

48
2ij



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

DEPARTAMENTO DE PROCESOS BASICOS Y METODOLOGIA

**MEMORIA SEMANTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:
UN ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADA EN PSICOLOGIA**

P R E S E N T A

MARISOL CASTAÑEDA FRANCO

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLIS



MEXICO, D.F.

1996



FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICO ESTE TRABAJO DE TESIS

A mi padre Roberto, quien por sobre todo lo que nos ha sucedido, siempre me ha mostrado el camino para seguir adelante y me ha dado un gran ejemplo de profesionalismo.

A mi madre María Andrea porque siempre me ha enseñado que siendo constante y con tenacidad puedo alcanzar y lograr todas mis metas.

A mi hermano Roberto, ya que me ha hecho valorar lo importante que es tener un trabajo por hacer.

A mi hermana Ana porque estuvo allí para apoyarme, consolarme, acompañarme y animarme cuando lo necesité.

Ustedes son mi familia y a todos los quiero mucho. Gracias por apoyarme a terminar este ciclo en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Feggy Ostrosky-Solis por la dirección en la elaboración en este trabajo y por haber aportado tanto para mi formación como profesional.

A los sinodales Dr. Alfonso Salgado; Mtra. Fayne Esquivel; Dr. David Velázquez y Mtro. Gustavo Bacha por los comentarios a mi trabajo.

A la Ing. Martha Pérez y Miguel Angel Reyes por su excelente trabajo y asesoría técnica.

A todos mis amigos y compañeros del laboratorio por su apoyo y colaboración para realizar este trabajo. Especialmente a Ericka Contreras, Gabriela Castillo, Esther Gómez, Miguel Arellano, Elizabeth Aveleyra, César Gómez, Claudia Rigalt, Beatriz González, Alejandro Zaice, Soledad Jiménez, Lidia Gutierrez y Alejandra.

A la Dra. Luz Esther Rangel, Gabriel, Angeles y a todo el personal del Centro de Atención Diurna "Francisco Espinosa Figueroa" por darnos la oportunidad de trabajar con ustedes y por el interés que siempre han demostrado.

A Mtro. Fernando Vázquez y Lic. Enrique Avila por su asesoría y comentarios a la presente.

A la Dra. Bobes por haber aportado la primera idea.

A todas las personas que participaron en los registros, por haberme dado el gusto de conocerlos y darme la oportunidad de empezar a estudiar en el campo de la Geriatria. Este estudio se realizó gracias a ustedes.

Al grupo de los seis: Angélica, Montserrat, Rosa, Adrián y Sandy. ¡Vamos dos!, ¿quién sigue?

Finalmente, no quisiera dejar de mencionar a alguien, pero por si lo hago, agradezco de todo corazón a todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron a la elaboración de este trabajo.



TELEFONO EPIERO PER IL LUNA:
UNO DEI PIÙ
GRANDI DEL LUNA

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCION	1
-----------------	---

II. MARCO TEORICO

1 - Definición de demencia	3
1.1 Clasificación y características clínicas de las demencias	4
2.- Enfermedad de Alzheimer	6
2.1 Neuropatología	7
2.2 Bioquímica	8
2.3 Etiología	10
3.- Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer	
3.1 Memoria semántica en la Enfermedad de Alzheimer	12
3.2 Facilitación semántica en la Enfermedad de Alzheimer	13
4.- Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's)	18
4.1 El componente N400	19
4.2 N400 y Enfermedad de Alzheimer	20

III. DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

1.- Objetivos	22
2.- Hipótesis	22
3.- Sujetos	23
4.- Registro electrofisiológico	
4.1 Material	23
4.2 Procedimiento	24
4.3 Registro electroencefalográfico	24
4.4 Análisis de resultados	25

IV. RESULTADOS

1.- Datos conductuales	26
2.- PRE's en el grupo control	26
3.- PRE's en el grupo con Enfermedad de Alzheimer	27
4.- Comparación de los grupos	27
5.- Comparación por condiciones	28

V. DISCUSION	29
--------------	----

VI. CONCLUSIONES	34
------------------	----

VI. BIBLIOGRAFIA	36
------------------	----

VII. APENDICE

RESUMEN

Entre las enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC) de gran incidencia en la vejez se encuentran las demencias, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) la causa más frecuente de este síndrome. Las alteraciones en memoria semántica son uno de los primeros y más prominentes síntomas que caracterizan a esta enfermedad. Al evaluar a los pacientes con tareas de facilitación semántica se han obtenido datos controvertidos de los cuales han surgido dos posibles explicaciones respecto a la naturaleza de estas alteraciones. La primera apoya la hipótesis de que existe una deficiencia procedural para acceder a la memoria semántica. La segunda explicación apoya la hipótesis de que el almacén semántico está desorganizado. Información adicional sobre el procesamiento semántico en la EA puede obtenerse a través del registro de Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's), especialmente del componente N400, el cual se genera cuando se perciben incongruencias semánticas. Por lo cual, el objetivo del presente trabajo fue estudiar las características electrofisiológicas durante el procesamiento semántico de dibujos. Se registraron los PRE's en 10 pacientes con probable EA y 10 sujetos control ante una tarea de categorización semántica donde se utilizaron 118 parejas de figuras de objetos y animales. 50% de las parejas eran congruentes (pertenecían a un grupo supraordinado como violín-guitarra), mientras que el otro 50% de las parejas eran incongruentes (pertenecían a grupos diferentes como gato-guitarra). La tarea del sujeto consistía en categorizar los dibujos en grupos supraordinados, discriminando entre los pares congruentes y los pares incongruentes. Los PRE's en el grupo control mostraron una negatividad con mayor amplitud ante la condición incongruente entre los 300 y 600 msec (N400), con una distribución centro-parietal y mayor actividad en el hemisferio derecho. Las diferencias en el grupo con EA se encontraron en la condición incongruente en donde se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) para el componente P200 y no se generó en N400. La mayor positividad del P200 parece estar reflejando una búsqueda de los atributos específicos del estímulo, mientras que la ausencia del N400, que se debió a una prominente positividad, que parece reflejar la dificultad para acceder a la evocación y recuperación de la información. Las características electrofisiológicas obtenidas en nuestros pacientes con EA reflejan procesos de memoria que implican la recuperación de la información. Este es un proceso relacionado con la activación de hipocampo y áreas corticales de asociación localizadas en zonas frontales, temporales y parietales, en las cuales hay un mayor daño neuropatológico que en otras áreas del cerebro de pacientes con EA.

Esta tesis recibió apoyo de PAPIIT. Proyecto IN201994.

I. INTRODUCCION.

Las investigaciones demográficas actualmente indican que la población del mundo está creciendo y viviendo más tiempo y entre las enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC) de gran incidencia en la vejez se encuentran las demencias. La extraordinaria magnitud de estos cambios en los patrones demográficos indican que la Ciencia y la Medicina tendrán que lidiar con diferentes incapacidades y enfermedades que ocurren en poblaciones de adultos. Debido a esta situación, es esencial entender los mecanismos de las enfermedades de la tercera edad que permitan desarrollar y probar estrategias diagnósticas y terapéuticas que puedan mejorar la calidad de vida del anciano, sobre todo al saber que la enfermedad más prevalente, severa e incapacitante en la tercera edad es la demencia, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) la causa más frecuente de este síndrome. La EA es un desorden degenerativo progresivo de difícil diagnóstico, que se caracteriza por pérdidas graduales de diversas funciones cognitivas, siendo los trastornos de memoria las más graves, específicamente las alteraciones en memoria semántica.

Se han realizado muchos esfuerzos para establecer el diagnóstico adecuado de la demencia, sin embargo todavía existen varias dificultades para llegar a él. Una de estas dificultades es que las alteraciones de memoria son de los primeros y más prominentes síntomas que la caracterizan y ha sido difícil detectar esta patología, ya que las pérdidas de memoria que se reportan en la tercera edad son similares tanto en el envejecimiento normal como en periodos tempranos de la demencia (Selkoe, 1992).

Los estudios transversales que han investigado el rendimiento mnésico de sujetos ancianos vs adultos jóvenes, muestran a los ancianos con un rendimiento menor, sobre todo para ciertos tipos de memoria como la "memoria de trabajo" verbal y visual y la memoria a largo plazo; mientras que los estudios longitudinales han demostrado que empezando los 60-80 años de edad se sufre un decremento mnésico claro, especialmente para ciertas áreas como la velocidad de aprendizaje y de solución de problemas complejos, mientras que la capacidad para vocabulario, almacenamiento de información y comprensión permanecen estables (Fernández-Ballesteros, 1992). Estos datos ofrecen un aspecto general de las alteraciones de memoria que ocurren durante el envejecimiento normal, por lo que incrementa la dificultad para detectar la pérdida de memoria en la demencia hasta que la enfermedad está bien establecida.

Con el desarrollo científico y tecnológico de las últimas décadas, ha resurgido el interés por estudiar la relación entre las funciones mentales superiores y la organización cerebral. Entre otras técnicas, los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's), han facilitado la posibilidad de establecer correlaciones más precisas entre las alteraciones de las funciones mentales, debido a enfermedades degenerativas del SNC y ante casos de lesiones cerebrales localizadas. Por medio de los PRE's es posible estudiar la secuencia y el tiempo del procesamiento de estímulos que ocurre en el SNC, por lo

que ofrecen una posibilidad adicional de obtener más información acerca de las alteraciones semánticas que ocurren en la EA

En el presente trabajo se estudiaron las características electrofisiológicas ante el procesamiento semántico de dibujos en un grupo de pacientes con probable EA. En especial se estudió al componente N400, el cual se ha relacionado con la detección de incongruencias semánticas. Este trabajo incluye en el primer capítulo una revisión sobre la definición, características clínicas y clasificación de las demencias; el capítulo 2 trata sobre las características específicas de la EA, entre ellas, la sintomatología clínica, la neuropatología, bioquímica y etiología; a lo largo del capítulo 3 se exponen las características neuropsicológicas de la EA, específicamente las alteraciones en memoria semántica y los paradigmas de estudio con que se han investigado estas alteraciones, es decir, la facilitación semántica; el capítulo 4 trata acerca de los PRE's y su importancia como técnica de estudio y del componente N400. La parte de desarrollo de la investigación especifica los objetivos e hipótesis del estudio; las características de los sujetos que participaron, los criterios de inclusión y los datos de la evaluación neuropsicológica que se consideraron. En seguida se describe la forma en que se llevó a cabo el estudio electrofisiológico: el tipo de estímulos utilizados, cómo se registró y analizó el electroencefalograma para la posterior obtención de los PRE's y su análisis. En la parte de resultados se llevaron a cabo diferentes análisis estadísticos para observar en primer lugar el efecto de las condiciones experimentales y en segundo lugar la comparación entre grupos, especialmente al analizar por separado las condiciones experimentales. Finalmente, se presenta una discusión sobre los datos obtenidos en este estudio.

II. MARCO TEORICO.

1. DEFINICION DE DEMENCIA.

Históricamente el término "Demencia" ha sido usado en gran variedad de formas, etimológicamente significa ausencia de pensamiento; Pinel a comienzos del siglo pasado se refirió a éste como "falta de juicio". Benjamin Rush en 1812 lo introdujo a la terminología de la Neuropsiquiatría Americana y desde entonces ha sido definido y redefinido. Cada nuevo significado es un reflejo del progreso respecto al conocimiento de los tipos de desórdenes que producen el deterioro intelectual y las diferentes concepciones acerca de los criterios para identificar y diagnosticar la demencia. Richard en 1975 (citado en Krassoievitch, 1988) estableció que la demencia es un estado de deficiencia individual, adquirido e irreversible a largo plazo, de diferentes funciones superiores del SNC como aspectos operativos, memoria, lenguaje, praxias y agnosias. Tal estado de deficiencia está relacionado con lesiones cerebrales de tipo vascular, degenerativo, traumático, tóxico, infeccioso o tumoral. Se acompaña de síntomas neurológicos variables, los que en ocasiones se integran en síndromes neurológicos. Su inicio y evolución son progresivos dando lugar a una disminución de la autonomía, modificaciones de la conducta y trastornos de las relaciones con los demás, lo que finalmente conduce a una desadaptación social que genera intolerancia al medio.

De acuerdo a Cummings y Benson (1992), la demencia no es una enfermedad sino un concepto clínico que puede tener diversas etiologías. Es un síndrome adquirido de trastornos intelectuales, caracterizado por alteraciones persistentes en por lo menos tres áreas de la actividad mental como son memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, personalidad, estado emocional y cognición. Esta definición se basa en la cuantificación y cualificación de las alteraciones a través de evaluaciones neuropsicológicas. La estipulación de que la alteración intelectual debe ser adquirida, distingue a la demencia de otros síndromes de retraso mental congénito, y la persistencia se incluye como un criterio para excluir estados confusionales observados frecuentemente en alteraciones traumáticas, metabólicas y tóxicas.

Actualmente una definición ampliamente utilizada para el diagnóstico de la demencia es la que propone el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995). Esta definición sostiene que la demencia constituye un síndrome en el cual se desarrollan múltiples déficits cognoscitivos que incluyen alteraciones de memoria y por los menos una de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia o alteración en las funciones ejecutivas. Estos déficits deben ser lo suficientemente severos como para ocasionar alteraciones en el funcionamiento laboral o social y deben representar el decremento de un previo nivel de funcionamiento normal. Estas anomalías no deben ocurrir durante el curso de delirios y deben

existir evidencias de una etiología orgánica, o evidencia de que el desorden no se puede atribuir a desórdenes mentales "no orgánicos" como depresión.

1.1 CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS DEMENCIAS.

Los tipos de demencias que existen se caracterizan por desarrollar múltiples déficits cognoscitivos debido a la alteración de diferentes estructuras del SNC lo que produce patrones identificables de déficits neuropsicológicos. En base a esto, se han señalado dos patrones básicos de alteración neuropsicológica que han clasificado a las demencias en corticales y subcorticales de acuerdo a su mayor involucramiento neuroanatómico. Podría suponerse que el utilizar esta clasificación de las demencias es la más conveniente, sin embargo, distinguir las demencias simplemente en corticales y subcorticales puede arrojar confusiones ya que las demencias subcorticales progresivamente presentan alteraciones corticales y éstas últimas presentan signos y/o síntomas subcorticales a un mismo tiempo, lo que podría confundir la información obtenida de la examinación neuropsicológica. En la Tabla 1 se presenta la clasificación de las demencias según su etiología.

Dentro de las demencias corticales se incluyen a la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Pick (EP), ambas se caracterizan por presentar atrofia cortical.

En las demencias subcorticales se incluyen: los desórdenes extrapiramidales como la Enfermedad de Parkinson, en la cual se afectan los núcleos pigmentados del tallo cerebral y hay una pérdida de neuronas de la sustancia negra. Otro síndrome extrapiramidal es la Enfermedad de Huntington, ésta es una enfermedad autosómica dominante en la cual se observa una reducción prominente de la cabeza del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, además se desarrolla de una leve a moderada atrofia cerebral que afecta principalmente las regiones frontales y parietales.

Las características clínicas de las demencias subcorticales abarcan el entumecimiento del estado mental, disminución de las funciones cognoscitivas y alteraciones motoras como son los movimientos lentos o coreo-atetósicos y además se observa temblor y distonía. La característica final de las demencias subcorticales es una alteración del estado de ánimo siendo la depresión, manía y apatía los desórdenes psiquiátricos mayormente reportados (Ardila y Ostrosky, 1991).

Existe además una categoría mezclada que involucra tanto estructuras corticales como subcorticales en la que se incluyen algunas formas de demencia multi-infarto e infecciones por virus lentos como la Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt. Esta última, es una enfermedad causada por agentes transmisibles conocidos como "virus lentos", y se caracteriza por presentar mioclonías de baja frecuencia y cambios periódicos del electroencefalograma (EEG), los cuales revelan actividad difusa de ondas lentas (Cuevas y Madrazo, 1994).

También existen algunos síndromes demenciales misceláneos como los postraumáticos, postanóxicos y neoplásticos, los cuales se refieren al desarrollo de características demenciales debido a lesiones estructurales como tumores cerebrales, hematomas subdurales y consecuencias de traumas cerebrales, en las cuales el grado y tipo de alteraciones cognoscitivas y conductuales dependen del sitio y extensión de la lesión cerebral. Además se han identificado otros tipos de demencia que se manifiestan por ciertas condiciones médicas en las que se incluyen condiciones endócrinas deficientes como el hipotiroidismo, la hipercalcemia e hipoglicemia; condiciones nutricionales como las deficiencias en tiamina y vitamina B12; condiciones infecciosas como la neurosífilis; y alteraciones relacionadas con los efectos persistentes del uso de una sustancia tóxica. Estos síndromes demenciales misceláneos tienen la ventaja de ser demencias tratables y curables, las cuales con un pertinente tratamiento médico o quirúrgico pueden reflejar mejoras en los síntomas observados (Cummings y Benson, 1992). En la Tabla 2 se resumen las características clínicas de las demencias corticales y subcorticales.

2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA).

En 1907 Alois Alzheimer describió la enfermedad que después llevaría su nombre. En un asilo en Frankfurt, observó a una mujer de 51 años que manifestaba delirios de persecución, alteraciones de memoria y desorientación. Sus anomalías de lenguaje incluían alteraciones en denominación, mientras que su marcha, coordinación y reflejos no se afectaron. Gradualmente se deterioró y murió después de cuatro años y medio de hospitalización. En la autopsia, el cerebro de esta señora mostraba una gran atrofia. El estudio microscópico reveló pérdida de células corticales, cambios degenerativos neurofibrilares involucrando muchas neuronas y numerosas placas neuríticas en la corteza. En ese entonces se pensó que ésta era una enfermedad rara y que se presentaba en personas menores de 65 años de edad. Actualmente la conocemos como Enfermedad de Alzheimer y es la causa de demencia más común en la vida adulta. Esta enfermedad constituye el 60% de todas las demencias y aproximadamente el 13% de los individuos mayores de 65 años la presenta (Ostrosky, 1994).

La edad de aparición de la EA puede indicarse por uno de los siguientes subtipos:

- a) con aparición temprana si la demencia aparece a los 65 años o menos. En este caso se utiliza el término Enfermedad de Alzheimer para designar el cuadro de deterioro intelectual patológicamente acelerado que puede aparecer aún desde la cuarta década de la vida.
- b) con aparición tardía si la demencia se presenta después de los 65 años. Al deterioro cognoscitivo progresivo que durante varias décadas de la vida llega a conformar un cuadro demencial se le denomina Demencia de Tipo Alzheimer (DTA).

La EA se manifiesta como una gradual pérdida de memoria, seguida por un deterioro progresivo de pensamiento, juicio, lenguaje, percepción viso-espacial, estado de ánimo y conducta. Comúnmente se describen tres fases en el desarrollo de la enfermedad. La primera etapa denominada "*amnésica*", se caracteriza porque en los primeros dos o tres años se presenta una pérdida progresiva de memoria, desorientación espacial e ineficiencia en las actividades de la vida diaria, también se pueden observar frecuentes alteraciones en el estado de ánimo, agitación e hiperactividad, apatía, depresión y perplejidad. La segunda etapa o "*fase confusional*", está marcada por un rápido deterioro progresivo de las funciones intelectuales apareciendo síntomas focales tales como apraxia, afasia, agnosia y acalculia, el mayor déficit se observa en la memoria para hechos recientes y en la memoria de evocación. También son frecuentes las alteraciones en la postura y en la marcha. Algunos síntomas psicóticos como alucinaciones o delirios pueden comenzar a esbozarse, aún cuando éstos son más característicos del estado final. En la tercera fase o "*etapa demencial*", se observa un claro deterioro en toda la conducta intelectual y motora, incluso se presenta incontinencia urinaria y fecal y algunos otros signos y síntomas neurológicos severos como rigidez, hemiparesia y reflejos patológicos. La supervivencia total después de iniciada la enfermedad puede variar entre 5 y 10 años y la muerte

generalmente es por neumonía o por infección urinaria (Ardila y Ostrosky, 1991; Ostrosky, 1994). En la Tabla 3 se presentan los principales hallazgos clínicos en las tres fases de la EA.

2.1 NEUROPATOLOGIA.

Macroscópicamente la neuropatología de esta enfermedad se caracteriza por una gran atrofia cortical difusa con estrechamiento de las circunvoluciones y ensanchamiento de los surcos. Esta atrofia es más pronunciada en las regiones temporo-parietales y frontales respetando la corteza occipital y las áreas primarias motoras y somatosensoriales. Microscópicamente se caracteriza por varios tipos de cambios como son las placas argirofílicas (PA), las marañas neurofibrilares (MNF), las placas seniles (PS) y la degeneración neurofibrilar (DNF) (Pearson, Esiri y Homs, 1985).

Las placas argirofílicas (PA) son estructuras esféricas de hasta 200 micrómetros de diámetro, constituidas por neuritas con cambios patológicos que afectan la arquitectura esquelética de la célula. Se encuentran en mayor número en la neocorteza e hipocampo. Estas placas se presentan en tres estadios de acuerdo con su morfología: en un estadio temprano, las placas aparecen como un trazo delgado de filamentos neuronales discretamente engrosados; en la etapa de maduración, las neuritas se vuelven más gruesas y en el centro de la placa se observan depósitos de material amiloide; finalmente, en su estadio terminal la placa es reemplazada por amiloide. En el inicio de la enfermedad las PA son escasas pero van aumentando progresivamente de manera muy característica (Perry, 1986).

Las marañas neurofibrilares (MNF) representan una acumulación filamentosa anormal en el citoplasma de las neuronas con gran concentración de proteínas TAU, que son la unidad de que se componen los microtúbulos del citoesqueleto neuronal. Las MNF se encuentran especialmente en la neocorteza e hipocampo. En la neocorteza son más numerosas en los lóbulos frontal, parietales y temporales. También se encuentran, si bien en menor número, en el Núcleo Basal de Meynert (NBM) y en los núcleos del tallo cerebral. La proteína TAU está anormalmente fosforilada, lo que promueve la formación de filamentos que se modifican para formar una proteína insoluble. Cuando ocurren estos procesos hay anomalías en el transporte intracelular, en la geometría celular y en la viabilidad neuronal (Teixeira, 1994).

Las placas seniles (PS) son estructuras ovoides o redondas que característicamente tienen tres componentes: 1) neuritas, 2) componentes gliales, 3) un centro o núcleo amiloide. La presencia de estos diferentes componentes se ha utilizado para subclasificar las PS según su desarrollo y evolución. La placa "inmadura o primitiva" está compuesta en su mayor parte de neuritas distróficas y componentes gliales con un poco de núcleo amiloide. Cuando madura más, en la placa "clásica" se distingue un centro amiloide rodeado por un borde de neuritas distróficas y entre el centro amiloide y

las neuritas se encuentran fibras y cuerpos gliales. Las placas en una fase más avanzada de evolución, y quizás final, desarrollan un centro amiloide muy prominente con un escaso borde de neuritas (Teixeira, 1994).

Otras anomalías histológicas que se han detectado en la DTA son la degeneración granulovacuolar y los cuerpos de Hirano. La degeneración granulovacuolar ocurre principalmente en las neuronas piramidales del hipocampo. Se reconocen morfológicamente como zonas citoplasmáticas redondas con un centro teñido, estas estructuras pueden co-existir con neuronas que muestran marañas neurofibrilares. Los cuerpos de Hirano son anomalías extracelulares que se encuentran predominantemente en la capa piramidal del hipocampo. La naturaleza precisa de estas dos anomalías se desconoce, aunque los cuerpos de Hirano se han relacionado con la acumulación anormal de RNA.

También ocurren cambios en varios núcleos subcorticales que inervan la corteza cerebral. Estos núcleos se subdividen convenientemente en base al contenido neurotransmisor que contienen: las neuronas de Meynert son predominantemente colinérgicas; el Rafé es serotoninérgico; el Locus Coeruleus es noradrenérgico; y el subgrupo A10 de la sustancia negra es dopaminérgica. Además de la pérdida neuronal y la formación de marañas y ocasionalmente placas, se ha distinguido predominantemente que ocurre la degeneración granulovacuolar en estos núcleos subcorticales (Perry, 1986).

Además de los cambios en el citoesqueleto de las neuronas, ocurre una forma especial de degeneración de vasos sanguíneos cerebrales, denominada angiopatía congofílica (Ostrosky, 1994). Esta degeneración afecta las arteriolas de manera segmental, pero el segmento comprometido muestra cambios en toda su circunferencia. La pared vascular se reemplaza con material congofílico, que respeta solamente el revestimiento endotelial. Tales cambios disminuyen la resistencia de la pared vascular y son la causa de hemorragias cerebrales únicas o múltiples que se pueden extender hacia el espacio subaracnoideo y la sustancia blanca subcortical.

2.2 BIOQUIMICA.

Además de las alteraciones neuropatológicas en la EA, se han reportado deficiencias en neurotransmisores específicos. Los estudios realizados han demostrado que existe una alteración preferencial del sistema colinérgico porque se ha encontrado una disminución significativa de enzimas colinérgicas y una alteración de neuronas colinérgicas presinápticas en el hipocampo, la región temporal media y en zonas parietales y frontales (Krassoievitch, 1988).

A través del estudio de mapeo neuroquímico se ha señalado que la principal proyección colinérgica a la corteza cerebral se deriva del Núcleo Basal de Meynert (NBM) que se localiza en la base del cerebro. En la DTA este núcleo sufre una disminución importante de su población neuronal

de aproximadamente 70%, lo que afecta la actividad de la acetilcolina. También se ha señalado que la actividad de la colina-acetil-transferasa (CAT) está disminuida. Esta enzima es la encargada de transformar la colina en acetilcolina, con la participación de la acetil-coenzima A. Esta disminución de la actividad de la CAT es significativa en todas las regiones cerebrales, aunque en algunas zonas corticales y en el hipocampo, esta disminución es del orden de 40 a 90%, existe una correlación significativa entre la disminución de la actividad de la CAT y el número de placas seniles en la neocorteza tanto en ancianos normales como en pacientes dementes.

Otra enzima estudiada ha sido la acetil colinesterasa (AChE), encargada de desdoblar la acetilcolina en acetato y colina, reintegrándose ésta en el ciclo de la acetilcolina. La actividad de la AChE también está disminuida en la EA y esta disminución tiene una correlación significativa con la aparición de marañas neurofibrilares en el hipocampo (McGeer, McGeer, Suzuki, Dolman y Nagai, 1984). Además de las alteraciones de las enzimas colinérgicas también se ha reportado una reducción en la concentración de ácido gamma aminobutírico (GABA), somatostatina, noradrenalina, serotonina y sustancia P con una distribución topográfica similar a la que se encuentra en las anomalías colinérgicas.

La implicación del sistema GABA-érgico en la DTA ha sido motivo de controversia sobre todo al considerar que la enzima que sintetiza el GABA, es decir la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) es sensible a los cambios post mortem, de tal manera que la disminución de la GAD descrita en los tejidos de necropsia se ha interpretado con mucha cautela, además de que también se ha reportado su disminución en otras enfermedades mentales. Sin embargo, también se ha reportado la disminución de la sensibilidad en los receptores GABAérgicos. Reisine y Yanaiura (1978) señalaron que las células GABAérgicas del núcleo caudado y de la corteza frontal podrían degenerar como consecuencia de una alteración importante del sistema colinérgico. También hay una pérdida de las terminaciones nerviosas de las células piramidales liberadoras de glutamato/aspartato en la corteza temporal, debida probablemente a una degeneración de las fibras asociativas cortico-corticales.

Hay evidencias que parecen indicar que el sistema peptidérgico también está alterado en la DTA (Emson y Lindvall, 1986; Mountjoy, 1986). También se ha observado la disminución de somatostatina en la corteza cerebral, el hipocampo y el líquido cefalo-raquídeo (LCR). La somatostatina se ha identificado en algunas marañas neurofibrilares de la corteza cerebral y en las placas seniles se han observado conglomerados anormales formados por terminales de neuronas somatostatinérgicas, además hay una disminución significativa de los receptores de somatostatina.

2.3 ETIOLOGIA.

La causa por la cual se producen los procesos degenerativos en la DTA se desconocen, pero para tratar de explicarla se han postulado varias hipótesis: intoxicación por aluminio, infección viral, alteraciones cromosómicas y déficits en la formación de filamentos.

- Intoxicación por aluminio: se ha encontrado un aumento en la concentración de aluminio en los cerebros de pacientes con EA, principalmente en las neuronas que desarrollan marañas neurofibrilares. Sin embargo, esta asociación puede ser secundaria a una mayor afinidad por el aluminio de las neuronas dañadas. Cuando se induce experimentalmente la formación de cambios neurofibrilares con la administración de aluminio, estos cambios son diferentes de los que se observan en la EA, y en lugar de presentarse en la corteza se distribuyen en el tallo cerebral y en la médula espinal (Wurtman, 1985).

- Infección viral: se ha propuesto una etiología viral para explicar la EA pero hasta ahora no ha sido posible transmitirla al inocular experimentalmente a animales con tejido de cerebro de pacientes afectados. Los animales inyectados con material cerebral de dos casos de EA familiar, desarrollaron una encefalopatía espongiiforme similar a la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, pero otros animales inoculados con el mismo tejido no mostraron deterioro neurológico alguno. La etiología viral está lejos de ser probada pero permanece como una posibilidad no confirmada. La demostración de la transmisibilidad de dos demencias (la Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt y el Kuru) y la presencia de ovillos neurofibrilares en enfermedades cerebrales de etiología vírica probada (rabia o el parkinsonismo postencefálico) apoyan la hipótesis de que la EA pueda estar relacionada con infecciones de virus convencionales o no convencionales (Fernández, 1992).

- Alteraciones cromosómicas: Heston, Mastri, Anderson y White (1981) examinaron a 125 pacientes con diagnóstico de EA confirmado por autopsia y encontraron que en 51 pacientes existían antecedentes familiares. Este dato ha sido confirmado por otros autores y en términos generales se considera que el 60% de los casos de EA son esporádicos y en el 40% restante existen antecedentes familiares, a este subgrupo de pacientes se les ha denominado Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF). En relación con la EAF, las investigaciones genéticas han tratado de identificar el sitio de localización de los genes responsables de este trastorno, estos estudios han revelado que existe una heterogeneidad genética. Los primeros intentos se centraron en el cromosoma 21, en el cual se encuentra el gene que codifica al precursor de la proteína Beta-amiloide, este gen se encontró alterado en 4 familias con EAF. Además del cromosoma 21, se han identificado ligamentos con marcadores en el cromosoma 19 y recientemente en el cromosoma 1; en un grupo de familias mexicanas con EAF se ha identificado otro gene en el cromosoma 14 (Alonso, 1994).

- Deficiencias en la formación de filamentos: en vista de que la EA se caracteriza por la acumulación anormal de proteínas, se ha sugerido que existen proteínas amiloidogénicas en la sangre circulante de

los pacientes con EA. Estas proteínas podrían ser convertidas por alguna enzima en amiloide, la cual se acumularía en los vasos cerebrales. El daño causado a los vasos permitiría el paso de otras proteínas al parénquima cerebral produciendo un daño directo a las neuronas, lo que tendría como consecuencia la formación de ovillos neurofibrilares y secundariamente la formación de placas neuríticas (Wurtman, 1985).

A pesar de las numerosas investigaciones que se han realizado referentes a la etiología de la EA, se pueden proporcionar pocas recomendaciones para evitarla y aunque se han descrito alteraciones metabólicas y/o bioquímicas en los pacientes con la EA, la terapéutica medicamentosa aún no puede ofrecer fármacos que la reviertan, retarden, o al menos mejoren la sintomatología de los pacientes.

3. NEUROPSICOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

3.1 MEMORIA SEMANTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La memoria implica una función biológica que permite el registro, la retención o almacenamiento de la información y la recuperación o evocación de información previamente almacenada. Los estudios de la memoria tienen como objetivo principal indagar sobre su función, naturaleza, estructura y sus mecanismos de trabajo. Actualmente, uno de los principales retos que enfrenta el estudio de la memoria es conocer cómo trabaja. Para responder a ésta interrogante, en primer lugar se ha tratado de definir la arquitectura de la memoria. Resultado de esto han sido los modelos de memoria planteados por diversos autores como Broadbent (1958), Murdock (1967), Waugh y Norman (1965), Atkinson y Shiffrin (1968), Craik y Lockhart (1972), Tulving (1984), Graf y Schacter (1985), entre otros. En estos modelos se ha dividido a la memoria en distintas fases de procesamiento o "almacenes", los cuales difieren en la naturaleza de información que almacenan, la forma de representar ésta información y en los tipos de operaciones mentales que se llevan a cabo dentro de cada sistema de memoria. Tulving (1984, 1987) propuso un esquema de clasificación de acuerdo a la cual la memoria consiste en tres grandes sistemas: procedural, semántica y episódica. La memoria procedural permite al organismo, el retener las conexiones que aprende entre estímulos y respuestas para responder adaptativamente al ambiente. La memoria semántica consiste en un conjunto organizado de conocimientos que incluye palabras, conceptos, significados, asociaciones y las reglas para manipular estos símbolos y conceptos. Esta información se organiza conceptualmente sin hacer referencia al tiempo y contexto en que fue adquirida. La memoria episódica proporciona la capacidad adicional de adquirir y retener el conocimiento de experiencias o eventos únicos y personales así como sus relaciones en el tiempo.

En base a esta clasificación de la memoria, muchos estudios señalan que hay alteraciones (aunque en diferentes grados) en la memoria episódica tanto en la EA como en el envejecimiento normal; pero es la memoria semántica la que está severamente alterada en la EA y se afecta poco en el envejecimiento normal (Nebes, 1989).

Las deficiencias de los pacientes con EA en tareas que evalúan la memoria semántica incluyen problemas para encontrar las palabras adecuadas durante el discurso espontáneo, errores en la denominación y en el conocimiento de atributos, asociaciones y categorías de los conceptos, también se han obtenido datos controvertidos en tareas que evalúan la facilitación semántica. En la Tabla 4 se resumen algunos estudios que han evaluado la memoria semántica en la EA.

Los resultados de estos estudios señalan que las deficiencias semánticas ocurren cuando los pacientes tienen que generar o evocar la información espontáneamente. Si la tarea requiere que los pacientes realicen una búsqueda sistemática de conceptos, muestran una deficiencia muy grande

Esto pareciera indicar que disminuye la habilidad para realizar una búsqueda intencional en el léxico. Por otro lado, si se les facilita la tarea con pistas que ayuden en la búsqueda de información, su ejecución mejora, lo que parece indicar que la organización de la información está intacta.

Otro hallazgo importante, es que los pacientes pueden agrupar los conceptos por categorías pero no pueden agruparlos según las características físicas o sus funciones. Si se les muestra el dibujo de una "sierra", pueden responder que es una herramienta pero tienen problemas para decidir si es de metal o si se utiliza para cortar. Los pacientes tienden a producir numerosas categorías supraordinadas (ej. verduras, frutas, animales) y pocos ejemplares específicos de estas categorías (ej. lechuga, manzana, gato). Esta evidencia señala que los pacientes *no* retienen la información semántica general sobre un concepto pero progresivamente van perdiendo el conocimiento de los otros semánticos específicos que le dan significado al mismo. La pérdida de esta información podría ser la responsable de los problemas que tienen los pacientes en las tareas semánticas (Martin y Fedio, 1983; Warrington, 1975).

Han surgido dos posibles explicaciones respecto a la naturaleza de las alteraciones semánticas en la DTA. La primera apoya la hipótesis de que existe una deficiencia procedural que refleja la incapacidad para acceder o recuperar los contenidos de la memoria semántica. La segunda explicación apoya la hipótesis de que el almacén semántico está desorganizado (Chenery, 1996).

3.1 FACILITACION SEMANTICA EN LA EA.

Una forma de indagar las deficiencias de acceso vs. las deficiencias de organización del almacén semántico ha sido a través de la facilitación semántica (semantic priming). Con esta metodología es posible estudiar el efecto que un contexto facilitador (prime) ejerce sobre el procesamiento de un estímulo, ya que el contexto semántico influye en la búsqueda y acceso lexical así como en la interpretación del estímulo.

Las tareas de facilitación se basan en el modelo de redes semánticas (Collins y Loftus, 1975). En este modelo los conceptos están representados por nodos interconectados entre sí por medio de relaciones semánticas tales como la pertenencia a una categoría común (ej. cuchillo-cuchara), relaciones funcionales (ej. cuchillo-cortar) y propiedades de los conceptos (ej. cuchillo-filoso). Cuando se presenta un concepto su nodo en la red semántica se activa y ésta activación se expande automáticamente hacia otros nodos relacionados. De esta manera el tiempo que tarda un sujeto para procesar un estímulo puede disminuir ya que hay un fácil acceso al concepto.

En la facilitación se mide el tiempo que tarda un sujeto para procesar un estímulo bajo dos condiciones: en una el contexto está semánticamente relacionado a un estímulo posterior, el cual será procesado según lo requiera la tarea; mientras que en la otra condición, el contexto no tiene relación

semántica con el estímulo. Así, la palabra "DOCTOR" se procesará más rápido si está antecedida por un contexto relacionado como "ENFERMERA" y tomará más tiempo procesarla si está antecedida por un contexto no relacionado como "ZAPATO".

Para estudiar la facilitación, se toman en cuenta dos aspectos importantes: el mecanismo de facilitación y el tipo de paradigma utilizado.

Existen dos mecanismos de facilitación (Neely, 1977). El primero de ellos es la Expansión Automática de Activación (ASA). Este mecanismo opera automáticamente y no necesita de procesos atencionales, es de acción rápida y no afecta la recuperación o evocación de la información almacenada en nodos no relacionados. La ASA se ha estudiado en tareas de facilitación que utilizan un intervalo de tiempo muy corto entre el contexto y el estímulo. Este intervalo de tiempo se denomina SOA y en este caso es menor de 500 ms. Todas estas características de la ASA evitan que el sujeto utilice el contexto como un auxiliar para dirigir el acceso lexical.

El segundo mecanismo es la Facilitación Basada en Expectativas (FBE), inducida por atención. Este es un mecanismo intencional que depende de estrategias atencionales, es de acción lenta, necesita de intención y dirección conciente e inhibe la evocación de la información en nodos no relacionados con el contexto. La facilitación basada en expectativas fomenta el procesamiento del contexto como si fuera un predictor semántico y se utiliza en tareas con SOA's largos mayores de 500 ms.

Respecto al tipo de paradigma se han trabajado dos tipos: la facilitación semántica propiamente dicha y la facilitación asociativa-lexical. La primera ocurre cuando se presentan pares de palabras como MOUSE-HORSE (ratón-caballo) que comparten una relación semántica (cada uno es un ejemplar de alta frecuencia de la misma categoría), pero no se relacionan asociativamente (ya que la primera palabra nunca genera a la segunda como un asociado). La facilitación asociativa-lexical ocurre cuando se presentan pares de palabras como QUEEN-BEE (reina-abeja) donde las palabras no se relacionan semánticamente pero comparten un alto valor asociativo. Es importante distinguir con qué tipo de paradigma se trabaja en la facilitación ya que ambos representan diferentes niveles de organización en la red semántica. En el modelo de memoria de Collins y Loftus (1975) además del nivel semántico, hay otro llamado nivel lexical. Mientras que los nodos en el nivel semántico se organizan de acuerdo a la semejanza o relación semántica, los nodos en el nivel lexical se organizan de acuerdo a la semejanza ortográfica y acústica. Los nombres de los conceptos se almacenan en una red o diccionario lexical que se organiza de acuerdo a la similitud fonética y ortográfica. Los enlaces entre cada nodo en la red lexical son las propiedades fonéticas de las palabras. Cada nodo en la red lexical está conectado a otros nodos en la red lexical y a nodos en la red semántica, de manera que se puede procesar la información a nivel semántico y a nivel lexical.

Los resultados de los estudios de facilitación realizados en los pacientes con DTA son controvertidos: unos reportan que los pacientes sí muestran efectos de facilitación semántica (Hartman, 1991; Nebes, Martin y Horn, 1984; Ober, Shenaut, Jagust y Stillman, 1991), otros no

muestran facilitación (Huff, 1988, Ober y Shenaut, 1988, Salmon, 1988), unos reportan que hay efectos excesivos de facilitación o "hyperpriming" (Balota y Duchek, 1994; Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989; Nebes, Brady y Jackson, 1989), algunos otros reportan una mezcla de facilitación intacta y no facilitación (Albert y Milberg, 1989) y otros muestran una disociación entre un efecto de facilitación a nivel asociativo y un efecto de facilitación semántica alterado (Glosser y Friedman, 1991).

Nebes, Martin y Horn (1984) estudiaron el efecto de facilitación a través de una tarea de denominación en 20 pacientes con EA leve y 20 sujetos control. El análisis de resultados indicó que ambos grupos mostraron el efecto de facilitación, es decir se beneficiaron de la información que les ofrecía el contexto para procesar el estímulo.

Resultados similares se encontraron en un estudio de Ober, Shenaut, Jagust y Stillman (1991) quienes utilizaron varios tipos de relaciones semánticas con categorías supraordinadas y subordinadas. En sus resultados observaron que si se generó el efecto de facilitación, aunque se obtuvieron tiempos de reacción (TR) más largos que los normales.

Finalmente, Chertkow, Bub y Seidenberg (1989) también reportaron la presencia del efecto de facilitación en la DTA y TR más largos en los pacientes que en los normales. Además reportaron un incremento en el efecto de facilitación, al cual denominaron "hyperpriming". Estos autores ofrecieron tres posibles explicaciones para sus resultados. Primero que los TR largos producían ligeros incrementos en la facilitación, segundo que el efecto de facilitación se expande a un gran vocabulario de nodos, lo que disminuye su umbral de activación y produce el incremento en la facilitación y la tercera explicación, que más bien se relaciona con los largos TR, y sugiere que si se realiza una revisión post-lexical de las relaciones semánticas aumenta el tiempo de procesamiento, de esta manera, parecería ser que los pacientes consultaron a la memoria semántica para revisar antes de tomar una decisión.

Los trabajos anteriores reportan un efecto intacto de facilitación, el cual es más lento en los pacientes con EA que en normales. Los tres trabajos descritos coinciden en el estudio de la ASA, pues utilizaron SOA's menores de 500 ms. De ellos se puede concluir, con ciertas reservas, que el acceso y organización de la memoria semántica se conservan en esta demencia y que los procesos de automaticidad y rapidez de procesamiento que subyacen a la ASA, están intactos. Sin embargo, las reservas hacia estas conclusiones recaen primero en el tipo de paradigma utilizado. Nebes, Martin y Horn (1984) utilizaron pares de palabras fuertemente asociadas por lo que estudiaron la red a nivel lexical, y aunque se concluya que el acceso y organización en la red asociativa-lexical es adecuada, no implica esto que la organización semántica-conceptual se conserva en la EA. Además, la presencia del hyperpriming (Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989) que implica un mayor efecto de facilitación en la EA que el observado en normales pero a costo de largos TR, revela una parcial alteración en la memoria semántica.

En otros estudios se ha observado que los pacientes con EA muestran grandes deficiencias en tareas que involucran la facilitación basada en expectativas.

Salmon, Shimamura, Butters y Smith (1988) evaluaron 9 sujetos con DTA a través de una tarea de libre asociación, en la cual utilizaron relaciones (categorizaciones y relaciones funcionales) con SOA's mayores de 500 ms. Los pacientes no mostraron el efecto de facilitación y fueron poco eficientes para establecer las asociaciones adecuadas. Debido a la ausencia del efecto de facilitación, los autores concluyeron que hubo una ruptura en la estructura de la memoria semántica la cual influyó para que no se activaran adecuadamente los nodos en la red semántica.

Otro estudio en el cual no se observó el efecto de facilitación lo realizaron Huff, Mahlmann y Greenberg (1988). En su investigación compararon un grupo de 8 pacientes con DTA y 5 pacientes con infartos focales (en fase anómica), a través de una tarea de libre asociación antes y después de una tarea de juicio semántico. La media de respuestas fué significativamente más grande en el grupo de infartos múltiples en el grupo DTA y en éste último no hubo efecto de facilitación. Los autores concluyeron que hay una pérdida de las relaciones semánticas, por lo tanto la información no es accesible para recuperarse.

De acuerdo a las conclusiones de Salmon, Shimamura, Butters y Smith (1988) así como Huff, Mahlmann y Greenberg (1988), la alteración de los procesos que subyacen a la facilitación basada en expectativas como son la intencionalidad y el uso de estrategias que guían la atención para utilizar un contexto como auxiliar para procesar el estímulo, reflejan la desorganización y disfuncionalidad de la memoria semántica.

Finalmente, hay un estudio que reporta una mezcla de presencia y ausencia del efecto de facilitación. Albert y Milberg (1989) también utilizaron SOA's mayores de 500 ms en una tarea de decisión lexical. Los resultados de su estudio mostraron que los sujetos normales si presentaron el efecto de facilitación, mientras que para los DTA hubo diferencias entre la condición relacionada y no relacionada. Después de analizar con más detalle el patrón de respuestas de los pacientes, observaron que 6 de ellos si mostraron el efecto de facilitación y TR más cortos para la condición relacionada. Los otros 4 pacientes mostraron un patrón inverso: TR más cortos para la condición no relacionada en comparación con la relacionada y no hubo efecto de facilitación. La correlación con los puntajes de severidad de demencia mostraron que estos 4 pacientes estaban más dañados que los otros. En este estudio resulta interesante el aporte de datos contrarios en los pacientes: quienes si producían el efecto de facilitación fueron muy lentos, mientras que quienes no producían el efecto de facilitación fueron más rápidos. Los datos de Albert y Milberg (1989) sugieren que en la DTA todavía hay sensibilidad hacia las relaciones semánticas por lo que la red está intacta, pero más bien se refleja un problema para acceder a esta información por los largos TR.

Resumiendo, hay evidencias que señalan que la facilitación automática asociativa-lexical (ASA) se conserva en los pacientes DTA aunque requieren más tiempo para el procesamiento del estímulo.

Mientras que los estudios que han evaluado la facilitación basada en expectativas inducida por atención han demostrado, sin lugar a dudas, que los pacientes no muestran el efecto de facilitación, requieren de mayor tiempo para procesar el estímulo, o bien, en algunos casos reflejan mayor facilidad para procesar conceptos relacionados y en otros casos reflejan mayor facilidad para procesar conceptos no relacionados. Las deficiencias y alteraciones en la facilitación basada en expectativas se podrían deber a que requieren de un mayor esfuerzo para realizar la búsqueda intencional de información en el almacén semántico.

Ahora bien, la evidencia de las alteraciones en la memoria semántica en la DTA se basa en medidas conductuales. Debido a que la respuesta conductual ocurre después de un largo periodo de que es presentado el estímulo, se desconoce en qué momento dentro del curso del procesamiento ocurre la alteración. Esta alteración bien puede reflejarse en a) el acceso a los conceptos, b) la organización estructural del sistema semántico y/o c) en la organización y ejecución de la respuesta.

En los últimos años se ha demostrado de un modo convincente que los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's) constituyen un medio no invasivo de gran valor para evaluar la función neural del Sistema Nervioso vinculada con procesos vegetativos, de conciencia y cognoscitivos. Un componente de los PRE's que ha sido estudiado y relacionado con el procesamiento semántico es el N400. Puesto que el N400 ocurre antes de la respuesta conductual, su estudio podría aportar información para observar y estudiar la actividad relacionada al procesamiento semántico que ocurre antes y después de la respuesta y así aportar más información sobre las alteraciones en memoria semántica reportadas en la DTA.

4. POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS.

El avance de las técnicas de computación ha permitido el desarrollo de técnicas neurofisiológicas como la de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's) las cuales ofrecen la oportunidad de entender lo que pasa en el cerebro durante la activación de diferentes sistemas funcionales. Por medio de los PRE's se puede estudiar la secuencia y el tiempo en que ocurren los eventos neuronales durante la activación de actividades cognitivas específicas.

Los PRE's son fluctuaciones de voltaje transitorias generadas en el cerebro, que se relacionan con eventos sensoriales, motores y cognitivos. Representan la suma de los campos eléctricos de un gran número de neuronas que disparan en sincronía y se obtienen promediando segmentos de tiempo del electroencefalograma (EEG) relacionados con la presentación de un estímulo. Estos potenciales consisten en una secuencia de ondas con distintas polaridades que varían en el tiempo (latencia) de ocurrencia y en la amplitud. La morfología de las ondas varía de acuerdo con la modalidad sensorial con que se estimule, el tipo de estímulo presentado y con la demanda de procesamiento cognitivo requerida.

Los componentes de los PRE's se clasifican como exógenos y endógenos. Los componentes exógenos o de latencia corta, aparecen dentro de los primeros milisegundos del comienzo del estímulo. Sus características (amplitud y latencia) están definidas por las características físicas del estímulo a las cuales son sumamente sensibles y se presume que reflejan el ascenso de la información del estímulo a lo largo de las vías sensoriales. Los componentes de latencia larga o endógenos se han asociado con los procesos cognitivos y varían de acuerdo con el estado de ánimo del sujeto y con las demandas requeridas durante la tarea. Estos componentes permiten detectar cualitativamente la manera en que la gente utiliza diferentes fuentes de información en el procesamiento cognitivo ya que son índices del tiempo y organización de los procesos cerebrales humanos (Ostrosky, 1987).

En los últimos años se ha intentado relacionar los PRE's y el procesamiento de la información en el cerebro y se han identificado diferentes componentes correlacionados con variables psicológicas complejas como la atención selectiva (N100), discriminación activa de características del estímulo (P200), detección de estímulos (P300), la intencionalidad de realizar un movimiento motor (MP), y expectación (CNV). Últimamente se han relacionado otros componentes endógenos con diferentes aspectos del procesamiento lingüístico como la semántica a través de la onda denominada N400 (Kutas y Hillyard, 1980, 1984) y el componente P600 que se ha relacionado con el procesamiento sintáctico del lenguaje (Neville, Nicol, Brass, Forster y Garret, 1991; Osterhout y Holcomb, 1992; Ostrosky, Rigalt, Pérez y Marcos, 1994).

Los PRE's constituyen indicadores objetivos de los procesos cognitivos y sensoriales que miden la conducta observable. Sin embargo, aún es necesario ahondar en el conocimiento sobre diversos aspectos neurofisiológicos de los procesos cognitivos complejos, por ejemplo, es

necesario delinear en forma precisa y objetiva la estructura de los componentes de los PRE's. identificar cuáles son los generadores neurales y/o bioquímicos de las diferentes ondas cerebrales y cuáles son los procesos psicológicos con los cuales se relacionan

4.1 EL COMPONENTE N400.

En N400 fué descrito por Kutas y Hillyard (1980,1984) como un componente de potencial con forma de deflexión negativa cuya máxima amplitud se observa alrededor de los 400 ms post-estimulo. con una distribución principalmente en zonas centro-parietales con tendencia al hemisferio derecho. Este componente fué generado ante desviaciones o anomalías semánticas en la palabra final de oraciones presentadas visualmente (ej. Tomé un café con leche y JAMON). pero no se observó cuando las oraciones finalizaban de manera congruente con el contexto de la oración (ej. Tomé un café con leche y AZUCAR). Se ha concluido que este componente se genera cuando se perciben incongruencias semánticas, es decir, parece ser un indicador sensible de la relación semántica entre una palabra y el contexto que le antecede o puede ser un reflejo de la capacidad del sistema cerebral para comprender similitudes complejas y relaciones entre estímulos (Polich, 1985).

El N400 aparece ante cualquier modalidad de estímulo lingüístico (acústico o visual); además el lenguaje y el tipo de paradigma experimental (inglés, francés, alemán, español; decisión lexical, lectura de frases, verificación de frases, categorización. etc) no parecen afectar la presencia de este componente.

Es importante señalar que el N400 también es sensible a las relaciones semánticas entre estímulos no verbales Barrett y Rugg (1990) utilizaron como estímulos parejas de dibujos en una tarea de categorización semántica con condiciones congruentes e incongruentes. Observaron que se generó un componente (denominado N450) muy semejante al N400 lingüístico ante las condiciones incongruentes. Hallazgos parecidos se han reportado por Friedman, Sutton, Putnam, Brown y erlenmeyer-Kimling (1988); Friedman (1990) quienes observaron la generación de un componente denominado N374 sensible a incongruencias detectadas en caras humanas. Estos autores argumentan que los componentes producidos y modulados por estímulos no verbales (N475 y N374) generan actividad en cierto sentido parecida a la que se observa en la facilitación semántica lexical. Es decir, que tanto los estímulos lingüísticos como los estímulos no verbales podrían compartir un sustrato neural común.

Algunos autores han señalado al N400 como un indicador de la facilidad o complejidad para acceder al léxico, generándose respuestas más negativas cuando el contexto ofrece poca activación o dirección para procesar el estímulo. Mientras que otras interpretaciones del N400, señalan que este componente es un reflejo de procesos post-lexicales, tales como la integración del acceso y búsqueda lexical con la información dada por el contexto (Halgren, 1990).

4.2 N400 Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Hasta la fecha Hamberger, Friedman, Ritter, Walker, Robert y Holdstock (1994) realizaron una investigación del componente N400 para evaluar la función semántica en la EA utilizando oraciones como estímulos. Investigaron si el componente N400 podría reflejar la pérdida para discriminar ítems semánticamente relacionados y no relacionados en un grupo de pacientes con DTA y los compararon con un grupo de 10 jóvenes y otro grupo de 10 ancianos normales. La tarea estuvo formada por 4 grupos de 40 oraciones. Cada contexto de la oración (ej. la oración sin la última palabra como "El envió la carta sin") llevaba a generar una última palabra con una probabilidad de 84% es decir, 84% de los sujetos terminaban la oración con la misma palabra. Con estas oraciones crearon cuatro condiciones de estudio: la primera eran oraciones con la mejor terminación y con sentido (ej. "El guardia sonó la alarma"), la segunda eran oraciones con la última palabra relacionada semánticamente con la mejor terminación y con sentido (ej. "El guardia sonó la campana"), las dos últimas condiciones contenían oraciones con palabras sin relación semántica con la mejor terminación, las cuales no le daban sentido a la oración (ej. "El guardia sonó la llave", "El guardia sonó el diente"). Los autores del estudio esperaban que el contexto de la oración fuera muy fuerte para la primera condición y menos fuerte para la segunda, pero esta diferencia no reflejaría ninguna diferencia en la amplitud del N400, pues en ambas condiciones las últimas palabras de la oración eran congruentes con todo el contexto. Sin embargo, si se observarían diferencias significativas en la amplitud del N400 ante las oraciones sin sentido ya que éstas no daban ningún tipo de activación. Siguiendo esta lógica, esperaban que los pacientes con EA cometieran un alto número de errores hacia las oraciones sin sentido. En los resultados se observó que el grupo de jóvenes y el grupo de pacientes con EA mostraron el mismo efecto: las oraciones con la palabra no relacionada y sin sentido generaron la mayor negatividad, mientras que el N400 no se generó en las condiciones 1 y 2. Esta negatividad fue mayor en regiones parietales y posteriores (PZ, O1, O2, T5 y T6). La generación del componente N400 en el grupo con EA fue un resultado inesperado en este estudio. Sin embargo, los pacientes tuvieron TR muy largos y gran número de errores. Con estos datos se observó que conductualmente los pacientes siguen reflejando alteraciones semánticas, pero electrofisiológicamente se obtuvo un índice biológico y en línea de que el procesamiento semántico es parecido al de personas normales. Esto refleja que el acceso y la organización de información en la memoria semántica se conservan en los pacientes con EA, por lo que la alteración debería estar a un nivel de organización de la respuesta. Al comparar el N400 de los ancianos normales y el de los pacientes con EA no se encontraron diferencias significativas a excepción de las oraciones de la condición 2 (relacionada/con sentido). Estas diferencias pudieron deberse a la mayor negatividad o positividad en el procesamiento de las oraciones, sin embargo este tipo de análisis no se llevó a cabo

en el estudio. Los otros tipos de oraciones (mejor terminación, relacionada/sin sentido y no relacionada/sin sentido) se procesaron igual en ambos grupos.

La amplitud del N400 usualmente se evalúa con las ondas de diferencia obtenidas al sustraer los PRE's de los eventos congruentes e incongruentes. Es importante diferenciar si los cambios en la amplitud del N400 son producto de una pronunciada positividad para los eventos incongruentes o una pronunciada negatividad para los eventos congruentes. En otras palabras, señalar si el N400 ante estímulos incongruentes se reduce o si todos los estímulos generan un N400 grande. Esto es difícil de establecer ya que en los estudios publicados el objeto de estudio ha sido, si el N400 en las ondas de diferencia se reduce.

Según Bobes (en prensa), realizando este último tipo de análisis podría suponerse que, si el N400 refleja el acceso lexical entonces la hipótesis de que existe una incapacidad para acceder y recuperar los contenidos de la memoria semántica en la EA, podría predecirse una positividad prominente para los eventos incongruentes. Por otro lado, la desorganización del almacén semántico podría ser consistente con una pronunciada negatividad del N400 para los eventos congruentes.

II. DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

Debido a que los estudios antecedentes que hablan sobre las alteraciones en memoria semántica en la Enfermedad de Alzheimer (EA) se han realizado utilizando como parámetros de medición los tiempos de reacción y respuestas conductuales, surgió el interés por contar con un índice biológico que pudiese aportar mayor información sobre el tema. Dado que la respuesta conductual ocurre después de que ha pasado cierto tiempo entre la presentación del estímulo y la emisión de la respuesta, contar con índices biológicos que ocurren justamente en el momento en que se está procesando la información, le atribuye una considerable ventaja a la técnica de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's). En el presente estudio, un grupo de pacientes con probable EA se comparó con un grupo de sujetos control en una tarea de categorización semántica utilizando dibujos de objetos y animales como estímulos. Se examinaron los PRE's asociados con la presentación del dibujo para determinar si sus componentes estaban alterados en los pacientes, ya que estas alteraciones podrían reflejar deficiencias para acceder a la información, deficiencias en la organización del almacén semántico o deficiencias en la organización y ejecución de la respuesta. Es decir, examinar si los PRE's (en especial el N400) reflejan las alteraciones de memoria semántica en la Enfermedad de Alzheimer.

1. HIPOTESIS.

H1: Las alteraciones en los componentes anteriores al N400 (N100 y P200) de los PRE's de los pacientes con probable EA reflejan alteraciones para acceder a la información.

H2: La ausencia del N400 en los PRE's de los pacientes con probable EA refleja deficiencias en la organización del almacén semántico.

H3: La presencia del N400 en los PRE's de los pacientes con probable EA refleja deficiencias en la organización y ejecución de la respuesta.

2. OBJETIVOS.

a) Examinar los PRE's generados por un grupo de pacientes con probable EA para determinar si las características de sus componentes (N100, P200 y N400) aportan más información sobre las alteraciones en memoria semántica.

b) Comparar los PRE's del grupo de pacientes con probable EA con los PRE's de un grupo control para examinar las características del N400 en ambos grupos.

c) Evaluar los cambios de amplitud del N400 comparando las condiciones experimentales por separado para observar en cuál de las condiciones se reflejan más las alteraciones en memoria semántica.

3. SUJETOS.

Se formó un grupo de 18 pacientes con probable EA que asistían al "Centro de Atención Diurna Francisco Espinoza Figueroa" en el D.F. Debido al artefacto excesivo en los registros, los datos de 8 pacientes no se utilizaron. De esta manera, 10 pacientes (4 hombres y 6 mujeres) se incluyeron en el análisis de datos. Los pacientes tenían una edad promedio de 75.4 años y un rango de 59 a 89 años. El promedio de nivel de escolaridad fue de 9.9 años con un rango de 6 a 17 años, y un promedio de 4 años de tiempo de evolución de la enfermedad (ver tabla 5). No hubo diferencias significativas en cuanto a edad y escolaridad entre los grupos. Edad ($F=1.015$, $P=.327$), escolaridad ($F=.819$, $P=.377$).

El diagnóstico de probable EA se basó en una combinación de los criterios del NINCDS/ADRA (McKhann y cols, 1984) y el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) (Ver tabla 6).

Se formó un grupo control de 10 sujetos asintomáticos, neurológicamente intactos (5 hombres y 5 mujeres) con una edad promedio de 67.8 años y un rango de 54 a 82 años; el promedio en su nivel de escolaridad formal fue de 8.6 años, con un rango de 6 a 17 años.

Todos los sujetos que participaron en el estudio fueron evaluados con el Mini Mental State Examination (MMS) (Folstein, 1975) y con el Examen Neuropsicológico Básico en Español, NEUROPSI (Ostrosky y cols. 1996). Cada área de estas pruebas evalúa diferentes funciones cognitivas como atención, memoria (inmediata y de evocación), lenguaje, funciones ejecutivas y funciones abstractas, escritura y lectura. Asimismo, los pacientes fueron evaluados con la Escala Isquémica de Hachinsky para descartar casos de demencia multi-infartica si se obtenían puntajes mayores de 7 (Hachinsky, 1975) y con el cuestionario de Depresión Geriátrica GDS (Yesavage, 1983), la cual reconoce tres niveles de depresión: 1-10 puntos señala depresión baja, 11-20 puntos señala depresión media y 21-30 puntos señala depresión severa. Se recopilaban más datos a través de una historia clínica que se aplicó a un familiar del paciente. En la tabla 7 se muestran los puntajes obtenidos de estas evaluaciones en los grupos. Se observó que los pacientes del grupo EA obtuvieron puntajes más bajos que los sujetos del grupo control en todas las áreas de evaluación, al realizar el análisis estadístico de estos datos se marcaron diferencias estadísticamente significativas ($P<0.05$) en aspectos visoespaciales, evocación de memoria y visoespacial, comprensión de lectura, lenguaje y orientación, en las cuales el grupo EA obtuvo puntajes mucho más bajos.

4. REGISTRO ELECTROFISIOLÓGICO.

4.1 MATERIAL.

En base al trabajo de Bobes (en prensa), se seleccionó un grupo de figuras de objetos y animales (Snodgrass y Vanderwart, 1980) las cuales fueron previamente adaptadas en cuanto a denominación, familiaridad e imaginabilidad en población mexicana (Aveleyra, Ostrosky, Gómez, Cruz y Rigalt, 1996). Las figuras eran líneas negras enmarcadas en un rectángulo blanco de 8 cm de largo x 5 cm

de ancho. Se utilizó un total de 118 parejas de figuras. El 50% de las parejas estaban semánticamente relacionadas, es decir se podían categorizar en un grupo supraordinado (ej. violín-guitarra = instrumentos musicales) mientras que el otro 50% de las parejas no estaban semánticamente relacionadas, eran incongruentes pues pertenecían a grupos supraordinados diferentes (ej. gato-guitarra). La primera figura del par servía de contexto a la segunda figura que era el estímulo ante el cual se registraron los PRE's. Esta segunda figura se presentaba dos veces en una ocasión constituía la condición congruente y en otra ocasión la condición incongruente. Estas parejas de estímulos fueron evaluadas y categorizadas en un estudio piloto por jóvenes de la Facultad de Psicología de la UNAM y por un grupo de personas de la tercera edad que asistían al Instituto Nacional de la Seneetud (INSEN) de Xola y no participaron en el experimento de los PRE's.

4.2 PROCEDIMIENTO.

Los sujetos se sentaban en una silla cómoda frente al monitor de computadora a una distancia de 50 cm. Se presentó una fase de entrenamiento para garantizar la comprensión de la tarea. Esta fase de entrenamiento estaba constituida por 10 parejas de dibujos que no se presentaban en la tarea de los PRE's. Las figuras se presentaron de acuerdo a la siguiente secuencia de eventos: aparecían las letras XXXX como señal de aviso, luego de apretar una tecla aparecía la figura contexto durante 1 segundo, seguida por la figura estímulo durante 1 segundo, luego aparecía la palabra RESPONDA durante 1 segundo y quedaba la pantalla en negro durante 3 segundos. La tarea del sujeto consistía en establecer si ambos dibujos pertenecían a un mismo grupo supraordinado o no. Las respuestas conductuales se anotaban conforme las emitían los sujetos en una lista, por lo que no se midieron los TR.

4.3 REGISTRO ELECTROENCEFALOGRAFICO.

La actividad cerebral se registró a partir de 32 derivaciones colocadas de acuerdo con el sistema 10-20 internacional. Todos los electrodos fueron referidos a ambos lóbulos cortocircuitados. Se utilizaron derivaciones adicionales para registrar el electrocugrama (EOG) vertical y horizontal. La señal fue amplificada y se filtró con un pasabandas de 0.1 a 35 Hz. Una vez terminados los registros, el análisis de los PRE's consistió primero en eliminar los segmentos del electroencefalograma (EEG) contaminados con movimiento ocular o actividad muscular a través de dos métodos, automático (por medio del programa Neuroscan) e interjueces. Se promediaron segmentos de 1 seg. de EEG, 100 mseg previos y 900 mseg posteriores a la presentación del estímulo. En cada ensayo se registraron 512 puntos de EEG digitalizado, con una resolución de 12 bits, a una tasa de muestreo de la señal de 2 mseg. Para cada uno de los registros, se dividieron épocas, se obtuvieron los PRE's y se llevó a cabo la corrección de línea base promediando la actividad pre-estímulo y restando este promedio de la actividad post-estímulo en cada sujeto.

4.4 ANALISIS DE RESULTADOS.

Se obtuvo un gran promedio con los PRE's de los 10 sujetos del grupo control y un gran promedio con los PRE's de los 10 sujetos del grupo con probable EA para cada condición (congruente/incongruente). En estos grandes promedios se observó la generación de un componente negativo alrededor de los 100 ms (N100), una deflexión positiva a los 200 ms (P200), un área con polaridad negativa cuyo inicio fue a los 300 ms y terminó a los 550 ms (N400) y un área positiva de los 550 a los 800 ms (área 2). Con base en estos datos se definieron ventanas de tiempo para medir la amplitud promedio de estos componentes de la siguiente manera:

N100 de 50 a 190 ms. P200 de 190 a 300 ms. N400 de 300 a 550 ms. Área 2 de 550 a 800 ms.

Para evaluar el "efecto N400" se computaron las *ondas de diferencia*. Estas ondas resultan de restar los PRE's de la condición congruente de los PRE's de la condición incongruente y se mide la amplitud promedio de estas ondas considerando la ventana de tiempo N400 antes definida.

Se obtuvieron los PRE's en las 32 derivaciones, sin embargo se analizaron estadísticamente los datos de 17 derivaciones en las cuales se observó la presencia del N400 en el grupo control, estas derivaciones fueron C3, C4, CP3, CP4, CZ, CPZ, FC3, FC4, FCZ, FZ, OZ, P3, P4, T3, T4, TP7 y TP8.

Se realizó el análisis estadístico de respuestas conductuales con la prueba *t* para muestras independientes, además de un análisis de acuerdo a la Teoría de Detección de Señales (Egan, 1975) para obtener la *D'*, la cual es una herramienta de análisis fino para reportar la detectabilidad del estímulo.

Respecto al análisis estadístico de los componentes de los PRE's se empleó estadística no paramétrica debido a las características de la muestra: *N* pequeña, suposición de normalidad y homogeneidad de varianza (Kerlinger, 1982; Siegel, 1975). Primero, para observar el efecto de la condición se utilizó la prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon para dos muestras relacionadas. Con esta prueba se comparó el desempeño de los sujetos entre las dos condiciones. Segundo, para observar el efecto del grupo se empleó la prueba *U* de Mann-Whitney para dos muestras independientes. Para analizar la tendencia hacia la positividad o negatividad del N400 se realizó una comparación de amplitud media según la condición por separado utilizando como análisis estadístico la prueba *t* para muestras independientes. El nivel de significancia determinado fue de $P < 0.05$.

IV. RESULTADOS.

1. DATOS CONDUCTUALES.

Los sujetos emitían las respuestas verbalmente, las cuales eran registradas por el experimentador. Se observó que, a diferencia del grupo control, en el grupo de los pacientes 4 de ellos daban el nombre del dibujo que estaban viendo, a pesar de la indicación de que no era necesario denominar en voz alta el dibujo, y después de denominar emitían la respuesta de pertenencia o no pertenencia al mismo grupo.

La estadística de las respuestas conductuales se muestra en la Tabla 8. Al comparar el efecto de la condición (congruente-incongruente) no hubo diferencias significativas dentro de los grupos, es decir, no hubo diferencias para procesar la condición congruente e incongruente. Al comparar los grupos se observaron diferencias significativas en ambas condiciones ($P=0.04$). Esto confirmó que los pacientes con probable EA tuvieron un desempeño menos bueno que el de los controles para establecer las relaciones semánticas adecuadas entre los dibujos.

La media de D' para discriminar entre las condiciones fue mayor de cero, lo cual indica que ambos grupos fueron capaces de discriminar adecuadamente los estímulos por arriba del nivel de azar.

2. PRE's EN EL GRUPO CONTROL.

En la Figura 1 se muestran los potenciales obtenidos por el grupo control en las 32 derivaciones registradas y en la Figura 2 se muestra el potencial obtenido en la derivación CZ. Para los primeros componentes, N100 y P200 así como para el área 2 no hubo diferencias significativas en amplitud, y ninguno de los componentes y áreas analizadas demostraron diferencias significativas en cuanto a latencia. Después de los 300 hasta los 550 ms se observó una diferencia clara entre las dos condiciones, lo que representa al componente N400. En la Figura 3 se observa la onda de diferencia en CZ. Esta diferencia entre las condiciones se representa claramente en las ondas de diferencia y aparece como un pico que comienza de los 350 a los 550 ms, con su valor máximo en amplitud alrededor de los 470 ms.

En el análisis estadístico del componente N400 se obtuvieron diferencias significativas entre la condición congruente e incongruente en las siguientes derivaciones: C4, CP3, CP4, CPZ, CZ, FC4, FCZ, P3, P4, T4 y TP8. En la Tabla 9 se presentan los valores de amplitud media en cada derivación analizada considerando la condición experimental, el valor del estadístico de la prueba de Wilcoxon (W) y el valor de significancia ($P<0.05$).

3. PRE's EN EL GRUPO CON PROBABLE EA.

En la Figura 4 se muestran los potenciales obtenidos en el grupo con probable EA en las 32 derivaciones registradas y en la Figura 5 se puede observar el potencial obtenido en CZ. Se puede distinguir claramente el componente N100 en ambas condiciones para el cual no hubo diferencias estadísticamente significativas en amplitud ni en latencia. En seguida se observa una deflexión positiva, el P200, para el cual el análisis estadístico reveló diferencias significativas en derivaciones de la línea central y del hemisferio izquierdo. Estas derivaciones fueron: C3, CP3, CPZ, CZ, FC3, FCZ, FZ y T3. En las diferencias estadísticas del P200 se observó que la condición incongruente mostró los valores más grandes, es decir con mayor amplitud positiva, que los valores de la condición congruente. En la Tabla 10 se presentan los valores de amplitud media en cada derivación analizada según la condición experimental, el valor del estadístico (W) y el valor de significancia ($P < 0.05$).

A pesar de que no se generó el N400 en este grupo, el análisis estadístico reveló diferencias significativas en tres derivaciones, siendo estas FCZ, CPZ y CP3. En estas derivaciones se observó un efecto contrario al observado en el grupo control, es decir, la condición incongruente mostró valores más grandes, con mayor amplitud positiva, que la condición congruente. En la Tabla 11 se presentan los valores de amplitud media en cada derivación según la condición experimental, el valor del estadístico (W) y el valor de significancia ($P < 0.05$). Como se puede observar, la onda de diferencia en CZ (figura 6), el pico que se distingue en la ventana de tiempo correspondiente al N400 es muy pequeño, alcanza valores próximos a la línea base.

4. COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS.

Para realizar la comparación entre los grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para los primeros componentes N100 y P200 así como para el área 2 no hubo diferencias significativas en amplitud ni en latencia.

Para observar el efecto del grupo en el N400 se computaron los datos de las ondas de la diferencia. El análisis estadístico reveló diferencias significativas en derivaciones de la línea central y en su mayoría del hemisferio derecho: C3, C4, CP3, CP4, CPZ, CZ, FC4, FCZ, P3, P4 y T4. En dichas derivaciones, los valores de amplitud promedio de los PRE's en el grupo control fueron más grandes, mostraron mayor amplitud, que el grupo con probable EA. Lo que indica un mayor efecto N400 para el grupo control en comparación del grupo con probable EA. En la Tabla 12 se presentan los valores de amplitud de las ondas de diferencia para cada grupo, el valor del estadístico (U) y el valor de significancia ($P < 0.05$).

5. COMPARACION POR CONDICIONES.

Finalmente, se realizó una comparación de los datos considerando las condiciones por separado. En la Figura 7 se presentan los potenciales en CZ de ambos grupos únicamente de la condición congruente. Se puede observar que no existen diferencias de amplitud entre ellos, ya que presentan una morfología similar. Sin embargo, en la Figura 8 se puede observar la diferencia de amplitud para la condición incongruente. La morfología de estos potenciales es parecida en el N100, el P200 y el área 2, pero difiere justamente en el área del N400. El análisis estadístico realizado mostró diferencias significativas en las siguientes derivaciones: C3, C4, CP3, CP4, CZ, FC3, FCZ, FZ, O2, P4, T3 y T4. En estas derivaciones, los potenciales incongruentes del grupo con EA muestran valores más positivos que los del grupo control (Tabla 13). Esto significa que la ausencia del N400 en el grupo con probable EA, se origina de una pronunciada positividad para el estímulo incongruente.

V. DISCUSION

Esta investigación se centró en la búsqueda de un correlato electrofisiológico, específicamente a través del registro de Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's), que aportara más información sobre las alteraciones de memoria semántica que han sido reportadas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA lleva a un decremento selectivo de patrones cognitivos, particularmente el conocimiento semántico. Los estudios referentes a este tipo de alteraciones se han realizado a través de mediciones conductuales como lo son el tipo de respuestas y los tiempos de reacción. A través de ellos se ha observado que los pacientes con EA muestran ejecuciones alteradas en pruebas de evocación, de reconocimiento y de completación de palabras, en tareas ejecutivas y en tareas que requieren decisiones rápidas así como cambios de estrategias. En tareas de fluidez verbal, denominación de objetos, pareamiento de palabras y dibujos, categorización de dibujos y generación de definiciones, los pacientes con EA muestran grandes dificultades. Sin embargo, se ha observado que los pacientes mantienen una relativa conservación del conocimiento supraordinado en las tareas de categorización y definición y una desproporcionada reducción en la generación de conceptos en categorías de bajo orden. Estos hallazgos son evidencias que señalan hacia la alteración semántica en la EA, sin embargo, no se explica si estas alteraciones se deben a deficiencias para acceder o a la desorganización del almacén semántico.

Una forma de indagar esta controversia entre las deficiencias de acceso vs. deficiencias de organización ha sido a través de paradigmas de facilitación. Estos paradigmas se basan en el modelo de redes semánticas, el cual nos habla de la activación nodal de conceptos. Si los conceptos se relacionan semántica o lexicalmente se activan nodos cercanos en la red y toma menos tiempo procesar el concepto, pero si los conceptos no se relacionan se activan nodos diferentes y lejanos en la red, lo que refleja un mayor tiempo de procesamiento.

Las investigaciones que han estudiado la facilitación semántica automática (ASA) y lexical en pacientes con DTA han señalado que éstos si muestran el efecto de facilitación y además es parecido al que muestran los sujetos normales. Esto significa que los procesos de automatización y rapidez de procesamiento permiten el adecuado acceso a la información, la activación de los nodos correspondientes en la red semántica y la planeación y ejecución de la respuesta.

Por otro lado, las investigaciones que han estudiado la facilitación basada en expectativas arroja datos controvertidos: en la mayoría de ellos, los pacientes no muestran el efecto de facilitación y en otros casos se observa la presencia o ausencia combinada de este efecto, según se trate de conceptos relacionados o no relacionados semánticamente. Los datos de la facilitación basada en expectativas, señalan que los procesos que le subyacen como son la intencionalidad y el uso de estrategias para guiar la atención y búsqueda de la información se encuentran alteradas y no permiten el adecuado

acceso, o reflejan una desorganización funcional en la red semántica, o bien implica la deficiencia para planear y ejecutar la respuesta.

En las últimas décadas surgió una técnica electroencefalográfica que permitió relacionar la actividad cerebral con la cognición. Esta técnica es la de los PRE's, la cual permite el estudio del procesamiento cerebral asociado a aspectos cognoscitivos y tiene la ventaja de no ser invasiva y permitir así la medición en un rango de milisegundos.

Se han descrito diferentes componentes de los PRE's asociados con procesos cognoscitivos como la atención, la expectancia y el lenguaje. Específicamente en relación con el lenguaje, Kutas y Hillyard (1980, 1984) describieron al componente N400 como un indicador biológico de la detección de anomalías semánticas lingüísticas. Posteriormente, basándose en el N400, se han realizado diversas investigaciones que han combinado el tipo de tarea y el tipo de estímulos a procesar, investigándolo en población normal y patológica. Así, se ha estudiado la categorización semántica de estímulos lingüísticos, el pareamiento semántico de dibujos y la discriminación de caras. Los resultados de estas investigaciones han aportado información valiosa sobre las características electrofisiológicas que se generan en adultos neurológicamente intactos, siendo que los PRE's evocados por la condición incongruente generan mayor negatividad que los evocados por la condición congruente.

Hasta la fecha han sido publicados muy pocos estudios que han evaluado las alteraciones de memoria que caracterizan a la EA utilizando el N400. Hamburger y cols (1995) utilizaron oraciones como estímulos en las cuales varió el grado de relación semántica de la última palabra. Observaron que los pacientes con EA generaron un patrón del N400 parecido al generado por su grupo control a pesar de la gran cantidad de errores conductuales. Con estos datos, los autores demostraron un índice biológico con el cual concluyeron que el almacén semántico en la EA se encuentra intacto y es de cierto modo funcional.

En el presente estudio se investigó sobre las características electrofisiológicas ante el procesamiento semántico de dibujos en un grupo de pacientes con probable EA y un grupo control. Nuestra tarea se diseñó a manera de observar los efectos de la facilitación basada en expectativas, utilizando un SOA de 1180 ms, ya que es en este tipo de tareas donde se han obtenido más datos controvertidos y los pacientes tienen más problemas. Además se trabajó con dibujos como estímulos ya que también se ha reportado que los pacientes tienen mayores dificultades con este tipo de estímulos. Este estudio se planeó para indagar si con el N400 se podía aportar más información que señalara hacia las deficiencias de acceso a la información o a la desorganización del almacén semántico. Los hallazgos encontrados mostraron que en el grupo con probable EA se observaron diferencias conductuales y electrofisiológicas con respecto al grupo control y las características electrofisiológicas señalan mayores diferencias relacionadas con la condición incongruente.

Los resultados conductuales de este estudio indicaron que los pacientes con probable EA fueron menos eficientes que los sujetos control para establecer la relación semántica de los dibujos. Estos datos concuerdan con lo que se ha reportado anteriormente, Margolin (citada en Nebes, 1987) utilizó una tarea de decisión lexical con dibujos como contextos. En sus resultados observó que los pacientes no mostraron el efecto de facilitación y los tiempos de reacción eran mucho más largos que los del grupo control. Debe hacerse notar que estos mismos pacientes si mostraron el efecto de facilitación cuando el contexto era una palabra en vez de un dibujo. Parece ser que utilizando dibujos como estímulos, se encuentra a los pacientes con EA con mayores dificultades para lograr el procesamiento. Una observación interesante, que surgió en nuestro estudio fué la necesidad de denominar el dibujo antes de establecer la decisión de categorización. Es decir, una etiqueta lexical de denominación

Respecto a la categorización de dibujos, Harris, Morris y Bassett (1977) sugirieron que cuando dos estímulos se presentan, se comienzan dos procesos. El primero involucra la evocación de una lista de los atributos apropiados para esos estímulos. Estos atributos se comparan y si los atributos relevantes coinciden, entonces se decidirá que los estímulos pertenecen a la misma categoría, si los atributos no coinciden entonces se decide que son diferentes. El segundo proceso es la categorización del estímulo y la comparación de las categorías de los dos estímulos presentados. Considerando lo que proponen estos autores, la explicación de las dificultades de nuestros pacientes con probable EA para establecer las decisiones semánticas en nuestra tarea podría deberse a la dificultad para recuperar los atributos del estímulo, el cual es el primer proceso que se realiza y es más rápido que la recuperación de la categoría, o bien, la dificultad podría deberse al proceso de categorización per se, el cual depende de la recuperación de los atributos. La dificultad para recuperar atributos estaría reflejando un problema de acceso a la información y el proceso de categorización reflejaría deficiencias en el uso de la información. Para arrojar más información sobre esta discusión, los resultados electrofisiológicos obtenidos en esta investigación son de utilidad.

Los PRE's evocados en el grupo control por los dibujos incongruentes fueron más negativos que aquellos evocados por los dibujos congruentes. Este efecto congruente-incongruente resultó de la modulación de un componente de los PRE's el cual empezó de los 350 a los 550 ms: el componente N400. Este componente se observó con un gradiente postero-anterior y mayor activación en zonas centro-parietales del hemisferio derecho. Estos datos son consistentes con la conclusión de Barrett y Rugg (1989, 1990) de que el N400 es sensible a las relaciones semánticas entre estímulos incongruentes no verbales.

Los PRE's evocados por el grupo de pacientes con probable EA dejan entrever datos valiosos. En primer lugar, las latencias de los componentes estudiados (N100, P200, N400 y área 2) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Estos datos sugieren que la latencia de estos componentes no son de utilidad para diferenciar entre pacientes con probable EA y sujetos

asintomáticos que cursan un envejecimiento "normal" Sin embargo, se encontraron diferencias en la amplitud del P200 y el N400.

Primero, porqué la ausencia del N400? En una investigación antecedente (Chwilla, Brown y Hagoort, 1995) se reportó la ausencia del N400 ante una tarea de discriminación física, pero la presencia del N400 ante una tarea de decisión lexical. Los autores concluyeron que la tarea de discriminación física se desarrolló no lexicalmente. Nótese la importancia del proceso lexical, lo que parece indicar que cuando hay un procesamiento no-lexical, el efecto N400 ya no se observa. Recordemos la observación interesante en nuestro estudio: los pacientes etiquetaban lexicalmente los dibujos, a pesar de la indicación de no ser necesario este proceso. Probablemente, este proceso de etiqueta lexical, sumado a la dificultad para la identificación, discriminación de los atributos y el significado del estímulo, modularon la no generación del N400. Por lo tanto, si para nuestros pacientes con probable EA hubo dificultades para llevar a cabo estos procesos, esta dificultad se reflejó en la ausencia del N400.

¿Porqué en nuestro estudio no se generó el N400, mientras que en el estudio de Hamberger y cols (1995) si se observó este efecto? Otra vez vamos a tomar como punto importante el proceso lexical. La presencia del efecto N400 en una tarea de decisión lexical utilizando como estímulos oraciones escritas, como en el trabajo de Hamberger, provee evidencia de que este efecto está fuertemente relacionado con procesos de integración lexical. Esto es, parece ser que hay un acceso automático a la información lexical, el cual se basa en la ortografía, el discurso, la sintaxis y la semántica de la oración, todo lo cual se integra para dar una interpretación a la oración. Se supone que el N400 refleja el proceso de integración lexical. Esto significa, que en tareas de decisión lexical utilizando oraciones como estímulos, se le ofrece a los pacientes claves, pistas, auxiliares o ayudas que permiten la adecuada ejecución de la tarea. Con todas estas claves, al detectar una incongruencia semántica se genera el N400. Por lo tanto, Hamberger y cols. aportaron la presencia de un sustrato biológico que les permitió concluir que en la EA el almacén semántico permanece intacto y funciona adecuadamente.

Al utilizar estímulos imaginativos, como los dibujos en nuestro estudio, los pacientes tienen que hacer un esfuerzo por recuperar, sin más claves que el propio dibujo, las características, atributos y significados del estímulo para poder realizar posteriormente la tarea que se requiera. En nuestro estudio como no hay claves que les ayuden no se generó el N400, entonces ¿las dificultades de los pacientes en esta tarea se ubican desde los primeros procesos como la identificación de los atributos y la etiqueta lexical, que permitan la integración de un significado adecuado del estímulo? ¿Estamos refiriéndonos entonces, a que existen dificultades desde el acceso a la información? Otro componente de los PRE's estudiado en esta investigación, puede arrojar más información, este componente es el P200.

El P200 se ha relacionado con la discriminación activa de las características del estímulo. En nuestro grupo con probable EA, el P200 mostró diferencias estadísticamente significativas pues se generó con mayor positividad en zonas frontales, centrales y temporales del hemisferio izquierdo en la condición incongruente. La condición incongruente de nuestro estudio estaba formada por dibujos diferentes. El primer dibujo servía como contexto al segundo. Pero al ser dibujos diferentes, no compartían características físicas comunes. Según la propuesta de Harris y cols (1977) la categorización depende de la recuperación de las características o atributos del estímulo. Parecería ser, por la evidencia del P200, que los potenciales de nuestros pacientes reflejan esta búsqueda y recuperación de las características del estímulo. Este proceso requiere mayor esfuerzo para ellos ya que se ha reportado que los pacientes progresivamente van perdiendo el conocimiento de los atributos semánticos específicos, como las características físicas y las funciones, que le dan significado al concepto (Martin y Fedio, 1983). Parece ser entonces que la primera pregunta acerca de las dificultades para identificar atributos para integrar el significado del estímulo se reflejan en el P200 del potencial. Ahora falta responder la segunda pregunta, ¿esto refleja las dificultades para acceder a la información?

Regresemos entonces al N400. Como no se generó este componente, exploramos las bases de esta ausencia, las cuales pudieron deberse a una incrementada positividad para los eventos incongruentes, a una incrementada negatividad para los eventos congruentes, o a una combinación de ambas. Al realizar este tipo de análisis, considerando la propuesta de Bobes y cols (en prensa), nos permitiría señalar si existen alteraciones de acceso a la información o la desorganización del almacén semántico. Para los potenciales de la condición congruente, no se encontraron diferencias de amplitud en ninguno de los componentes. El potencial congruente mostró tener la misma morfología tanto en el grupo con probable EA como en el grupo control. Sin embargo, para los eventos incongruentes, la morfología y la amplitud es significativamente más positiva para el grupo con probable EA que para el grupo control en la región del N400. En el trabajo de Bobes y cols realizado con pacientes esquizofrénicos, se demuestran que la presencia de una prominente positividad para los eventos incongruentes es reflejo de la incapacidad para acceder y recuperar los contenidos de la memoria semántica. Parece ser entonces, que para nuestros pacientes, según los datos electrofisiológicos, el procesamiento de estímulos imaginativos incongruentes reflejan la dificultad para acceder a los primeros procesos de identificación de los atributos para integrar su significado y poder distinguir la categoría. Sin embargo, con una ayuda lexical es decir, con la etiqueta verbal, con capaces de responder adecuadamente la tarea.

La patofisiología del tejido cerebral de pacientes con EA obtenida por inspección post-mortem incluye la atrofia hipocámpal, pérdida neuronal y la presencia de placas seniles y marañas neurofibrilares, cuyas densidades muestran altas correlaciones con el desempeño en tareas que evalúan el estado mental.

La destrucción bilateral de áreas del hipocampo y estructuras relacionadas con el lóbulo temporal ventromedial está asociada con profundas alteraciones de memoria que afectan el aprendizaje en todas modalidades. La formación hipocampal y el giro parahipocampal son las áreas cerebrales altamente implicadas en las alteraciones de memoria prominentes en la EA. También se han observado alteraciones patológicas y deficiencias neuroquímicas en áreas de asociación así como en estructuras subcorticales como la amígdala, locus coeruleus y las neuronas colinérgicas del Núcleo Basal de Meynert (NBM).

Hyman y cols (1984) hallaron un patrón específico de alteración celular en la patología de la EA. Al dar origen a la mayoría de entradas corticales a la formación hipocampal, las células afectadas de la corteza entorrinal constituyen la mayor vía de información desde las cortezas de asociación y límbicas. Las células dañadas en el subiculum y la capa CA1 piramidales del hipocampo son críticas, ya que son los mayores receptores de las salidas hipocámpicas y constituye la vía de influencia hipocámpica hacia varias partes del cerebro como la corteza de asociación, la amígdala, tallo cerebral y diencefalo. El daño celular a neuronas clave de proyección de la circuitría hipocámpica aísla a esta estructura ya que se desconecta de las mayores vías de entrada y salida, es por ello que los cerebros de los pacientes con EA son funcionalmente inútiles. Además hay que acompañar estos datos neuropatológicos con las deficiencias colinérgicas en la corteza de los pacientes y con la disminución de la densidad de células en las neuronas colinérgicas del NBM, todo lo cual ha sido relacionado con las alteraciones de memoria. Las alteraciones del complejo hipocampo-amígdala y el daño en las áreas de asociación (frontal, temporales y parietales) están involucradas en las deficiencias de codificación y evocación de información en la EA.

CONCLUSIONES

Se han realizado muchos esfuerzos para establecer el diagnóstico adecuado de la demencia, sin embargo, todavía existen varias dificultades para llegar a él. Una de estas dificultades es que las alteraciones de memoria son de los primeros y más prominentes síntomas que la caracterizan, y ha sido difícil detectar esta patología ya que las pérdidas de memoria que se reportan en la tercera edad son similares tanto en el envejecimiento normal como en períodos tempranos de la demencia. Es por ello importante y necesario realizar estudios que permitan diferenciar los casos de patología de los que no lo son.

La EA es la causa más frecuente del síndrome demencial. Se ha señalado que dentro de las alteraciones mnésicas de esta enfermedad, las alteraciones en memoria semántica son de los primeros y más prominentes síntomas.

En los estudios de las alteraciones en memoria semántica de la EA se han obtenido datos controvertidos, de los cuales han surgido dos hipótesis para explicar la naturaleza de estas alteraciones: una de ellas señala que existen dificultades para acceder a la información y la otra señala que el almacén semántico está desorganizado.

Considerando estos antecedentes, surgió el interés por contar con un índice biológico que pudiese aportar más información sobre las alteraciones en memoria semántica que caracterizan a la EA, y estudiar si estos índices biológicos reflejaban las dificultades de acceso a la información o la desorganización del almacén semántico.

Para ello, se registraron y analizaron los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's) en un grupo de pacientes con probable EA y un grupo control con el objetivo de comparar los PRE's y evaluar los cambios de amplitud del N400. Como resultados obtuvimos correlatos biológicos importantes en dos componentes de los PRE's: el P200 y el N400.

Las características de estos dos componentes parecen estar relacionados con la dificultad para discriminar o recuperar los atributos de los estímulos. La recuperación de esta información es de los primeros procesos que se requieren para realizar una tarea de categorización. Lo que parece indicar que hay dificultades para acceder a la información y procesar los estímulos de manera eficiente. Debido a la ausencia del N400 es probable que indique que la estructura semántica de los pacientes con EA es funcionalmente ineficiente.

La evidencia neuropatológica de la EA especifican que el daño en las áreas de asociación cerebral y las alteraciones en el complejo hipocampo-amígdala están involucradas en las deficiencias de codificación y evocación de información.

VI. BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Disorders (DSM-IV)**. Barcelona: Mason, 1995.
- Ardila, A.; Ostrosky, F. **Diagnóstico del daño cerebral. Enfoque Neuropsicológico**. México. Trillas, 1991.
- Alonso, M. (1994). Genética de la Enfermedad de Alzheimer. **Revista Mexicana de Psicología**. No. monográfico especial.
- Albert, M.; Milberg, W. (1989). Semantic processing in patients with Alzheimer's disease. **Brain and Language**, 37, 163-171.
- Aveleyra, E.; Gómez, C.; Ostrosky, F.; Rigalt, C.; Cruz, F. (1996). Adaptación de los estímulos no verbales de Snodgrass y Vanderwart en población hispanohablante: criterios para la denominación, concordancia de la imagen, familiaridad y complejidad visual. **Revista Mexicana de Psicología**, 13, 5-19.
- Balota, D.; Duchek, J. (1991). Semantic priming effects, lexical repetition effects and contextual disambiguation effects in healthy aged individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type. **Brain and Language**, 40, 181-210.
- Barrett, S.E.; Rugg, M.D. (1990). Event-related potentials and the semantic matching of pictures. **Brain and Cognition**, 14, 201-212.
- Bobes, M.; Lei, Z.; Ibañez, S.; Yi, H.; Valdes-Sosa, M. (en prensa). Semantic matching of pictures in schizophrenia: a cross-cultural ERP study.
- Brown, C.; Hagoort, P. (1993). The processing nature of the N400: evidence from masked priming. **Journal of Cognitive Neuroscience**, 5, 34-44.
- Cummings, J.; Benson, F. **Dementia: a clinical approach**. EUA: Plenum, 1992.
- Cuevas, M.; Madrazo, I. (1994). Demencias: correlación de características clínicas y neurorradiológicas. **Revista Mexicana de Psicología**. No. monográfico especial.
- Chenery, H. (1996). Semantic priming in Alzheimer's dementia. **Aphasiology**, 10, 1-20.
- Collins, A.; Loftus, E. (1975). A spreading activation theory of semantic processing. **Psychological Review**, 82, 407-428.
- Chwilla, D.; Brown, M.; Hagoort, P. (1995). The N400 as a function of the level of processing. **Psychophysiology**, 32, 274-285.
- Egan, J. **Signal detection theory and RDC analysis**. London: Academic press: 1975.
- Fernández-Ballesteros, R.; Izal, M.; Montorio, I.; González, J.; Díaz, P. **Evaluación e intervención psicológica en la vejez**. España: Martínez Roca, 1992.

Friedman, D. (1990). Cognitive event-related potential components during continuous recognition memory for pictures. *Psychophysiology*, 27, 136-148.

Friedman, D.; Sutton, S.; Putnam, L.; Brown, C.; Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). ERP components in picture matching in children and adults. *Psychophysiology*, 25, 570-589.

Folstein, M.; Folstein, S.; McHugh, P. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

Glosser, G.; Friedman, R. (1991). Lexical but not semantic priming in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 6, 522-527.

Grober, E.; Buschke, H.; Kawas, C.; Fuld, P. (1985). Impaired ranking of semantic attributes in dementia. *Brain and Language*, 26, 276-286.

Hartman, M. (1991). The use of semantic knowledge in Alzheimer's disease: evidence for impairments of attention. *Neuropsychologia*, 29, 213-228.

Huff, F.; Mahlmann, J.; Greenberg, S. (1988). A comparison of lexical-semantic impairments in left hemisphere stroke and Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 34, 262-278.

Halgren, E. (1990). Insights from evoked potentials into the neuropsychological mechanisms of reading. En A.B. Schiebel; A.F. Wechsler (eds.) *Neurobiology of higher cognitive function*. N.Y.: Guilford 103-150.

Hamberger, M.; Friedman, D.; Ritter, W.; Rosen, J. (1995). Event-related potential and behavioral correlates of semantic processing in Alzheimer's patients and normal controls. *Brain and Language*, 45, 33-88.

Hachinski, V.; Iliff, L.; Phil, M.; Zilhka, M.; Du Boulay, G.; McAllister, V.; Marshall, J.; Russell, R.; Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, 32, 632-637.

Hodges, J.; Salmon, D.; Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's Disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30, 301-314.

Harris, P.; Morris, P.; Bassett, E. (1977). Classifying pictures and words: implications for the dual-coding hypothesis. *Memory and Cognition*, 5, 242-246.

Hyman, B.; Van Hoesen, G.; Damasio, A.; Barnes, C. (1988). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225, 1168-1170.

Krassovitch, M. *Demencia presenil y senil*. México: Salvat, 1988.

Kutas, M.; Hillyard, S. (1980). Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic anomaly. *Science*, 207, 203-205.

Kerlinger, F. *Investigación del comportamiento*. México: Interamericana, 1982.

Kutas, M.; Hillyard, S. (1984). Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature*, 307, 161-163.

Mc Geer, P.; Mc Geer, Suzuki, J. (1984). Aging, Alzheimer's disease and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology*, 34, 741.

- McKhann, G; Drachman, D; Folstein, M; Katzman, R; Price, D; Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, **34**, 939-1139.
- Martin, A; Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, **19**, 124-141.
- Neville, H; Nicol, J; Barss, A; Forster, K; Garrett, M. (1991). Syntactically based sentence processing classes: evidence from event-related brain potentials. *Journal of Cognitive Neurosciences*, **3**, 151-165.
- Nebes, R. (1989). Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychological Bulletin*, **106**, 377-394.
- Neely, J.H. (1977). Semantic priming and retrieval from lexical memory: roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *Journal of Experimental Psychology*, **106**, 226-254.
- Nebes, R.D; Martin, D.C; Horn, L.C. (1984). Sparing of semantic memory in Alzheimer's disease. *Journal of Abnormal Psychology*, **93**, 321-330.
- Nebes, R; Brady, C; Jackson, S. (1989). The effect of semantic and syntactic structure on verbal memory in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, **36**, 301-313.
- Osterhout, L; Holcomb, P. (1992). Event-related brain potentials elicited by syntactic anomaly. *Journal of Memory and Language*, **31**, 785-806.
- Ostrosky-Solis, F. (1993). Reporte técnico del proyecto: "Análisis neurolingüístico y electrofisiológico de la sintaxis" IN301494 de DGAPA-UNAM.
- Ostrosky, F. (1994). Las demencias: características clínicas de la Demencia de Tipo Alzheimer. *Revista Mexicana de Psicología*. No. monográfico especial.
- Ostrosky, F; Chayo, R. Potenciales tardíos y funciones cognitivas. En prensa.
- Ostrosky, F. (1987). Neuroelectric correlates of a neuropsychological model of word decode and semantic processing in normal children. *Journal of Neuroscience*, **34**, 97-113.
- Ober, B; Shenaut, G. (1988). Lexical decision and priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, **26**, 273-286.
- Ober, B; Shenaut, G; Jagust, W; Stillman, R. (1991). Automatic semantic priming with various category relations in Alzheimer's disease and normal aging. *Psychology of Aging*, **6**, 647-660.
- Pearson, R; Esiri, M; Hiorns, R. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex on Alzheimer's disease. *Proceeding National Academy of Science*, **82**, 4531.
- Perry, E; Tomlinson, B; Blessed, G. (1986). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in dementia. *British Medical Journal*, **2**, 1457.

Polich, J. (1985). Semantic categorization and event related potentials. *Brain and Language*, 26, 304-321.

Selkoe, D. (1992). Envejecimiento cerebral y mental. *Scientific American*, 194, 96-103.

Salmon, D; Shimamura, A; Butters, N; Smith, S. (1988). Lexical and semantic priming deficits in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 477-494.

Snodgrass, J; Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 6, 174-215.

Siegel, S. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. México: Trillas, 1975.

Tulving, E. (1984). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40, 385-398.

Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6, 67-80.

Teixeira, F. (1994). El amiloide, las madejas y las placas: neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista mexicana de psicología*. No. monográfico especial.

Warrington, E.K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 27, 635-657.

Wurtman, R. (1985). Alzheimer's disease. *Scientific American*, 252, 62.

Yesavage, J; Brink, T. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.

APENDICE

TABLA 1.

Clasificación de las demencias según su etiología.

A) DEMENCIAS CORTICALES.

- 1.- Enfermedad de Alzheimer.
- 2.- Enfermedad de Pick.
- 3.- Degeneración del lóbulo frontal.

B) DEMENCIAS SUBCORTICALES.

- 1.- Síndromes extrapiramidales:
 - Enfermedad de Parkinson.
 - Enfermedad de Huntington.
 - Enfermedad de Wilson.
 - Degeneración espino-cerebelar.
- 2.- Hidrocefalia.
- 3.- Síndrome demencial de depresión.
- 4.- Enfermedades de sustancia blanca:
 - Esclerosis múltiple.
 - Encefalopatía por VIH.
- 5.- Demencias vasculares:
 - Estado lacunar.
 - Enfermedad de Binswanger.

C) DEMENCIAS COMBINADAS.

- 1.- Demencias multi-infarto.
- 2.- Demencias por infección.
- 3.- Encefalopatías tóxico-metabólicas:
 - Enfermedades sistémicas
 - Endocrinopatías.
- 4.- Síndromes demenciales misceláneos:
 - Postraumáticos.
 - Postanóxicos.

Muestra la clasificación de las demencias tomado de Cummings y Benson (1992)

TABLA 2.

Características clínicas de las demencias corticales y subcorticales.

CARACTERÍSTICA	DEMENCIA CORTICAL	DEMENCIA SUBCORTICAL
1 - Expresión verbal:		
a) Lenguaje	Afásico.	Normal
b) Discurso	Normal.	Anormal: hipofónico, disártrico.
2 - Estado mental		
a) Memoria	Annesia.	Olvidos
b) Cognición	Anormal.	Anormal.
c) Visoespacial	Anormal.	Anormal.
d) Afecto	Anormal.	Anormal.
3 - Sistema motor:		
a) Postura	Normal*	Anormal*.
b) Tono	Normal*.	Usualmente incrementado.
c) Movimientos	Normal*.	Anormal*: temblor, corea.

Muestra las características clínicas de las demencias, tomado de Cummings y Benson (1992).

* Las alteraciones del sistema motor se vuelven evidentes en las etapas tempranas de las demencias corticales.

TABLA 3.

Características clínicas en cada fase de la Enfermedad de Alzheimer

FASE 1.

- Memoria: deficiencias en aprendizaje y evocación remota ligeramente alterada.
- Patrones visoespaciales: desorientación topográfica, construcciones complejas pobres.
- Lenguaje: anomia y pobre generación de palabras.
- Electroencefalograma (EEG), Tomografía Computarizada (TC): normal.

FASE 2.

- Memoria: evocación inmediata y remota alteradas.
- Patrones visoespaciales: construcciones pobres y desorientación espacial.
- Lenguaje: afasia fluida.
- Cálculo y praxias: acalculia, apraxia ideomotora.
- Sistema motor: enlentecimiento.
- EEG: disminución de ondas rápidas y aumento de ondas lentas.

FASE 3.

- Funciones intelectuales: severamente alteradas.
- Sistema motor y control de esfínteres: rigidez e incontinencia urinaria y fecal.

Muestra los signos y síntomas clínicos en cada fase de la Enfermedad de Alzheimer, tomado de Cummings y Benson (1992).

TABLA 4.

Estudios que han evaluado la memoria semántica en la Enfermedad de Alzheimer

AUTOR	TIPO DE TAREA	RESULTADOS
Nicholas, 1985; Kempler, 1987.	Discurso espontáneo.	Conservan sintaxis pero sin palabras contenido.
Ober, 1986; Butters, 1987.	Fluidez verbal.	Decrementa habilidad para generar miembros de una categoría
Rochford. 1971; Braker. 1968.	Denominación.	Problemas en denominación por percepción deficiente.
Bayles, 1983; Huff, 1986.	Denominación.	Problemas en denominación por problemas semánticos.
Huff. 1986.	Reconocimiento.	Dificultad para denominar.
Martin, 1983; Warrington, 1975.	Conocimiento de atributos.	Pérdida del conocimiento de características físicas y funcionales de los conceptos.
Grober, 1985.	Conocimiento de atributos.	Retención de conocimiento de atributos pero la organización está alterada.
Martin, 1983.	Conocimiento de categorías.	Pueden categorizar y decidir la pertenencia a una categoría.
Weingartner, 1981.	Uso de estructura categorial.	No mejora evocación para palabras categorizadas.
Martin, 1985; semántica Corkin, 1982.	Niveles de procesamiento.	Las pistas de orientación a veces auxilian la memoria.
Mitchell, 1986.	Generación de palabras.	No mejora evocación cuando autogeneran palabras.

Muestra los estudios realizados para estudiar las alteraciones en memoria semántica en la EA (Nebe, 1987).

TABLA 5.

Características de los sujetos.

CARACTERISTICA	GRUPO CONTROL	GRUPO CON PROBABLE EA.
Total de sujetos	10	10
Sexo	5 hombres, 5 mujeres.	4 hombres. 6 mujeres.
Edad promedio	67.8 años.	75.4 años.
Rango de edad	54-82 años.	59-89 años.
Escolaridad promedio	8.6 años.	9.9 años.
Rango de edad	6-17 años.	6-17 años.

Todos los sujetos eran diestros y tenían visión normal o corregida. No estaban tomando medicamentos al momento del registro.

TABLA 6.

Criterios para el diagnóstico de probable Enfermedad de Alzheimer

A. Desarrollar deficiencias cognitivas manifestadas por:

1) alteraciones de memoria, en la habilidad para aprender información nueva o evocación.

2) una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:

afasia.

apraxia

agnosia.

alteraciones en el funcionamiento ejecutivo.

B. Los déficits cognitivos A1 y A2 deben causar alteraciones significativas en el funcionamiento social u ocupacional y representar un deterioro significativo de un previo nivel normal de funcionamiento.

C. El curso se caracteriza por aparición gradual y deterioro cognoscitivo continuo.

D. Los déficits en A1 y A2 no se deben a otras condiciones del Sistema Nervioso Central que causan deficiencias progresivas en memoria y cognición; a condiciones sistémicas como hipotiroidismo, neurosífilis, etc., o a condiciones inducidas por sustancias tóxicas.

E. Estas deficiencias no ocurren durante el delirio.

F. Resultados de laboratorio de: punción lumbar, estudios de electroencefalograma (EEG) y evidencia de atrofia cortical confirmada por Tomografía computarizada (TC).

Tomados de la NINCDS/ADRA (1984) y el DSM-IV (1994).

TABLA 7.

Evaluación neuropsicológica.

AREA DE EVALUACION	GRUPO CONTROL		GRUPO CON PROBABLE EA	
	$\bar{X}$	D.E.	$\bar{X}$	D.E.
Orientación	5.7	.7	2.1	1.8
Atención	6.8	2.1	2.8	2.1
Memoria inmediata	9.1	2.6	4.1	3.2
Memoria evocación	11.4	5.2	3.2	2.7
Visoespaciales	11	1	6.5	5.3
Evocación visoespacial	6.5	3.8	1.3	
Escritura	2		1.6	.7
Funciones ejecutivas	11.4	3.9	5.3	4.9
Funciones motoras	6	1.5	3.1	2.2
Lectura	2	1.4	.125	
Lenguaje	46	8.6	25.1	14.6
MMS	25.8	2.7	13.3	4.7
GDS	7.5	6.9	9.7	7.5
Escala de Hachinsky	rango de 3 a 5 puntos.			

Media ($\bar{X}$) y Desviación Estandar (D.E) en las áreas de evaluación del Esquema Neuropsicológico Básico en Español; Mini Mental State (MMS); Escala de Depresión (GDS) en ambos grupos y la Escala de Hachinsky para los pacientes con probable EA.

TABLA 8.

Análisis de las respuestas conductuales.

	GRUPO CONTROL		GRUPO CON PROBABLE EA	
	aciertos	$\bar{X}$	aciertos	$\bar{X}$
CONGRUENTE	94%	55.7 (4.7)	78%	46.5 (6.4)
INCONGRUENTE	95%	56.3 (3.7)	84%	49.6 (8.9)
D'		4.05		2.49

Se muestra el porcentaje de aciertos, la media ($\bar{X}$) y entre paréntesis la desviación estándar. También se muestra la media de la D'.

TABLA 9.

Análisis del N400 en el grupo control

DERIVACION Y AMPLITUD MEDIA		W	P
C320 (5.4) /	C340 (3.9)	-1.2	.202
C420 (5.8) /	C440 (2.4)	-2.8	.005*
CP320 (6.8) /	CP340 (3.6)	-2.4	.012*
CP420 (6.4) /	CP440 (3.6)	-2.3	.016*
CPZ20 (7) /	CPZ40 (3.9)	-2.8	.005*
CZ20 (5.8) /	CZ40 (3.4)	-2.1	.036*
FC320 (4) /	FC340 (3.4)	-.6	.507
FC420 (4.5) /	FC440 (2)	-2.7	.006*
FCZ20 (3.3) /	FCZ40 (2)	-1.9	.046*
FZ20 (3.3) /	FZ40 (2.1)	-.6	.507
OZ20 (2) /	OZ40 (1.2)	-.4	.646
P320 (7.5) /	P340 (4.9)	-2.2	.028*
P420 (8.3) /	P440 (4.3)	-2.3	.016*
T320 (1.7) /	T340 (1.1)	-1.1	.284
T420 (3.6) /	T440 (.9)	-2.8	.005*
TP720 (3.6) /	TP740 (2.8)	-1.1	.284
TP820 (5.6) /	TP840 (2.9)	-1.9	.046*

La condición congruente tiene terminación 20 y la condición incongruente tiene terminación 40. Entre paréntesis se muestran los valores de amplitud media. W representa el valor del estadístico de la prueba de Wilcoxon y la P muestra el valor de significancia, se consideró $P < 0.05$.

TABLA 10.

Análisis del P200 en el grupo con probable EA.

DERIVACION Y AMPLITUD MEDIA		W	P
C320 (5.4) /	C340 (3.9)	-2.2	.021*
C420 (5.8) /	C440 (2.4)	-1.4	.139
CP320 (6.8) /	CP340 (4.3)	-2.1	.028*
CP420 (6.4) /	CP440 (3.6)	-9	.332
CPZ20 (7) /	CPZ40 (3.9)	-2	.036*
CZ20 (5.8) /	CZ40 (3.4)	-2.2	.021*
FC320 (4) /	FC340 (3.4)	-2.5	.009*
FC420 (4.5) /	FC440 (3.4)	-1	.386
FCZ20 (3.3) /	FCZ40 (2)	-2.5	.009*
FZ20 (3.3) /	FZ40 (2.1)	-2.8	.005*
OZ20 (2) /	OZ40 (1.2)	-8	.386
P320 (7.5) /	P340 (4.3)	-1.8	.066
P420 (8.3) /	P440 (4.3)	-9	.332
T320 (1.7) /	T340 (1.1)	-2.7	.006*
T420 (3.6) /	T440 (.9)	-8	.386
TP720 (3.6) /	TP740 (2.8)	-2.2	.021*
TP820 (5.6) /	TP840 (2.9)	-4	.646

La condición congruente tiene terminación 20 y la condición incongruente tiene terminación 40. En paréntesis se muestra el valor de la amplitud media. La W representa el valor del estadístico de la prueba de Wilcoxon. La P muestra el valor de significancia. se consideró a $P < 0.05$.

TABLA 11.

Analisis del N400 en el grupo con probable EA.

DERIVACION Y AMPLITUD MEDIA		W	P
C320 (5.4) /	C340 (3.9)	-1.6	.092
C420 (5.8) /	C440 (2.4)	-1.7	.074
CP320 (6.8) /	CP340 (4.3)	-2.2	.021*
CP420 (6.4) /	CP440 (3.6)	-1.5	.114
CPZ20 (7) /	CPZ40 (3.9)	-2.4	.012*
CZ20 (5.8) /	CZ40 (3.4)	-1	.284
FC320 (4) /	FC340 (3.4)	-1	.284
FC420 (4.5) /	FC440 (3.4)	-.7	.444
FCZ20 (3.3) /	FCZ40 (2)	-2.4	.012*
FZ20 (3.3) /	FZ40 (2.1)	-1.3	.168
OZ20 (2) /	OZ40 (1.2)	0	.959
P320 (7.5) /	P340 (4.9)	-1.7	.074
P420 (8.3) /	P440 (4.3)	-1.3	.168
T320 (1.7) /	T340 (1.1)	-1.6	.092
T420 (3.6) /	T440 (.9)	-1.1	.241
TP720 (3.6) /	TP740 (2.8)	-1.1	.241
TP820 (5.6) /	TP840 (2.9)	-.8	.386

La condición congruente tiene terminación 20 y la condición incongruente tiene terminación 40. Entre paréntesis se muestra el valor de amplitud media. La W muestra el valor del estadístico de la prueba de Wilcoxon. La P muestra el valor de significancia, se consideró $P < 0.05$.

TABLA 12.

Análisis de la comparación entre los grupos del N400

DERIVACION	AMPLITUD DEL GPO. CONTROL	AMPLITUD DEL GPO. CON PROB. EA	U	P
C3	13.5	7.5	20	.023*
C4	14.8	6.2	7	.001*
CP3	14.8	6.2	7	.001*
CP4	13.9	7.1	16	.010*
CPZ	15.1	5.9	4	.0005*
CZ	13.3	7.7	22	.034*
FC3	12.8	8.2	27	.082
FC4	13.5	7.5	20	.023*
FCZ	14.7	6.3	8	.001*
FZ	12.1	8.9	34	.226
OZ	10.9	10.1	46	.762
P3	14.2	6.8	13	.005*
P4	14	7	15	.008*
T3	13	8	25	.058
T4	13.7	7.3	18	.015*
TP7	12.9	8.1	26	.069
TP8	12.9	8.2	27	.082

Datos con las ondas de diferencia. U muestra el valor del estadístico de la prueba U de Mann-Whitney. La P muestra el valor de significancia, se consideró $P < 0.05$.

TABLA 13.

Comparación de los grupos en las derivaciones de la condición incongruente.

DERIVACION	AMPLITUD DEL GPO. CONTROL	AMPLITUD DEL GPO. CON PROB. EA	P
C3	3.3	5.6	.016*
C4	2.1	5.1	.020*
CP3	3.6	7.1	.041*
CP4	3.1	5.7	.045*
CPZ	3.6	6.5	.077
CZ	3.5	4.9	.042*
FC3	3.6	3.4	.031*
FC4	1.6	3.3	.074
FCZ	2.1	6.3	.007*
FZ	2.4	4.7	.026*
OZ	1.5	.8	.023*
P3	4.4	6.1	.089
P4	3.7	6.1	.003*
T3	.5	3.3	.012*
T4	1.5	3.3	.034*
TP8	1.7	3.2	.188

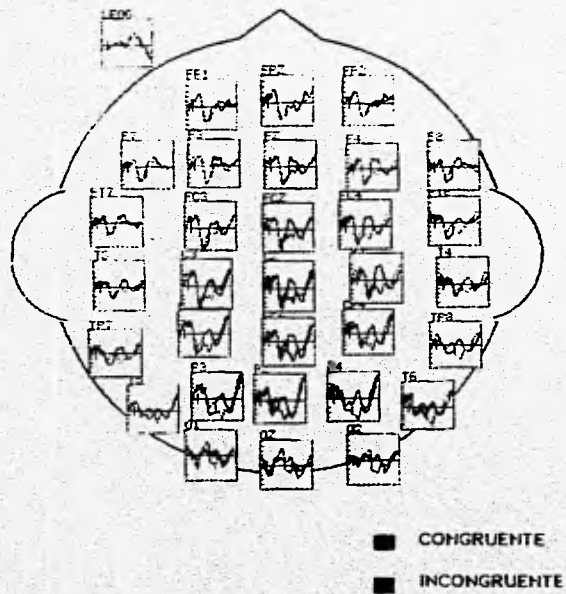
FIGURA 1

FIGURA 4

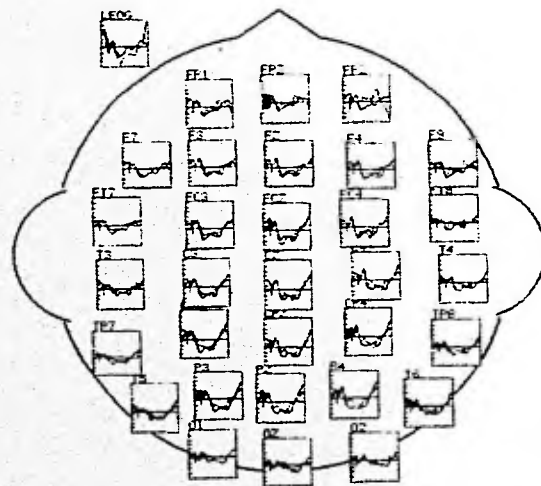


FIGURA 2

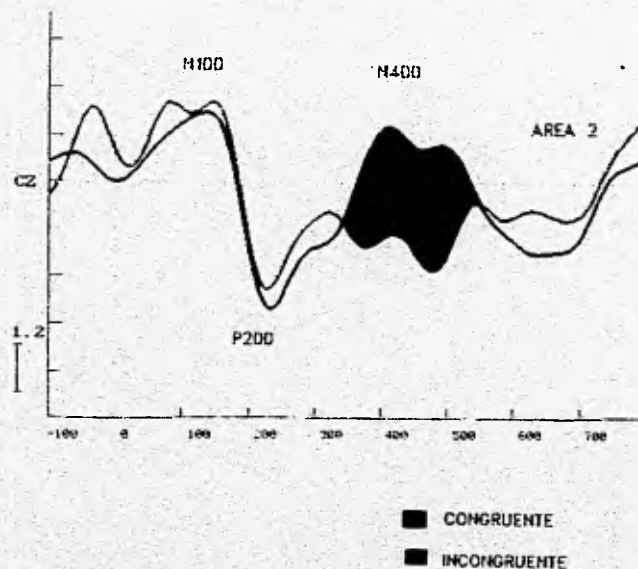


FIGURA 3

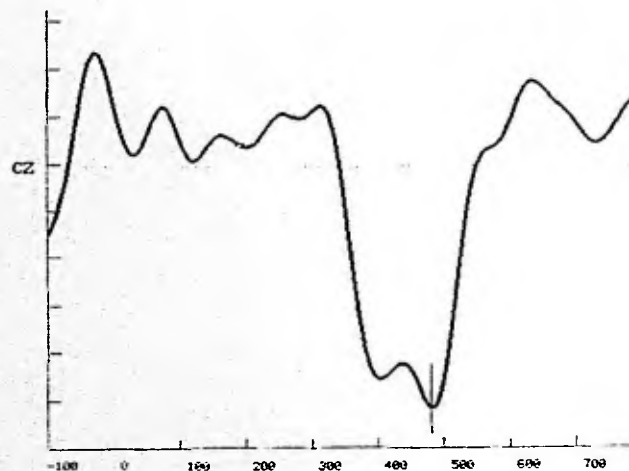
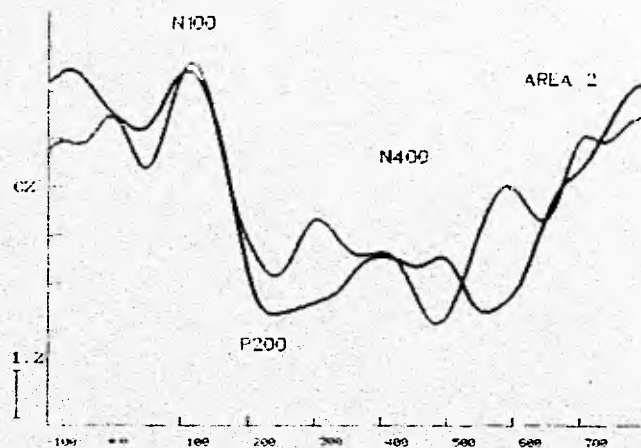


FIGURA 5

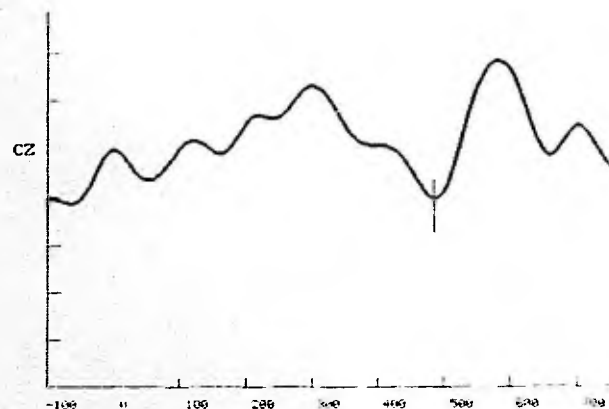


■ CONGRUENTE

■ INCONGRUENTE

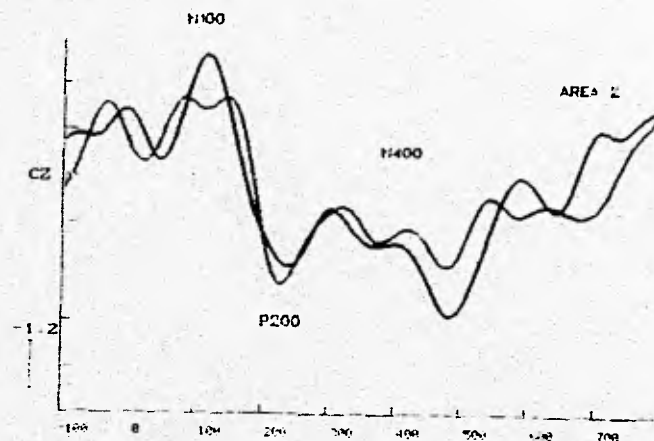
SE MUESTRAN LOS POTENCIALES OBTENIDOS EN CZ DEL GRUPO DE PACIENTES CON PROBABLE EA. SE OBSERVA LA DIFERENCIA DE AMPLITUD EN EL P200 Y LA AUSENCIA DEL COMPONENTE N400.

FIGURA 6



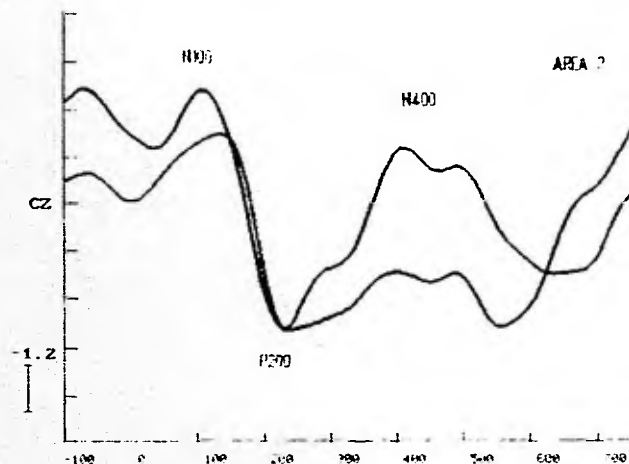
SE MUESTRA LA ONDA DE DIFERENCIA EN CZ DEL GRUPO DE PACIENTES CON PROBABLE EA. ENTRE LOS 400 Y 500 MILLISEGUNDOS NO SE OBSERVA EL EFECTO N400.

FIGURA 7



■ CONTROL
■ EA

SE MUESTRA LA COMPARACION DE LOS POTENCIALES EN LA CONDICION CONGRUENTE DE AMBOS GRUPOS. NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN NINGUNO DE LOS COMPONENTES YA QUE AMBOS PRESENTAN LA MISMA MORFOLOGIA.



■ CONTROL
■ EA

SE MUESTRA LA COMPARACION DE LOS POTENCIALES EN LA CONDICION INCONGRUENTE DE AMBOS GRUPOS. NO HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN EL N100 P200 Y EL AREA 2 SIN EMBARGO SE OBSERVA LA DIFERENCIA DE AMPLITUD EN EL N400.