil semántico diferencial en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer portadores y no portadores de apoe ϵ 4, debido al escaso número de participantes con EA que se incluyeron en el estudio. Sin embargo, los resultados indican los participantes que habían sido seleccionados como adultos cognitivamente sanos, portadores y no portadores de APOE4 sí presentan un desempeño diferencial. Si bien, solo se obtuvieron diferencias significativas en la tarea de fluidez verbal semántica, se encontró que los portadores de APOE4 tienden a obtener puntuaciones más bajas en este tipo de tareas. Estos resultados coinciden con investigaciones que han reportado cambios dominios cognitivos diferentes a la memoria episódica en individuos con riesgo genético diferencial para desarrollar EA (Houston et al., 2005; Ryan et al., 2011; Wetter et al., 2005) y con estudios que han identificado a la tarea de fluidez verbal semántica como una de las mejores herramientas neuropsicológicas para la detección de personas con alteraciones cognitivas mayores a las esperables para la edad, en etapas predemenciales (Ardila, Ostrosky-Solís, & Bernal, 2006; Chia, Shuu, Ling, & Jong, 2010; Chia-Fen, Shuu-Jiun, Ling, & Jong-Ling, 2010; Cuetos, Rodríguez-Ferreiro, & Menéndez, 2009; Fernández, 2004; Rodríguez, 2012).

Otros hallazgos indican que las personas con EA leve presentaron puntuaciones más bajas que los controles en todas las tareas de naturaleza semántica utilizadas, estas diferencias fueron estadísticamente significativas en 7 de las 9 tareas.

El valor de los resultados de este estudio radica en que presenta algunas tareas lingüísticas que son sensibles a cambios cognitivos entre el envejecimiento no patológico y la demencia, e incluso entre individuos con riesgo genético diferencial de desarrollar EA. De acuerdo a lo presentado en el capítulo del marco teórico, la presencia del Alelo 4 de APOE es el mayor factor de riesgo genético para desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Dada la ausencia de tratamiento eficaz contra la EA, la detección temprana e incluso preclínica resulta de vital importancia para el desarrollo de programas que estimulen sus habilidades cognitivas.

A continuación se retomarán cada uno de los objetivos específicos del estudio y se discutirán los resultados obtenidos por los grupos EA, control, control APOE4 y no apoe4 en cada una de las tareas y se finalizará con las principales limitaciones conclusiones del estudio.

6.1.1 Comparación de los grupos EA y control.

***Objetivo:** Comparar las puntuaciones totales de controles y pacientes con EA en las tareas utilizadas.*

Al comparar las puntuaciones de pacientes y controles, se encontró que el grupo control muestra un mejor rendimiento que el grupo con EA en todas las tareas evaluadas. El número de participantes, la edad, la escolaridad, el género y el lugar de origen fueron controlados para evitar la influencia de estas variables en los resultados obtenidos. Se observan diferencias estadísticamente significativas en las tareas denominación de objetos, denominación de acciones, fluidez verbal semántica, asociación semántica, asociación objeto acción y señalar el diferente, pero no en las tareas de decisión léxica, emparejamiento palabra hablada-dibujo ni en la tarea de fluidez fonológica.

Tanto la tarea de decisión léxica como la de emparejamiento palabra hablada-dibujo involucran mayores demandas en la comprensión oral ya que la primera está dirigida a comprobar las representaciones de las palabras en el léxico auditivo y la segunda evalúa la capacidad de acceso al significado, para ello las personas deben discriminar los fonemas, reconocer las palabras y acceder a los conceptos para después señalarlos, sin

involucrar los procesos cognitivos vinculados a la producción de palabras. Estos resultados podrían deberse a que fases iniciales de la EA la principal afectación se da en la producción oral, lo cual coincide con los hallazgos reportados en el Estudio Longitudinal Donostia (Facal et al., 2009), en donde no se reportan diferencias significativas entre controles y pacientes con EA leve en tareas de comprensión oral, y con la mayoría de investigaciones que reportan diferencias significativas entre sujetos en fases iniciales de la EA y controles sanos solo en aquellas tareas que requieren de procesos vinculados a la producción de palabras como lo son las tareas de denominación por confrontación visual y la fluidez verbal (Clark et al., 2009; Cunje, Molloy, Standish, & Lewis, 2007; Yaretsky, Arzi, & Ben-Nun, 1999) .

Las tareas de denominación por confrontación visual, involucran un procesamiento intencional (diferente de las tareas de decisión léxica, las cuales requieren de un procesamiento automático) y se consideran las más utilizadas para evaluar la producción oral (Canales, Cifras, González, Pino, & Saavedra, 2008; Taler & Phillips, 2008). En el capítulo de resultados se encuentra que el grupo de pacientes con EA presentó un desempeño más bajo en la tarea de denominación de objetos. Estos hallazgos son consistentes con muchas investigaciones que consideran la anomia como un indicador diagnóstico de la demencia Alzheimer en la población general (Duong, Giroux, Tardif, & Ska, 2005; Ehrlich, Obler, & Clark, 1997; Fisher, Rourke, & Bieliauskas, 1999).

Las dificultades en estas tareas de denominación, pueden surgir por problemas en la percepción visual, en el reconocimiento de la imagen, en el acceso al significado, en la recuperación del nombre del objeto o en la activación de los fonemas necesarios para la producción de la palabra (Cuetos & González, 2009; Juncos et al., 2013; Romo, Cifras, González, & Pino, 2008). Se descarta que los trastornos visuales expliquen los resultados obtenidos por el grupo con EA en la prueba de denominación de objetos, debido al bajo desempeño observado en la tarea de nombrar a definiciones, ya que como se mencionó en la metodología, esta tarea no involucra la percepción visual, lo que indica que las dificultades presentadas pueden obedecer a dificultades semánticas o en la recuperación léxica.

En el capítulo de resultados se observa que la denominación de acciones (verbos) también está alterada en el grupo de pacientes con EA, incluso más que la denominación de objetos. Como se presentó en el marco teórico los primeros modelos sobre el procesamiento semántico se centraron en el estudio del significado de los objetos. Verbos y nombres de objetos son palabras de diferente categoría gramatical por lo cual los modelos neurocognitivos resultan más adecuados para analizar los resultados del grupo con EA en esta tarea. Especialmente interesante es la teoría de la semántica corporizada, según la cual las áreas del cerebro usadas para realizar la acción son las mismas que se usan para la representación del concepto (Aziz-Zadeh & Damasio, 2008; Pulvermüller, 2013; Zwaan, 2014). Algunos estudios han confirmado que el correlato neural de escuchar o leer verbos referidos a acciones de distintas partes del cuerpo, como por ejemplo agarrar (las manos), patear (las piernas) etc., presenta patrones de actividad en regiones de la corteza motora muy similares a las que se activan cuando las personas ejecutan la acción y en regiones de la corteza temporal medial, implicadas en la percepción del movimiento (Gallese & Lakoff, 2005; Hauk, Johnsrude, & Pulvermüller, 2004; Kable, Kan, Wilson, Thompson-Schill, & Chatterjee, 2005; Tettamanti et al., 2005). La atrofia del lóbulo temporal que se observa en etapas iniciales de la EA podría ser una causa de que la denominación de acciones, presente una mayor alteración que la denominación de objetos en el grupo de pacientes de nuestro estudio, resultados similares han sido reportados en otras investigaciones (Grossman, 1998; Grossman et al., 2003; Williamson, Adair, Raymer, & Heilman, 1998).

En el grupo de pacientes con EA se observa un menor desempeño en la fluidez semántica respecto a la fluidez fonológica. Estudios realizados en pacientes han asociado un menor desempeño en la fluidez verbal semántica con lesiones del lóbulo temporal izquierdo y lesiones en el lóbulo frontal izquierdo con menores desempeños en tareas de fluidez fonológica (Henry & Crawford, 2004; Kubota et al., 2005; Rascovsky, Salmon, Hansen, Thal, & Galasko, 2007; Wittenberg et al., 2008). De hecho, estudios recientes de resonancia magnética funcional en controles han asociado una mayor activación en el lóbulo temporal ante una la tarea de fluidez verbal semántica frente a la tarea de fluidez verbal fonológica, y una menor activación en la corteza prefrontal (Tupak et al., 2012). Una posible explicación de los resultados observados es que la fluidez

semántica impone mayores exigencias a la integridad de la red semántica (Henry et al., 2004; Taler & Phillips, 2008), la cual se vería afectada en los pacientes con EA desde fases iniciales debido a la atrofia del lóbulo temporal medial. Estos resultados son consistentes con los resultados obtenidos por la mayoría de estudios realizados (Clark et al., 2009; Laws et al., 2010; Suhr & Jones, 1998; Taler & Phillips, 2008), aumentando la evidencia sobre el deterioro en el procesamiento semántico desde etapas iniciales de la EA.

Tanto en la tarea de denominación de objetos como en la tarea de asociación semántica se observa una disociación entre los seres vivos y los seres inanimados, siendo los segundos más resistentes al daño. Los trastornos vinculados a la categoría de seres vivos se han asociado, entre otras, a lesiones en el lóbulo temporal medial (Warrington & Shallice, 1984), lo cual coincide con las primeras manifestaciones de la EA. Estos resultados respaldan aspectos de la teoría de la topografía conceptual, en tanto las neuronas que enlazan los distintos tipos de seres vivos se enlazarían más cerca las unas de las otras, mientras que los seres inanimados al tener menos rasgos compartidos y mayor cantidad de rasgos distintivos forman un grupo más disperso que lo hace más resistentes al daño. En el caso de los controles no se evidencian diferencias significativas frente a los estímulos de seres vivos e inanimados, lo cual resulta coherente ya que al no presentarse alteraciones cognitivas, los mapas de rasgos de diferentes modalidades y las neuronas asociativas de distintas zonas de convergencia se hallan preservadas.

Aunque la opinión mayoritaria es que los errores en tareas de denominación por confrontación visual en personas con EA se deben a un déficit en el sistema semántico, estudios como el de Moreaud, David, Chamallet y Pellat (2001) en el que describen que ante algunos estímulos los pacientes entienden los conceptos, lo que indicaría que su sistema semántico estaría conservado, pero no encuentran las palabras adecuadas para expresarlo, hacen suponer que en algunos casos el déficit en la denominación observado en las personas con EA no se debe a una alteración semántica.

Los déficits observados por el grupo de pacientes con EA en la mayoría de pruebas, parecen confirmar el deterioro la memoria semántica desde fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo cabría suponer que dificultades en la memoria semántica

deberían afectar la activación de las representaciones conceptuales o significados tanto en la comprensión como en la producción de las palabras y tanto en la modalidad oral como en la escrita (modalidad no evaluada en este estudio). No obstante, el resultado de los pacientes con EA en la tarea emparejamiento palabra-dibujo (tarea relacionada con la comprensión) y algunos estudios que indican la preservación de la comprensión en fases iniciales (Facal et al., 2009), hacen suponer que a las dificultades en la producción de palabras en estas fases iniciales como resultado del daño en la memoria semántica, se suman otras dificultades vinculadas al procesamiento cognitivo de la producción oral que podrían estar vinculados a fallos en las conexiones entre los sistemas semántico, léxico o fonológicos o en las representaciones léxicas y/o fonológicas como recientemente han señalado algunos autores (Foster et al., 2013; Juncos, Facal, Lojo-Seoane, & Pereiro, 2013; Moreaud, David, Charnallet, & Pellat, 2001; Nosti, Ferreiro, & Vega, 2008).

6.1.2 Comparación de los grupos control (e-) y control (e+).

Objetivo: *Determinar si existen diferencias entre portadores y no portadores de APOE ε4.*

El segundo objetivo planteado en este trabajo se ha propuesto estudiar la presencia de diferencias entre portadores y no portadores del alelo ε4 de APOE en cada una de las tareas seleccionadas. En este punto vale la pena aclarar que debido al escaso número de participantes con EA leve que fueron incluidos en el estudio no se logra determinar si existen diferencias entre pacientes con EA portadores y no portadores de APOE ε4. Solo se realizaron comparaciones entre los participantes que habían sido seleccionados como adultos cognitivamente sanos. El número de participantes en cada grupo, la edad, la escolaridad y el sexo fueron controlados para evitar la influencia de estas variables en los hallazgos obtenidos. Los resultados indican que los adultos mayores cognitivamente sanos portadores de APOE4 presentaron puntuaciones más bajas que los no portadores en la mayoría de las tareas de naturaleza semántica, aunque solo se obtuvieron diferencias significativas en la tarea de fluidez verbal semántica. Los portadores de APOE4 tienden a obtener puntuaciones más bajas en las tareas de Fluidez verbal

semántica, emparejamiento palabra hablada dibujo, fluidez verbal fonológica, señalar el diferente, nombrar a definiciones y denominación de acciones.

Cuando existe la sospecha de dificultades cognitivas, es prioritario aplicar pruebas de tamizaje cognitivo, que con mayor o menor eficacia permitan detectar la presencia de dichas alteraciones (Mora et al., 2012). Aunque el diagnóstico siempre va a conllevar una evaluación más exhaustiva y pormenorizada, la aplicación de las tareas de fluidez verbal semántica, emparejamiento palabra hablada dibujo, fluidez verbal fonológica, señalar el diferente, nombrar a definiciones y denominación de acciones podrían ayudar a detectar síntomas en fases predemenciales y así poder iniciar intervenciones o tratamientos.

Los resultados obtenidos muestran que la tarea de fluidez verbal semántica (FVS) es la tarea de naturaleza semántica que mejor discrimina entre personas con EA, personas sanas e+ y personas sanas e-, superando incluso a pruebas de un gran valor discriminativo como lo es el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Los resultados del presente estudio son consistentes con varias investigaciones que han reportado un mayor valor discriminativo de la tarea de fluidez verbal semántica frente a otras tareas de naturaleza semántica, incluso en etapas predemenciales (Forlenza, Mirandez, & Radanovic, 2012; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Taler & Phillips, 2008). De hecho varios trabajos reportan que fluidez verbal semántica esta entre la mejores herramientas neuropsicológicas para la detección de personas con alteraciones cognitivas mayores a las esperables para la edad, en etapas predemenciales (Ardila, Ostrosky-Solís, & Bernal, 2006; Chia, Shuu, Ling, & Jong, 2010; Chia-Fen, Shuu-Jiun, Ling, & Jong-Ling, 2010; Cuetos, Rodríguez-Ferreiro, & Menéndez, 2009; Fernández, 2004). A pesar de que la prueba de tamizaje Mini Mental State Examination (MMSE) es la más empleada en diferentes investigaciones relacionadas con las demencias (Cabezas, Mejía, & Arias, 2013), no se aplicó en este estudio debido a que se ha reportado que esta prueba presenta una baja sensibilidad para la detección de deterioro cognitivo leve y una menor validez discriminativa que la tarea de fluidez verbal semántica (Carnero et al., 2007; Mitchell, 2009).

Un seguimiento longitudinal de los participantes (portadores y no portadores de APOE4) que fueron seleccionados por consenso como adultos cognitivamente sanos, podría

ayudar a determinar si los individuos con menores puntuaciones tienen más probabilidad de desarrollar EA y cuáles son las tareas con mayor valor predictivo. Dada la ausencia de tratamiento eficaz contra la EA, la detección temprana e incluso preclínica resulta de vital importancia para el desarrollo de programas que estimulen sus habilidades cognitivas. También será útil aplicar las tareas empleadas en este estudio en una muestra más amplia de individuos con EA portadores y no portadores de ApoE 4, o incluso entre individuos con diferentes demencias, para comprobar si muestran diferentes perfiles semánticos. Es probable que pacientes con demencia semántica muestren una peor ejecución en las tareas como la asociación semántica, asociación objeto-acción o fluidez verbal semántica, mientras que los pacientes con afasia progresiva primaria muestren una peor ejecución en las tareas de fluidez verbal fonológica.

6.1.3 Análisis del factor de riesgo genético y el desempeño de los participantes en las tareas de naturaleza semántica utilizadas.

***Objetivo:** Analizar el factor de riesgo genético y el desempeño de los participantes en las tareas de naturaleza semántica utilizadas.*

En cuanto a las frecuencias genotípicas de APOE en los adultos que participaron en el estudio, estas tienen una distribución similar a la reportada por otros estudios realizados en el país (Arango Viana et al., 2014; Ortega Rojas, 2012).

Con respecto a las bases neurobiológicas que podrían explicar las diferencias en las puntuaciones de las tareas realizadas por los adultos sin demencia portadores y no portadores de ApoE 4, a la luz de la hipótesis amiloide, menores puntuaciones podrían deberse a la expresión del alelo $\epsilon 4$ el cual se ha vinculado con una mayor agregación del A β (Morris et al., 2010), afectando la velocidad de eliminación de este péptido (Reiman et al., 2009), lo que podría influenciar la regeneración y reparación de las neuronas en proceso de degeneración en el SNC (Kowalewski & Murphy, 2012), la neurotoxicidad y la sinaptogénesis, afectando la arquitectura y función cerebral de estructuras como el hipocampo (Pievani et al., 2011) y otras áreas del lóbulo temporal y frontal (Ertekin, 2010; Ertekin-Taner, 2010; Kim, Basak, & Holtzman, 2009), así como las conexiones entre diversas áreas cerebrales vinculadas al lenguaje (Trachtenberg, Filippini,

Cheeseman, et al., 2012), lo cual se expresaría en un primer momento en alteraciones vinculadas a la producción oral, específicamente en anomia, y posteriormente a déficits en la comprensión oral. No obstante, esta es solo una explicación especulativa, basada en algunas investigaciones aisladas y como se mencionó en la definición, la EA es una entidad de causa multifactorial y compleja por lo que la medición post-mortem de cada una de estas características patológicas sólo explica en cierta medida la expresión de la demencia en la población (Matthews et al., 2009). Un seguimiento longitudinal de portadores y no portadores de APOE4 podría ayudar a determinar si los individuos con menores puntuaciones tienen más probabilidad de desarrollar Alzheimer y cuáles son las tareas con mayor valor predictivo.

6.1.4 Implicaciones clínicas

La evidencia que ofrece este estudio tiene implicaciones en los ámbitos clínicos relacionados con la detección de alteraciones cognitivas en fases iniciales de la EA o incluso predemenciales. Los resultados sugieren algunas tareas lingüísticas que son sensibles a cambios cognitivos entre el envejecimiento no patológico y la demencia, e incluso entre individuos con riesgo genético diferencial de desarrollar EA. Dada la ausencia de tratamiento eficaz contra la EA, contar con herramientas que favorezcan la detección temprana e incluso preclínica de la enfermedad, resulta de vital importancia para el desarrollo de programas que estimulen sus habilidades cognitivas. La aplicación de las tareas de fluidez verbal semántica, emparejamiento palabra hablada dibujo, señalar el diferente, nombrar a definiciones y denominación de acciones, podría ser de utilidad para contribuir al diagnóstico de las alteraciones cognitivas.

6.1.5 Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del estudio, se encuentran el tamaño de la muestra, especialmente en el grupo de individuos con EA leve, lo cual no permitió hacer comparaciones entre personas con EA leve portadores y no portadores de APOE 4, y la edad de adquisición de la EA. Como opciones de mejora para posteriores investigaciones se sugiere contar

con muestras poblacionales más amplias, tanto de controles como de pacientes con EA e incluso con personas con DCL, aumentando la rigurosidad en la edad de adquisición y en los rangos de escolaridad, por lo sensible que es el lenguaje a esta variable. Para ello se hace necesario una amplia cooperación entre instituciones y diversos profesionales implicados. Tareas que evalúen la modalidad de lenguaje escrita o la memoria episódica podrían complementar las pruebas utilizadas.

6.2 Conclusiones

Para finalizar este estudio, se presentan a continuación sus principales conclusiones.

Las personas con EA leve presentan un desempeño significativamente más bajo en las tareas denominación de objetos, denominación de acciones, fluidez verbal semántica, asociación semántica, asociación objeto acción y señalar el diferente. Los déficits observados parecen confirmar el deterioro la memoria semántica desde fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo el resultado de los pacientes con EA en la tarea emparejamiento palabra-dibujo (tarea relacionada con la comprensión) y algunos estudios que indican la preservación de la comprensión auditiva en fases iniciales, hacen suponer que al daño en la memoria semántica, se suman otras dificultades vinculadas al procesamiento cognitivo de la producción oral como recientemente han señalado otros investigadores.

No se logra determinar si existen diferencias entre pacientes con EA portadores y no portadores de APOE ϵ 4, debido al escaso número de participantes con EA leve que fueron incluidos en el estudio. Aplicar las tareas de naturaleza semántica, empleadas en este estudio, en una muestra más amplia de individuos con EA portadores y no portadores de ApoE 4, permitiría verificar la existencia de pacientes con perfiles semánticos diferenciales.

Los adultos mayores, sin demencia, portadores y no portadores de APOE4 presentan un desempeño diferencial en el procesamiento semántico. Si bien, solo se obtuvieron diferencias significativas en la tarea de fluidez verbal semántica, se encontró que los portadores de APOE4 tienden a obtener puntuaciones más bajas en este tipo de tareas. Estos resultados coinciden con investigaciones que han reportado cambios dominios cognitivos diferentes a la memoria episódica en individuos con riesgo genético diferencial

para desarrollar EA y con estudios que han identificado a la tarea de fluidez verbal semántica como una de las mejores herramientas neuropsicológicas para la detección de personas con alteraciones cognitivas mayores a las esperables para la edad, en etapas predemenciales.

Este estudio presenta algunas tareas lingüísticas que son sensibles a cambios cognitivos entre el envejecimiento no patológico y la demencia, e incluso entre individuos con riesgo genético diferencial de desarrollar EA). Un seguimiento longitudinal de los participantes que fueron seleccionados por consenso como adultos cognitivamente sanos (portadores y no portadores de APOE4), podría ayudar a determinar si los individuos con menores puntuaciones tienen más probabilidad de desarrollar EA y cuáles son las tareas con mayor valor predictivo. Dada la ausencia de una cura contra la EA, la detección temprana e incluso preclínica resulta de vital importancia para el desarrollo de programas de intervención o tratamientos.

7. Referencias

- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(5), 631-639.
- Alexopoulos, P., Grimmer, T., Pernecky, R., Domes, G., & Kurz, A. (2006). Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 22(1), 27-34.
- Alzheimer's Disease International [ADI]. (2010). *World Alzheimer Report The Global Economic Impact of Dementia*. Londres.
- Araujo, N. B., Barca, M. L., Engedal, K., Coutinho, E. S., Deslandes, A. C., & Laks, J. (2011). Verbal fluency in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and major depression. *Clinics (Sao Paulo)*, 66(4), 623-627. doi: S1807-59322011000400017 [pii]
- Ardila, A., Ostrosky-Solís, F., & Bernal, B. (2006). Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *International Journal of Psychology*, 41(5), 324-332.
- Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. In F. I. U. - (Ed.).
- Aziz-Zadeh, L., & Damasio, A. (2008). Embodied semantics for actions: Findings from functional brain imaging. *Journal of Physiology-Paris*, 102(1), 35-39.
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 377(9770), 1019-1031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9.
- Barandiaran, M. (2011). Neuropsicología y diagnóstico temprano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 46, Supplement 1(0), 42-46.
- Benton, A. L. (1968). Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 6(1), 53-60. doi: 10.1016/0028-3932(68)90038-9
- Brouillette, R. M., Martin, C. K., Correa, J. B., Davis, A. B., Hongmei, H., Johnson, W. D., . . . Keller, J. N. (2011). Memory for Names Test Provides a Useful Confrontational Naming Task for Aging and Continuum of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(4), 665-671. doi: 10.3233/jad-2011-101455.
- Burraco, A. B. (2009). *Genes y lenguaje. Aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos: Reverté*.
- Cabezas, R. D., Mejía, F. M., & Arias, M. H. M. (2013). Prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en mayores de 65 años en una población urbana colombiana. *Acta Neurol Colomb*, 29(3).
- Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I., & Wolfe, J. (1987). Episodic and Semantic Memory: A Comparison of Amnesic and Demented Patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(5), 479-497. doi: 10.1080/01688638708410764.
- Canales, C., Cifras, D., González, C., Pino, Y., & Saavedra, P. (2008). Validación de la Adaptación de dos Test de Denominación en Adultos Normales Chilenos.
- Carnero, P., Sáez, C., Montiel, L., Del Saz, P., Fera, I., M. Pérez, J., Montoro, M. (2007). Utilidad diagnóstica del Test de las fotos (fototest) en Deterioro cognitivo y demencia. *Neurología*, 860-869.
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Osborne, D., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Ahern, G. L., Woodruff, B. K.

- (2009). Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE ϵ 4 effect. *New England Journal of Medicine*, 361(3), 255-263.
- Chen, J.-H., Lin, K.-P., & Chen, Y.-C. (2009). Risk Factors for Dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108(10), 754-764. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60402-2.
- Chia-Fen, T., Shuu-Jiun, W., Ling, Z., & Jong-Ling, F. (2010). Category verbal fluency predicted changes in behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 64(4), 408-414. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02107.x.
- Chong, M. S., & Sahadevan, S. (2005). Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *The Lancet Neurology*, 4(9), 576-579.
- Chu, C.-S., Lu, T., Tsai, S.-J., Hong, C.-J., Yeh, H.-L., Yang, A. C., & Liu, M.-E. (2014). APOE ϵ 4 polymorphism and cognitive deficit among the very old Chinese veteran men without dementia. *Neuroscience Letters*, 576(0), 17-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.05.046>.
- Clark, L. J., Gatz, M., Zheng, L., Chen, Y.-L., McCleary, C., & Mack, W. J. (2009). Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*.
- Clavaguera, F., Bolmont, T., Crowther, R. A., Abramowski, D., Frank, S., Probst, A., Staufenbiel, M. (2009). Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nature cell biology*, 11(7), 909-913.
- Cuetos, F., & González, M. (2009). *Batería para la Evaluación de tos Trastornos Afásicos: EOS*.
- Cuetos, F., Rodríguez-Ferreiro, J., & Menéndez, M. (2009). Semantic markers in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(3), 267-274.
- Cuetos Vega, F., Menéndez González, B., & Calatayud Noguera, T. (2007). Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología*, 469-474.
- Cuetos, F. (2003). *Anomia: la dificultad para recordar las palabras: TEA Ediciones*.
- Cunje, A., Molloy, W., Standish, T. I., & Lewis, D. L. (2007). Alternate forms of logical memory and verbal fluency tasks for repeated testing in early cognitive changes. *International Psychogeriatrics (IPA)*, 65-75.
- Damasio, A. R., & Damasio, H. (1994). Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: The convergence zone framework. *Large-scale neuronal theories of the brain*, 61-74.
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380(6574), 499-505.
- Damasio, A. R. (1989). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*, 1(1), 123-132.
- Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., Crinion, J., Newhart, M., Moghekar, A., Hillis, A. E. (2010). Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16(3), 259-266.
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística [DANE]. (2010). *Proyecciones nacionales y departamentales de población. 2005-2020*.
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Redfern, B. B., & Jaeger, J. J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, 92(1-2), 145-177.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The*

- Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- Elias, M. F., Robbins, M. A., Budge, M. M., Elias, P. K., Dore, G. A., Brennan, S. L., Nagy, Z. (2008). Homocysteine and cognitive performance: Modification by the ApoE genotype. *Neuroscience Letters*, 430(1), 64-69. doi: 10.1016/j.neulet.2007.10.021.
- Ertekin, T. (2010). Genetics of Alzheimer disease in the pre-and post-GWAS era. *Alzheimers Res Ther*, 2(3).
- Evrard, M. (2002). Ageing and Lexical Access to Common and Proper Names in Picture Naming. Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., .van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 278(16), 1349-1356.
- Facal, D., González, M. F., Buiza, C., Laskibar, I., Urdaneta, E., & Yanguas, J. J. (2009). Envejecimiento, deterioro cognitivo y lenguaje: Resultados del Estudio Longitudinal Donostia. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 29(1), 4-12.
- Fernandez, S. (1998). Procesamiento semántico en pacientes con demencia se tipo Alzheimer: un estudio de las diferencias entre las imágenes y las palabras y la influencia de los predictores semánticos. Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Fernández, A. L., Marino, J. C., & María, A. y. A. (2004). Valores normativos en la prueba de Fluidez Verbal-Animales sobre una muestra de 251 adultos argentinos. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 12-22.
- Forlenza, O., Mirandez, R., & Radanovic, M. (2012). Verbal fluency in multiple categories in mild cognitive impairment (MCI). *Alzheimer's & Dementia*, 8(4, Supplement), P553. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.1489>
- Forster, K. I. (2004). Category size effects revisited: Frequency and masked priming effects in semantic categorization. *Brain and Language*, 90(1), 276-286.
- Foster, P. S., Drago, V., Yung, R. C., Pearson, J., Stringer, K., Giovannetti, T., . . . Heilman, K. M. (2013). Differential Lexical and Semantic Spreading Activation in Alzheimer's Disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 28(5), 501-507.
- Gallese, V., & Lakoff, G. (2005). The brain's concepts: The role of the sensory-motor system in conceptual knowledge. *Cognitive neuropsychology*, 22(3-4), 455-479
- García, S., Vázquez, R. M. C., Dávalos, E. M., Castillo, J. L., Silva, B. M., & Ortiz, A. J. V. (2009). Enfermedad de Alzheimer: una panorámica desde su primera descripción hacia una perspectiva molecular. *Medicina Interna de México*, 25(4).
- Garrard, P., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Pratt, K. H., & Hodges, J. R. (2005). Semantic feature knowledge and picture naming in dementia of Alzheimer's type: A new approach. *Brain and Language*, 93(1), 79-94. doi: 10.1016/j.bandl.2004.08.003.
- Gatz, M., Fratiglioni, L., Johansson, B., Berg, S., Mortimer, J. A., Reynolds, C. A., Pedersen, N. L. (2005). Complete ascertainment of dementia in the Swedish Twin Registry: the HARMONY study. *Neurobiology of aging*, 26(4), 439-447.
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., & Keysers, C. (2006). Empathy and the Somatotopic Auditory Mirror System in Humans. *Current Biology*, 16(18), 1824-1829. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2006.07.072>
- Giaccone, G., Arzberger, T., Alafuzoff, I., Al-Sarraj, S., Budka, H., Duyckaerts, C., Kretschmar, H. (2011). New lexicon and criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 10(4), 298-299. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70055-2.

- Grossman, M. (1998). Not all words are created equal: Category-specific deficits in central nervous system disease. *Neurology*, *50*(2), 324-325.
- Grossman, M., Koenig, P., DeVita, C., Glosser, G., Moore, P., Gee, J., . . . Alsop, D. (2003). Neural basis for verb processing in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuropsychology*, *17*(4), 658.
- Guerrero, Y. (2014). Is semantic impairment a predictive sign for Alzheimer disease? *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, *34*(3), 137-143.
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., & Zilles, K. (2000). Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and embryology*, *202*(6), 443-474.
- Haass, C., & Selkoe, D. J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *8*(2), 101-112.
- Hauk, O., Johnsrude, I., & Pulvermüller, F. (2004). Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, *41*(2), 301-307.
- Henry & Crawford, J. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, *18*(2), 284.
- Henry, Crawford, & Phillips. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(9), 1212-1222. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001.
- Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., M, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, *68*, 326-337.
- Hobson, V. L., Hall, J. R., Harvey, M., Cullum, C. M., Lacritz, L., Massman, P. J., O'Bryant, S. E. (2011). An examination of the Boston Naming Test: calculation of 'estimated' 60-item score from 30- and 15-item scores in a cognitively impaired population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(4), 351-355. doi: 10.1002/gps.2533.
- Hodges, J. R., Patterson, K., & Tyler, L. K. (1994). Loss of semantic memory: Implications for the modularity of mind. *Cognitive Neuropsychology*, *11*(5), 505-542.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, *30*(4), 301-314.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, *114*(4), 1547-1558.
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *The British Journal of Psychiatry*, *123*(575), 467-470.
- Izaks, G. J., Gansevoort, R. T., van der Knaap, A. M., Navis, G., Dullaart, R. P., & Slaets, J. P. (2011). The association of APOE genotype with cognitive function in persons aged 35 years or older. *PLoS One*, *6*(11), e27415. doi: PONE-D-11-13709 [pii] 10.1371/journal.pone.0027415.
- Jacquier, M., Arango, D., Villareal, E., Torres, O., Serrano, M. L., Cruts, M., . . . Serneels, S. (2001). APOE epsilon4 and Alzheimer's disease: positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Archivos de neuro-psiquiatria*, *59*(1), 11-17.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioural Neurology*, *19*(1/2), 35-40.
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., Facal, D., & Rodríguez, N. (2010). Una revisión de la investigación sobre lenguaje en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, *30*(2), 73-83.
- Juncos-Rabadán, O., Rodríguez, N., Facal, D., Cuba, J., & Pereiro, A. X. (2011). Tip-of-the-tongue

- for proper names in mild cognitive impairment. Semantic or post-semantic impairments? *Journal of Neurolinguistics*, 24(6), 636-651.
- Juncos, O., Facal, D., Lojo-Seoane, C., & Pereiro, A. X. (2013). Does tip-of-the-tongue for proper names discriminate amnesic mild cognitive impairment? *International Psychogeriatrics*, 25(04), 627-634 M623 - 610.1017/S1041610212002207.
- Kable, J., Kan, I., Wilson, A., Thompson-Schill, S., & Chatterjee, A. (2005). Conceptual representations of action in the lateral temporal cortex. *Cognitive Neuroscience, Journal of*, 17(12), 1855-1870.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*.
- Karrasch, M., Myllyniemi, A., Latvasalo, L., Söderholm, C., Ellfolk, U., & Laine, M. (2010). The diagnostic accuracy of an incidental memory modification of the Boston Naming Test (memo-BNT) in differentiating between normal aging and mild Alzheimer's disease. *Clinical Neuropsychologist*, 24(8), 1355-1364. doi: 10.1080/13854046.2010.521982.
- Kertesz, A. (1994). Language deterioration in dementia. *Dementia: Presentation, differential diagnosis, and nosology*, 123-138.
- Kim, J., Basak, J. M., & Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 63(3), 287-303.
- Kim, M., & Thompson, C. K. (2004). Verb deficits in Alzheimer's disease and agrammatism: Implications for lexical organization. *Brain and language*, 88(1), 1-20.
- Klyubin, I., Betts, V., Welzel, A. T., Blennow, K., Zetterberg, H., Wallin, A., Wisniewski, T. (2008). Amyloid β protein dimer-containing human CSF disrupts synaptic plasticity: prevention by systemic passive immunization. *The Journal of Neuroscience*, 28(16), 4231-4237.
- Kowalewski, J., & Murphy, C. (2012). Olfactory ERPs in an odor/visual congruency task differentiate ApoE ϵ 4 carriers from non-carriers. *Brain Research*, 1442(0), 55-65.
- Kraepelin, E. (1910). *Psychiatrie* (Vol. 2): Barth.
- Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., Mason, R. A., Coconcea, C. M., Findling, R. L., . . . Calabrese, J. R. (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia—a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophrenia research*, 77(1), 65-73.
- Lara, E., Pineda, A., Arboleda, H., A, Arboleda, R., A, Aguirre, D., & Lopera, F. (2006). Descripción del desempeño en memoria semántica en una muestra de la población antioqueña. *Revista de Neurología*, 272-276.
- Larrain, C. M., & Cimino, C. R. (1998). Alternate Forms of the Boston Naming Test in Alzheimer's Disease. *Clinical Neuropsychologist*, 12(4), 525.
- Laws, K. R., Duncan, A., & Gale, T. M. (2010). 'Normal' semantic–phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study. *Cortex*, 46(5), 595-601. doi: 10.1016/j.cortex.2009.04.009.
- Liu, F., Pardo, L. M., Schuur, M., Sanchez-Juan, P., Isaacs, A., Slegers, K., Witteman, J. (2010). The apolipoprotein E gene and its age-specific effects on cognitive function. *Neurobiology of aging*, 31(10), 1831-1833.
- Llibre Rodríguez, J. d. J., García Capote, J., & Guerra Hernández, M. A. (1999). Consideraciones éticas y sociales en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 18, 54-61.
- Lorenzo, J., & Fontán, L. (2003). Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer.: El concepto de deterioro cognitivo leve. *Revista Médica del Uruguay*, 19(1), 4-13.

- Lue, L. F., Kuo, Y. M., Roher, A. E., Brachova, L., Shen, Y., Sue, L., . . . Rogers, J. (1999). Soluble amyloid β peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *The American journal of pathology*, *155*(3), 853.
- Marca, V., Acosta, O., Cornejo-Olivas, M., Ortega, O., Huerta, D., & Mazzetti, P. (2011). Polimorfismo genético de la apolipoproteína e en una población peruana., *28*(4), 589-594.
- Marczinski, C. A., & Kertesz, A. (2006). Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *97*(3), 258-265. doi: 10.1016/j.bandl.2005.11.001.
- Martin, R. C. (2003). Language processing: Functional Organization and Neuroanatomical Basis. *Annual Review of Psychology*, *54*(1), 55.
- Martinez, L. J. (2003). Factores de riesgo y protección de la Enfermedad de Alzheimer *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer* (pp. 33-67).
- Matthews, F. E., Brayne, C., Lowe, J., McKeith, I., Wharton, S. B., & Ince, P. (2009). Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *PLoS medicine*, *6*(11), e1000180.
- Meraz, M. A. L., K. I. Campos, V. De Anda, M. A. Mena, R. (2010). Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, *112*(6), 1353-1367.
- Miller, G. (1978). Semantic Relations among Words. *Linguistic Theory and Psychological Reality*. doi: citeulike-article-id:6135372.
- Miller, K. J., Rogers, S. A., Siddarth, P., & Small, G. W. (2005). Object naming and semantic fluency among individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(2), 128-136. doi: 10.1002/gps.1262.
- Minerva, M.-R., Stalin, G., & Esther, H. (2007). Determinación del genotipo de la apolipoproteína e (apoe) en población mexicana para su aplicación en Alzheimer tardío. (spanish). *Bioquímica*, *32*, 79-79.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*, *43*(4), 411-431.
- Montañés, P., Goldblum, M., & Boller, F. (1995). The naming impairment of living and nonliving items in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *39*-48.
- Mora-Simón, S., García-García, R., Perea-Bartolomé, M. V., Ladera-Fernández, V., Unzueta-Arce, J., Patino-Alonso, M. C., & Rodríguez-Sánchez, E. (2012). Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, *54*, 303-310.
- Moreaud, O., David, D., Charnallet, A., & Pellat, J. (2001). Are semantic errors actually semantic?: evidence from Alzheimer's disease. *Brain and language*, *77*(2), 176-186
- Moreno, F. J., Tallón, A., & Frank, A. (2007). Enfermedad de Alzheimer, deterioro categorial y variables relevantes en la denominación de objetos. *Rev Neurol*, *44*(3), 129-133
- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of neurology*, *67*(1), 122-131.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of neurology*, *47*(1), 36-45.
- Murphy, G. (2004). *The big book of concepts*: MIT Press.

- Möller, H. J., & Graeber, M. B. (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 248(3), 111-122.
- Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., & Ikeda, K. (1991). Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain research*, 541(1), 163-166.
- Nosti, M. G., Ferreiro, J. R., & Vega, F. C. (2008). Variabilidad en los errores semánticos producidos por pacientes con daño cerebral. (Spanish). *Variability in the semantic errors produced by brain-injured patients. (English)*, 20(4), 795-800.
- Olichney, J., Taylor, J. R., Gatherwright, J., Salmon, D., Bressler, A., Kutas, M., & Iragui-Madoz, V. J. (2008). Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology*, 70(19 Part 2), 1763-1770.
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2010). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010* Vol. 10. *Mental and behavioural disorders*.
- Ortega, J. C. (2012). Estudio de diez polimorfismos-SNPs-en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) en una muestra colombiana. Aproximación a genotipos haploides.
- Parra, G., Arboleda, G., Yunis, J., Solano, E., Pardo, R., Arango, G., Arboleda, H. (2003). Haplogroup analysis of the risk associated with APOE promoter polymorphisms (- 219T/G,- 491A/T and- 427T/C) in Colombian Alzheimer's disease patients. *Neuroscience letters*, 349(3), 159-162.
- Pastor, P., & Goate, A. M. (2004). Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Current psychiatry reports*, 6(2), 125-133.
- Patiño, V. (2007). La memoria semántica: modelos neuropsicológicos y alteraciones a consecuencia de daño cerebral. *Revista de Neuropsicología*, 2(1), 10-17.
- Patiño, V. (2008). Aportaciones de la neuropsicología al estudio de la memoria semántica.
- Pedersen, N. L., Gatz, M., Berg, S., & Johansson, B. (2004). How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins. *Annals of neurology*, 55(2), 180-185.
- Peraita, A., H. González, Labra, M. J.Sánchez, Bernardos, M. L.Galeote, Moreno, M. A. (2000). Batería de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*, 12(2), 192-200.
- Peñalosa, E. M. (2004). Denominación y asociación semántica en enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional De Colombia.
- Pérez Trullen, J. M. (2007). La descripción de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Patología*, 40(1), 60-65.
- Pinker, S. (1999). *Cómo funciona la mente* (Vol. 910): ediciones destino.
- Prince, M., & Jackson, J. (2009). Alzheimer's disease international world alzheimer report 2009. *Alzheimer's Disease International, London*.
- Pulvermüller, F. (2013). How neurons make meaning: brain mechanisms for embodied and abstract-symbolic semantics. *Trends in cognitive sciences*, 17(9), 458-470.
- Querfurth, H., & Frank, L. (2010). Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. *The new england journal of medicine*, 329-344.
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Thal, L. J., & Galasko, D. (2007). Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21(1), 20-30. doi: 10.1037/0894-4105.21.1.20.

- Reiman, E. M., Chen, K., Liu, X., Bandy, D., Yu, M., Lee, W., Langbaum, J. (2009). Fibrillar amyloid- β burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(16), 6820.
- Rizzolatti, G., & Arbib, M. A. (1998). Language within our grasp. *Trends in neurosciences*, *21*(5), 188-194.
- Rodríguez, J. (2012). Semántica. In F. Cuetos (Ed.), *Neurociencia del lenguaje: bases neurológicas e implicaciones clínicas*. Madrid, España.: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Rodríguez, N., Juncos-Rabadán, O., & Facal, D. (2008). El fenómeno de la punta de la lengua en el deterioro cognitivo leve. Un estudio piloto. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, *28*(1), 28-33. doi: 10.1016/s0214-4603(08)70043-3
- Romo, C., Cifras, D., González, C., & Pino, Y. S., Pamela. (2008). *Validación de la adaptación de dos test de denominación en adultos normales chilenos*. Universidad de Chile.
- Rosch, E. H. (1973). Natural categories. *Cognitive psychology*, *4*(3), 328-350.
- Rosen, V. M., Sunderland, T., Levy, J., Harwell, A., McGee, L., Hammond, C., . . . Lefkowitz, C.
- Rosenblatt, F. (1962). Principles of neurodynamics.
- Simmons, W. K., & Barsalou, L. W. (2003). The similarity-in-topography principle: Reconciling theories of conceptual deficits. *Cognitive neuropsychology*, *20*(3-6), 451-486.
- Slachevsky, A. O., Francisco. (2008). Las demencias: historia, clasificación y aproximación clínica *Tratado de Neuropsicología Clínica*. Buenos Aires: Librería Akadia.
- Small, S. A., & Duff, K. (2008). Linking A [beta] and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway Hypothesis. *Neuron*, *60*(4), 534-542.
- Smith, E. E., Shoben, E. J., & Rips, L. J. (1974). Structure and process in semantic memory: A featural model for semantic decisions. *Psychological review*, *81*(3), 214.
- Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., & Roses, A. D. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(5), 1977.
- Suhr, J. A., & Jones, R. D. (1998). Letter and Semantic Fluency in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's Dementias. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*(5), 447-454. doi: 10.1016/s0887-6177(97)00040-1.
- Suárez, R. (2004). El sentido histórico del proyecto educativo de Lutero (II). *Frónesis*, *11*(1), 41-81.
- Szymański, J., & Duch, W. (2012). Information retrieval with semantic memory model. *Cognitive Systems Research*, *14*(1), 84-100. doi: 10.1016/j.cogsys.2011.02.002.
- Taler, V., Klepousniotou, E., & Phillips, N. (2009). Comprehension of lexical ambiguity in healthy aging, mild cognitive impairment., *Neuropsychologia*, 1332–1343. .
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, *30*(5), 501-556.
- Taylor, K. I., Moss, H. E., & Tyler, L. K. (2007). The conceptual structure account: A cognitive model of semantic memory and its neural instantiation. *Neural basis of semantic memory*, 265-301.
- Tettamanti, M., Buccino, G., Saccuman, M. C., Gallese, V., Danna, M., Scifo, P., . . . Perani, D. (2005). Listening to action-related sentences activates fronto-parietal motor circuits. *Journal of cognitive neuroscience*, *17*(2), 273-281.
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., Cheeseman, J., Duff, E. P., Neville, M. J., Ebmeier, K. P., . . . Mackay, C. E. (2012). The effects of APOE on brain activity do not simply reflect the risk of

- Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 618.e611-618.e613. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.011
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., Ebmeier, K. P., Smith, S. M., Karpe, F., & Mackay, C. E. (2012). The effects of APOE on the functional architecture of the resting brain. *NeuroImage*, 59(1), 565-572. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.059>.
- Tupak, S. V., Badewien, M., Dresler, T., Hahn, T., Ernst, L. H., Herrmann, M. J., . . . Ehlis, A.-C. (2012). Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia*, 50(7), 1565-1569. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.009>.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. *Organization of memory*, 381-402.
- Tyler, L. K., & Moss, H. E. (2001). Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends in cognitive sciences*, 5(6), 244-252.
- van der Vlies, A. E., Pijnenburg, Y. A. L., Koene, T., Klein, M., Kok, A., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2007). Cognitive impairment in Alzheimer's disease is modified by APOE genotype. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 98-103.
- Ventura, R. L. (2004). Deterioro cognitivo en el envejecimiento normal. *Revista de Psiquiatria y salud Mental*, 2, 17-25.
- Vigliacca, N., & Aleman, G. (2007). Adaptación y validación de un test de denominación en hispanohablantes. ¿Las variables demográficas muestran el patrón evolutivo hacia la enfermedad de Alzheimer? . *Neurología*, 22((5)), 285-291.
- Vivas, J. (2009). Modelos de memoria semántica. *J. Vivas (Comp.) Evaluación de redes semánticas. Instrumentos y Aplicaciones. MdP: Eudem*.
- Vivas, L. Y. (2012). *Procesamiento de relaciones conceptuales en pacientes con lesiones neurológicas focales* (Vol. 308): Ediciones Universidad de Salamanca
- Walsh, D. M., Townsend, M., Podlisny, M. B., Shankar, G. M., Fadeeva, J. V., El Agnaf, O., Selkoe, D. J. (2005). Certain inhibitors of synthetic amyloid β -peptide ($A\beta$) fibrillogenesis block oligomerization of natural $A\beta$ and thereby rescue long-term potentiation. *The Journal of neuroscience*, 25(10), 2455-2462.
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain*, 107(3), 829-853
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., . . . Trojanowski, J. Q. (2012). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's and Dementia*, 8(1, Supplement), S1-S68. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.172
- Williams, V. G., Bruce, J. M., Westervelt, H. J., Davis, J. D., Grace, J., Malloy, P. F., & Tremont, G. (2007). Boston naming performance distinguishes between Lewy body and Alzheimer's dementias. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(8), 925-931. doi: S0887-6177(07)00142-4 [pii] 10.1016/j.acn.2007.06.008
- Williamson, D. J. G., Adair, J. C., Raymer, A. M., & Heilman, K. M. (1998). Object and action naming in Alzheimer's disease. *Cortex*, 34(4), 601-610
- Wittenberg, D., Possin, K., Rascovsky, K., Rankin, K., Miller, B., & Kramer, J. (2008). The Early Neuropsychological and Behavioral Characteristics of Frontotemporal Dementia. *Neuropsychology Review*, 18(1), 91-102. doi: 10.1007/s11065-008-9056-z
- Yaretsky, A., Arzi, T., & Ben-Nun, Y. (1999). Word fluency in aging and dementia: principles of relatedness in the generative naming process. *Archives of Gerontology and Geriatrics*,

29(1), 57-60. doi: 10.1016/s0167-4943(99)00023-0

Zwaan, R. A. (2014). Embodiment and language comprehension: reframing the discussion. *Trends in cognitive sciences*, 18(5), 229-234.