

120  
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

DEPARTAMENTO DE PROCESOS BASICOS Y METODOLOGIA

ESTUDIO EN FAMILIARES EN RIESGO DE  
HEREDAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:  
CORRELACION DE ELECTROENCEFALOGRAFIA  
Y NEUROPSICOLOGIA

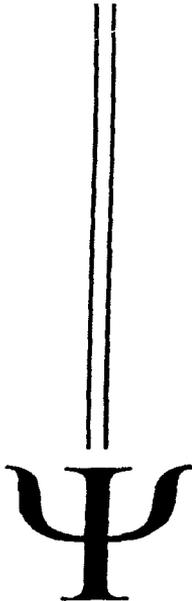
T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADA EN PSICOLOGIA  
P R E S E N T A :  
MARIA ESTHER GOMEZ PEREZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. FEGGY OSTROSKY-SOLIS

SINODALES: DR. DAVID N. VELAZQUEZ MARTINEZ  
DRA. MARIA CORSI CABRERA  
DR. MIGUEL ANGEL GUEVARA PEREZ  
DR. FELIPE CRUZ PEREZ

MEXICO, D. F.

1997



TESIS CON  
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.

## DEDICATORIA

**Este trabajo está dedicado con todo mi cariño, admiración y agradecimiento a mis padres:**

**Ma. Esther y Elías.**



## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	
1. Definición de demencia	3
1.1 Clasificación de las demencias	3
2. Enfermedad de Alzheimer	9
2.1 Características neuropatológicas	10
2.2 Características neuroquímicas	13
2.3 Etiología	15
3. Neuropsicología	20
3.1 Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer	22
4. Electroencefalograma	27
4.1 Electroencefalograma en la Enfermedad de Alzheimer	31
4.2 Ondas lentas y sistema colinérgico	35
III. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN	38
1. Objetivos	38
2. Hipótesis	38
3. Definición de variables	39
4. Sujetos	39
5. Evaluación neuropsicológica	40
5.1 Procedimiento	44
5.2 Análisis de resultados	44
6. Registro electroencefalográfico	44
6.1 Procedimiento	45
6.2 Análisis de resultados	45
7. Correlación entre neuropsicología y electroencefalografía	46
IV. RESULTADOS	
1. Datos neuropsicológicos	47
2. Registro electroencefalográfico	53
3. Correlación entre neuropsicología y electroencefalograma	65
V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	67
VI. REFERENCIAS	76

## RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral caracterizado por una demencia progresiva que aparece en las etapas medias y tardías de la vida. En ella se identifican pérdidas de memoria, alteraciones de lenguaje, ineficacia en actividades diarias, alteraciones en el estado de ánimo, etc. Hasta la fecha, la causa por la cual se produce este proceso degenerativo es desconocida. Se han postulado diversas hipótesis para explicar el origen de la EA, entre las cuales se encuentran hipótesis genéticas. En términos generales, se considera que el 60% de los casos son esporádicos y en el 40% restante existen antecedentes familiares con alteraciones en los cromosomas 1, 14, 19 y 21. Uno de los principales problemas en la búsqueda de posibilidades terapéuticas para la EA es que su diagnóstico se realiza en etapas tardías, cuando el deterioro conductual y fisiológico está muy avanzado. Este estudio tiene como objetivo investigar si las valoraciones electrofisiológicas y neuropsicológicas pueden aportar datos objetivos y tempranos para evaluar la presencia de alteraciones en individuos asintomáticos, pero con alto riesgo genético de padecer EA. Para ello, se evaluó una población de familiares de pacientes con enfermedad de Alzheimer de etiología genética y a un grupo control pareado por edad y educación. Se realizó una valoración neuropsicológica completa y un análisis cuantitativo de electroencefalograma. En las evaluaciones neuropsicológicas, y en relación con los datos normativos previamente establecidos, seis sujetos de la muestra experimental presentaron más de dos desviaciones estándar por debajo de la media en mediciones de evocación de la información, evaluada mediante pruebas de memoria verbal y no verbal. En cuanto a las variables electroencefalográficas se encontró que cuatro familiares obtuvieron puntajes disminuidos de la potencia absoluta y relativa en las bandas alfa y beta, un aumento en la potencia relativa de la banda theta y una disminución en la correlación inter e intrahemisférica. Una segunda evaluación de los sujetos mostró que el patrón neuropsicológico y electrofisiológico se mantuvo. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre la banda beta y el aprendizaje de palabras y entre la banda alfa1, alfa2 y la memoria visual y el diseño con cubos. Estas pruebas podrían ser un índice preclínico objetivo de los trastornos cognoscitivos que se presentan en las primeras etapas de un proceso demencial.

Esta tesis recibió apoyo de PAPIIT, IN201994

## I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este siglo los progresos técnicos y científicos han llevado a un aumento de la duración del promedio de vida, especialmente a través del desarrollo de tratamientos para las enfermedades infecciosas. De acuerdo a estimaciones de las Naciones Unidas, la esperanza de vida muestra una tendencia creciente en casi todo el mundo. En México el promedio de vida en 1950 era de 49.7 años para el hombre y de 52.7 para la mujer; sin embargo, para el año 2020 se ha situado en los 69.4 años para el hombre y 74.5 para la mujer (Estadísticas vitales, 1990). Lo anterior ha dado como resultado que gran parte de la población alcance una edad en la que las enfermedades propias de las épocas tardías, como es el caso de las demencias, sean más comunes. Por estas razones es importante entender los mecanismos que participan en las enfermedades de la tercera edad así como desarrollar estrategias terapéuticas para esta población.

Cuando el paciente presenta un cuadro demencial en etapas avanzadas, la historia clínica, la aplicación de escalas sobre el estado mental y la aplicación de varios instrumentos neuropsicológicos permite hacer una distinción entre pacientes con demencia y sujetos sanos. Sin embargo, los problemas diagnósticos ocurren cuando el cuadro demencial se está iniciando porque el evaluador puede confundir los signos y síntomas de la demencia con los de las alteraciones que ocurren durante el envejecimiento normal o en cuadros depresivos.

Así, como señalan Ostrosky-Solis y cols (1995), la identificación temprana y el diagnóstico diferencial de un cuadro demencial es de gran importancia para el desarrollo de cualquier terapia potencial que intente prevenir o retrasar el progreso de la enfermedad. Aún más, cualquier terapia potencial se debe ofrecer durante las etapas iniciales del proceso demencial, ya que es en este momento que el deterioro conductual y del sistema nervioso no se ha generalizado y, por lo tanto, el tratamiento puede tener algún beneficio.

El objetivo de esta investigación fue determinar si las valoraciones neuropsicológicas y electroencefalográficas pueden aportar datos objetivos y

**tempranos para evaluar la presencia de alteraciones en individuos asintomáticos pero con alto riesgo genético de padecer la Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF).**

La presente tesis está formada por seis capítulos. En el primer capítulo se da una definición de las demencias, así como algunas maneras en las cuales se han clasificado. El capítulo dos abarca las características neuropatológicas, neuroquímicas y la etiología de un tipo de demencia denominada Enfermedad de Alzheimer (EA). El capítulo tres describe a la Neuropsicología como una alternativa para estudiar las relaciones entre el cerebro y la conducta y hace una revisión de las alteraciones neuropsicológicas observadas en la EA. En el cuarto capítulo se aborda la importancia del electroencefalograma (EEG) como una técnica de investigación en Psicofisiología, así como una descripción de las alteraciones de la actividad cerebral características de la EA. En el capítulo cinco se plantea el desarrollo de esta investigación, especificando los objetivos, las hipótesis y la metodología empleada. Por último, se presentan los resultados neuropsicológicos y electroencefalográficos obtenidos y una discusión sobre los mismos.

## II. MARCO TEÓRICO

### I. Definición de Demencia

Históricamente el concepto de demencia ha sido utilizado de distintas maneras. En 1812 Benjamin Rush introdujo este término a la neuropsiquiatría Americana tomándolo de Pinel, un psiquiatra francés que lo utilizaba para referirse a los pacientes que mostraban un deterioro intelectual e idiotez. Desde su introducción este término se ha definido y redefinido, reflejando la evolución del conocimiento relacionado a los tipos de desórdenes que producen deterioro intelectual y modificando los criterios para la identificación y diagnóstico de las demencias (Cummings y Benson, 1992).

La incidencia de las demencias es proporcional a la edad por lo que se ha estimado que se presentan aproximadamente en el 5% de las personas de edad avanzada (65 años) y en un 20% de las personas de 80 años o más (Katzman, 1976).

De acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) la característica esencial de las demencias es el desarrollo de múltiples déficits cognoscitivos que incluyen un deterioro de memoria y al menos alguna de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia o alteraciones en las funciones ejecutivas. Estos déficits deben de ser lo suficientemente severos como para causar deterioro en el funcionamiento social y laboral y deben representar una disminución del funcionamiento previo de la persona. Estas anomalías no deben de ocurrir durante el curso de delirios y deben de 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 Clasificación de las Demencias

La demencia es una entidad heterogénea que ha sido clasificada en base a las diferentes variables que determinan su aparición, tales como: la edad de inicio, la etiología, la patología subyacente (p.ej. degenerativa, vascular o metabólica), los signos neurológicos que la acompañan, el compromiso cortical o la respuesta a la terapia (Ostrosky-Solis, 1996).

En el proceso demencial, la alteración diferencial de las estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC) produce perfiles o patrones específicos de déficits neuropsicológicos de forma tal que, dependiendo de la topografía del daño, se manifiestaran diferentes patrones de alteraciones cognitivas. Así se han identificado dos patrones básicos de alteraciones neuropsicológicas que han clasificado a las demencias de acuerdo a su mayor participación neuroanatómica (Tabla 1). El primer patrón incluye a las demencias corticales en las cuales se afecta principalmente la corteza cerebral. En él se encuentran la EA, la enfermedad de Pick y la degeneración del lóbulo frontal. El segundo patrón se ha denominado subcortical e incluye a los desórdenes extrapiramidales, la hidrocefalia y las condiciones tóxico-metabólicas que producen disfunciones importantes en los ganglios basales, tálamo y tallo cerebral. Existe, además, una categoría mixta que involucra tanto estructuras corticales como subcorticales e incluye condiciones tales como demencia multi-infántica e infecciones por virus lentos (Cummings y Benson, 1992).

Tanto el patrón cortical como el subcortical tienen características clínicas distintivos (Tabla 2). Las características clínicas de las demencias corticales incluyen afasia con dificultades en la denominación y un comprensión deteriorada, alteraciones de memoria (incluyendo déficits en el aprendizaje nuevo y el recuerdo de hechos remotos), agnosia y apraxia. Las alteraciones visoespaciales y constructivas pueden ser prominentes, la habilidad de cálculo se encuentra afectada y la capacidad de juicio es pobre. Con frecuencia se observan en los pacientes problemas para vestirse y desorientación ambiental. La personalidad se mantiene relativamente preservada pero puede aparecer desinterés o desinhibición. Los exámenes neurológicos básicos permanecen normales hasta las etapas tardías de la enfermedad. La marcha, la postura, el tono, los reflejos, el habla y la articulación se encuentran preservados. El habla mantiene un volumen y articulación normales (Cummings y Benson, 1992).

Tabla 1. Clasificación de las demencias basada en la ocurrencia de disfunciones corticales o subcorticales.

Demencias corticales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Alzheimer</li> <li>Enfermedad de Pick</li> <li>Degeneración del lóbulo frontal</li> </ul>
Demencias subcorticales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes extrapiramidales</li> <li>Enfermedad de Parkinson</li> <li>Enfermedad de Huntington</li> <li>Enfermedad de Wilson</li> <li>Degeneración espino-cerebelar</li> <li>Hidrocefalia</li> <li>Síndrome demencial de depresión</li> <li>Enfermedades de la sustancia blanca</li> <li>Esclerosis múltiple</li> <li>Encefalopatía por VIH</li> <li>Demencias vasculares</li> <li>Estado lacunar</li> <li>Enfermedad de Binswanger</li> </ul>
Demencias combinadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demencias multi-infarto</li> <li>Demencias por infección</li> <li>Encefalopatías tóxico-metabólicas</li> <li>Enfermedades sistémicas</li> <li>Endocrinopatías</li> <li>Síndromes demenciales misceláneos</li> <li>Posttraumáticos</li> <li>Postanóxicos</li> </ul>

Tomada de Cummings y Benson (1992)

Por su parte, las características clínicas de las demencias subcorticales consisten en un entecimiento y deterioro de las habilidades cognitivas, olvido y alteraciones del afecto. Se observa bradicinesia en la función motora, acompañada por un entecimiento del habla, de la cognición y de la comprensión. Las alteraciones de memoria se caracterizan por dificultades en la recuperación espontánea de la información almacenada previamente. Con

frecuencia en la actividad motora se encuentran alteraciones de la postura , movimientos lentos, corea, temblor, el tono se encuentra aumentado y el habla es disártrica (Cummings y Benson, 1992).

Tabla 2. Características clínicas de la demencia cortical y subcortical

Característica	Demencia Cortical	Demencia Subcortical
Expresión Verbal Lenguaje Habla	Afásico Normal	Normal Anormal (hipotónico disártrico, mudo)
Estado Mental Memoria Cognición	Amnesia (déficits de aprendizaje) Anormal (acalculia, juicio pobre, abstracción deteriorada)	Olvido (déficits en recuperación) Anormal (lenta, deteriorada)
Afecto	Anormal (indiferente o desinhibido)	Anormal (apático o deprimido)
Sistema Motor Postura Tono Movimientos Marcha	Normal * Normal * Normal * Normal *	Anormal (encorvada, extendida) Frecuentemente incrementado Anormal (temblor, corea, distonia) Anormal

\* El deterioro en el sistema motor, con tono aumentado y una tendencia a asumir posturas flexionadas, aparece en las etapas finales de las demencias corticales.

Tomada de Cummings y Benson (1992)

Esta clasificación puede resultar confusa debido a que las demencias subcorticales progresivamente presentan alteraciones corticales y estas últimas presentan también signos y/o síntomas subcorticales; sin embargo, ha sido un paso importante hacia el establecimiento de un diagnóstico etiológico y un eventual tratamiento.

Hasta hace poco tiempo la demencia se había considerado como una entidad progresiva de carácter irreversible. Sin embargo, en los últimos años este

concepto se ha ampliado y se sabe que en algunos casos, dependiendo de la etiología, se puede desacelerar y aún revertir el proceso demencial mediante un tratamiento oportuno. De esta manera, como Ostrosky-Sclis (1996) señala, de acuerdo con sus posibilidades de tratamiento las demencias se han clasificado en tratables, no tratables y parcialmente tratables. La tabla 3 muestra la clasificación de las demencias de acuerdo a su posibilidad de tratamiento.

Las demencias tratables son aquellas que tienen una etiología conocida y pueden ser susceptibles a tratamiento médico o quirúrgico. Esta categoría incluye tres grandes subgrupos: 1) demencias producidas por condiciones intracraneales, 2) demencias metabólicas y 3) demencias tóxicas.

Las demencias parcialmente tratables incluyen aquellos tipos de demencias en las que un tratamiento oportuno podría detener el proceso demencial pero no revertirlo completamente.

Por último, las demencias no tratables incluyen aquellos casos debidos a una lesión cerebral irreversible, para las cuales no hay un tratamiento conocido.

Tabla 3. Clasificación de las demencias en tratables, parcialmente tratables y no tratables.

<p><b>Demencias tratables reversibles o potencialmente reversibles</b></p>	<p>Condiciones intracraneales  Hematoma subdural  Neoplasias intracraneales</p> <p>Demencias metabólicas  Anoxia por deficiencias cardíacas o pulmonares  Deficiencias renales crónicas  Encefalopatía renal crónica  Alteraciones endócrinas  Anormalidades electrolíticas  Deficiencias vitamínicas  Desórdenes vasculares del colágeno  Infecciones del SNC</p> <p>Demencias tóxicas  Drogas  Metales  Agentes industriales</p>
<p><b>Demencias parcialmente tratables</b></p>	<p>Hidrocefalia  Neurosifilis  Enfermedad de Wilson  Demencia vascular</p>
<p><b>Demencias no tratables</b></p>	<p>Enfermedad de Alzheimer  Enfermedad de Pick  Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob  Enfermedad de Huntington  Enfermedad de Parkinson</p>

Tomada de Ostrosky-Solis, 1996

## **2. Enfermedad de Alzheimer**

La EA es la causa más común de deterioro cognoscitivo en la vejez y se ha estimado que tiene una prevalencia del 3 al 11% en las personas mayores de 65 años. Debido a que el número de personas con esta edad está aumentando, el número de pacientes con EA también aumentará. Se ha estimado que a principios del siglo 21 habrá por lo menos 7 millones de pacientes con esta enfermedad en los Estados Unidos. En vista de lo anterior la EA y sus complicaciones podrían llegar a ser la cuarta o quinta causa más común de muerte en los Estados Unidos (Corey-Bloom y cols. 1995).

La Asociación Mexicana de Alzheimer y Enfermedades Similares (AMAES), señala que hay alrededor de 350 000 mexicanos mayores de 60 años que padecen esta enfermedad, lo que representa el 6% de la población de ancianos del país.

La edad de aparición de la EA puede indicarse por uno de los siguientes subtipos: a) con inicio temprano si aparece a los 65 años o menos y b) con inicio tardío si se presenta después de los 65 años.

La EA se caracteriza por un cuadro de deterioro intelectual patológicamente acelerado que puede aparecer desde la cuarta década de la vida y en ella se identifican pérdidas progresivas de memoria, alteraciones de lenguaje, ineficacia en actividades diarias y alteraciones en el estado de ánimo (Cummings y Benson, 1992).

Uno de los criterios diagnósticos de esta enfermedad que han sido empleados con mayor frecuencia es el del Instituto Nacional de Desórdenes Comunicativos Neurológicos e Infarto y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA) (Mckhann y cols. 1984). De acuerdo con estas organizaciones el diagnóstico de esta enfermedad se clasifica en definitivo, probable y posible.

El diagnóstico definitivo de la EA requiere de evidencias clínicas de la presencia de la enfermedad así como evidencias histopatológicas obtenidas a partir de biopsias o autopsias.

El criterio para el diagnóstico de EA probable incluye el uso de exámenes sobre el estado mental y pruebas neuropsicológicas que muestren déficits en dos o más áreas cognitivas, un deterioro progresivo de memoria y de otras funciones cognitivas, conservando el estado de conciencia y excluyendo otros desórdenes sistémicos o cerebrales que pudieran estar relacionados a los déficits progresivos en memoria y cognición. Este criterio se apoya en resultados de laboratorio tales como tomografía computarizada que muestre una atrofia cerebral progresiva o en un patrón normal o cambios no específicos (aumento de actividad de ondas lentas) en el EEG.

Por último, el diagnóstico de EA posible se realiza si un síndrome demencial con características típicas se presenta junto con otro desorden cerebral o sistémico que se sospecha no es la causa de la demencia. Un diagnóstico de EA posible se puede hacer también en los casos de síndromes demenciales que se presentan en ausencia de otros desórdenes neurológicos, psiquiátricos o sistémicos y en presencia de variaciones en el inicio de la enfermedad en su presentación o en su curso clínico.

Debido a que actualmente esta enfermedad no puede ser diagnosticado definitivamente mediante métodos no invasivos, la evaluación de los pacientes con demencia requiere poner atención a las características clínicas de otras condiciones que pueden causar demencia. La presencia de enfermedades potencialmente tratables tiene una importancia especial. Por lo menos del 10 al 20% de los pacientes que presentan demencia tienen condiciones tratables o potencialmente reversibles. El reconocimiento temprano y el tratamiento apropiado de las causas de las demencias tratables son de gran importancia porque las demoras en el tratamiento pueden resultar en muerte o daño permanente (Friedland, 1993).

### 2.1 Características neuropatológicas

Macroscópicamente la característica primordial que ha sido asociada a la EA es una marcada atrofia cerebral. En la corteza cerebral los lóbulos frontales y temporales se afectan y se observa un ensanchamiento ventricular. Existe además una contracción o disminución del manto cortical y una pérdida de

materia blanca hemisférica. Estas características son distintivas pero no necesariamente diagnósticas y aún en los casos que ocurren antes de los 65 años puede ocurrir que la atrofia cerebral no sea pronunciada y que se vea "oscurecida" por la disminución en el tamaño del cerebro asociada al envejecimiento normal (Pearson y cols, 1985; Pery, 1986).

Por lo tanto, a nivel macroscópico el neuropatólogo no puede hacer un diagnóstico de la EA con certeza y se requiere, por lo tanto, poner más énfasis a las características microscópicas (Pery, 1986).

Dentro de las características microscópicas observadas en la EA se encuentran las siguientes:

a) Placas seniles. Tanto en el envejecimiento normal como en la EA, las placas seniles evolucionan lentamente y se acumulan en la corteza cerebral en forma de estructuras esféricas. Estas estructuras se caracterizan por un centro donde se acumula la proteína beta amiloide y una alta concentración de aluminio y silicón. Poseen un borde de axones y dendritas, denominados colectivamente reuntas, que se encuentra afectado y que rodea a una masa extracelular de filamentos delgados, formados principalmente por proteínas. Las placas contienen, además, 2 tipos de células gliales alteradas. En el centro de las placas maduras se observan células microgliales que son basureros capaces de responder a inflamación o destrucción del tejido del sistema nervioso en muchas alteraciones cerebrales. Alrededor de la placa existen también astrocitos, células gliales que se encuentran comúnmente en áreas cerebrales dañadas (Pery, 1986; Selkoe, 1991; Teixeira, 1994).

Las placas seniles se observan principalmente en regiones subcorticales como la amígdala o el hipocampo y su densidad aumenta conforme avanza el cuadro demencial.

La cuantificación de la densidad de placas neocorticales aporta medios confiables para estimar la severidad de la EA y para distinguirla de los cambios propios del envejecimiento normal (Pery, 1986).

b) Arañas neurofibrilares: Están constituidas por una acumulación filamentososa anormal en el citoplasma de las neuronas. Estos filamentos están

compuestos de una forma modificada de una proteína neuronal llamada Tau, que es la unidad de la que se componen los microtúbulos del citoesqueleto neuronal. Además, diversos análisis inorgánicos han revelado niveles incrementados de aluminio en el núcleo de células con marañas neurofibrilares. La presencia de marañas neurofibrilares se ha asociado a alteraciones que incluyen anomalías en el transporte intracelular. Se forman principalmente en la neocorteza e hipocampo y, por lo general son más numerosas en los casos que tienen una historia larga de la enfermedad. En la neocorteza son más numerosas en los lóbulos frontales, parietales y temporales. También se encuentran, aunque en menor número, en el núcleo basal de Meynert y en los núcleos del tallo cerebral (Perry, 1986; Selkoe, 1991; Teixeira, 1994).

Es improbable que el patrón de formación de marañas corticales sea consistente o específico ya que en las personas que mueren después de los 75-80 años, la distribución cortical, tanto de las marañas como de las placas, puede ser muy variable y focal. Al igual que en el caso de las placas, las marañas neurofibrilares no son específicas de la EA y ocurren en otras enfermedades crónicas del cerebro humano (Perry, 1986; Selkoe, 1991).

Aún más, la mayoría de las personas que vivan 70 u 80 años desarrollarán al menos algunas placas seniles y marañas neurofibrilares, especialmente en el hipocampo y en otras regiones cerebrales que son importantes para funciones como la memoria (Selkoe, 1991).

c) Degeneración granulovacuolar: Morfológicamente se reconoce como zonas citoplásmicas esféricas con un centro teñido, estas estructuras pueden coexistir dentro de neuronas con formación de marañas neurofibrilares. Ocurre principalmente en las neuronas piramidales del hipocampo (Perry, 1986; Henderson y Finch, 1989).

d) Pérdida neuronal cortical. El grado de pérdida neuronal en la corteza cerebral es hasta cierto punto controversial. Algunos investigadores no han encontrado una pérdida significativa de neuronas corticales, mientras que otros han reportado pérdidas substanciales de neuronas, principalmente en capas corticales profundas de los lóbulos frontales y temporales (Perry, 1986).

Debido a que se puede presentar una baja densidad de placas y nudos en estructuras subcorticales de muchos ancianos clínicamente normales, se puede inferir que la función cerebral se encuentra relativamente intacta por la presencia de algunas de estas lesiones. Los síntomas clínicos de la demencia se relacionan, de acuerdo a autores como Perry (1986) a la presencia de lesiones más numerosas, por ambas de cierto umbral que puede variar en distintos individuos.

Los estudios neuropatológicos tradicionalmente se han centrado en focalizar la patología observada en la EA en lugares específicos; sin embargo, es necesario también tener en cuenta que cualquier tarea cognoscitiva se realiza mediante la participación de diferentes zonas integradas mediante complejas conexiones. Los síndromes de desconexión (Geschwind, 1965) se han descrito como pérdidas cognoscitivas severas, tales como afasia, agnosia o apraxia, que surgen como resultado de interrupciones de conexiones estructurales entre áreas corticales funcionalmente relacionadas. En 1986 Morrison y cols (en Leuchler y cols, 1992) plantearon que la EA es un síndrome de desconexión neocortical en el cual las áreas asociativas pierden conexiones aferentes y eferentes. De acuerdo con Pearson y cols (1985) estas desconexiones ocurren a nivel cortical y se asocian a la muerte de neuronas piramidales que proveen proyecciones córtico-corticales.

## 2.2 Características neuroquímicas

En la EA el interés por el estado de varios núcleos subcorticales no talámicos ha surgido, en parte, a raíz del descubrimiento de anomalías en algunos neurotransmisores corticales. La mayoría de los estudios neuropatológicos, con el objetivo de proporcionar correlatos morfológicos de los déficits en los transmisores corticales, han examinado la cantidad de neuronas en estos núcleos (Perry, 1986).

Se ha sugerido que la principal proyección colinérgica a la corteza se deriva del Núcleo basal de Meynert. A partir de diversos estudios se ha encontrado que en la EA algunos núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior, entre los que se encuentra precisamente el núcleo de Meynert, se encuentran

afectados. La pérdida real de neuronas de este núcleo en la EA varía desde un 75% en los casos preseniles, generalmente más avanzados, hasta poca nada en algunos casos seniles, generalmente más moderados, aunque esta tendencia no siempre se cumple (Perry, 1986).

A pesar de que con la edad se presenta una reducción en los niveles de enzimas colinérgicas, así como una pérdida neuronal, se ha encontrado que en los pacientes con EA estos niveles disminuyen 20% con respecto a sujetos controles (sin alteraciones aparentes) de su misma edad (Perry y cols, 1978).

Estas observaciones, junto con la patología colinérgica cortical, son compatibles con una degeneración retrógrada de las neuronas que mandan proyecciones hacia la corteza en respuesta a anomalías en sus campos terminales. Tal pérdida neuronal, como ocurre en la EA, es más marcada en aquellas células que inervan áreas corticales donde la densidad de placas es mayor (Perry, 1986).

Además de las alteraciones de las enzimas colinérgicas también se ha reportado una reducción en la concentración de GABA, somatostatina, noradrenalina, serotonina y sustancia P (McGeer y cols, 1985). Sin embargo, la significancia clínica de estos hallazgos aún no es clara.

De acuerdo con Perry (1986) las anomalías neuroquímicas en algunas sistemas de transmisión cortical, especialmente el raté dorsal serotoninérgico, son compatibles con una alteración del proceso axonal terminal relacionado a la evolución de las marañas. Si el concepto de que las neuronas subcorticales con marañas alteran el transporte intracelular (especialmente axonal) se aplica igualmente a las neuronas corticales con nudos, entonces el gran número de neuronas corticales con nudos en la EA deben de tener un funcionamiento axonal deteriorado o una degeneración axonal. Las neuronas corticales que desarrollan nudos tienen conexiones dendríticas y axonales con circuitos neuronales locales, y mandan proyecciones a regiones corticales y subcorticales. El hecho de que estas áreas se encuentran degeneradas en la EA se apoya por la contracción o disminución del manto cortical y la pérdida de materia blanca hemisférica visible macroscópicamente. Es probable, por lo tanto, que las vías

locales y de proyección neocortical estén considerablemente deterioradas en la EA y que a este deterioro se sumen más pérdidas neuronales subcorticales, por lo menos en los casos avanzados.

### 2.3 Etiología

Hasta la fecha la causa por la cual se origina la EA se desconoce. Sin embargo, se han postulado varias hipótesis para tratar de explicar esta cuestión (Tabla 4).

Tabla 4. Algunas de las posibles etiologías de la enfermedad de Alzheimer

Etiología	Mecanismo de acción
Infecciones virales	Presencia en algunas enfermedades infecciosas de estructuras semejantes a las placas seniles
Aluminio	Tasas anormalmente altas de aluminio en la sangre
Hereditaria	Genes anómalos en los cromosomas 21, 14, 19 y 1
Vascular	Depósitos de proteína beta amiloide en los vasos del cerebro

1) Infecciones virales: En un grupo de enfermedades asociadas a agentes de infección presentes en el SNC se han observado estructuras con una semejanza morfológica a las placas observadas en la EA, que se asume son virus lentos. Estas enfermedades pueden transmitirse a la misma o diferente especie a partir de tejido cerebral afectado. Sin embargo, a pesar de las semejanzas morfológicas en las placas con contenido amiloide fibrilar, los intentos para transmitir la EA a animales no han sido exitosos. La identificación de marañas en las infecciones crónicas virales del SNC apoya la posible etiología viral en la EA; sin embargo, la situación es más compleja debido a que la formación de nudos en enfermedades no infecciosas indica que los nudos no son necesariamente una consecuencia de las infecciones virales.

Una hipótesis atractiva desarrollada por diversos grupos se basa en la semejanza entre la distribución cerebral de la patología tipo Alzheimer y las áreas afectadas por la encefalitis de herpes simple (regiones cerebrales olfativas, el cerebro anterior basal y regiones temporales, límbicas y corticales). Esta hipótesis

sostiene que una forma de infección lenta del herpes simple puede causar la EA. Sin embargo, hasta la fecha los intentos para localizar el genoma (estudio de la información genética en el hombre) del herpes en cerebros con EA no han sido exitosos y se deben realizar más investigaciones con otros genomas virales (Perry, 1986).

2) Aluminio: Los factores ambientales asociados al complejo de GUAM (dieta baja en calcio y magnesio y alta en aluminio) y la presencia en este trastorno de nudos asociados con depósito de aluminio han provocado el surgimiento de preguntas respecto al posible papel de factores ambientales semejantes en el desarrollo de la EA, de la enfermedad de Parkinson y de las enfermedades propias de las neuronas motoras. Sin embargo, esta asociación entre los nudos y la acumulación de aluminio puede ser secundaria a una mayor afinidad por el aluminio de las neuronas dañadas. Además, cuando se induce experimentalmente la formación de cambios neurofibrilares con la administración de aluminio los cambios producidos tienen una apariencia y distribución distintas a las alteraciones observadas en la EA (Wurtman, 1985).

3) Hipótesis Genéticas. De acuerdo con Katzman (1986) en el 60% de los casos esta enfermedad se manifiesta de manera esporádica, mientras que en el 40% restante existen antecedentes familiares (Tabla 5). Lo anterior plantea la existencia de dos grandes tipos de EA conocidos como: Enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico y Enfermedad de Alzheimer Familiar.

El estudio de la proteína beta amiloide, que como se mencionó anteriormente se encuentra acumulada en las personas con EA, ha ayudado a aclarar las bases genéticas de esta enfermedad a partir del descubrimiento de que su precursor es codificado por un gen localizado en el cromosoma 21. Así, se ha planteado que en algunos casos esta enfermedad se debe a una mutación del gen precursor de la proteína beta amiloide (APP). A raíz de esto se comprendió por qué las personas con Síndrome de Down, que nacen con una copia extra del cromosoma 21, desarrollan depósitos de beta amiloide a una edad relativamente temprana (Selkoe, 1991; Soininen y cols, 1993).

Goate y cols (1991) encontraron dos familias en las que todas las personas que tenían EAF contaban con un patrón particular de DNA en el gen de la proteína beta amiloide. Cuando los investigadores hicieron un estudio más detallado de la información genética responsable de codificar la proteína beta amiloide, encontraron que ciertos aminoácidos presentaban una mutación. Debido a que no se habían encontrado mutaciones en el gen beta APP en sujetos normales o con EAF, este cambio probablemente no sea un evento irrelevante sino la causa de la EAF en estas familias.

Al principio pareció que el gen que codifica para la proteína beta amiloide era el responsable de los casos de EAF de inicio temprano. Sin embargo, la situación es más compleja. Varios estudios realizados a finales de 1987 y principios de 1988, no encontraron alteraciones en el gen que codifica para dicha proteína en un grupo de pacientes con EAF. Más aún, autores como Schellenberg y cols (1988) no pudieron demostrar que existiera una unión de EA a marcadores en el cromosoma 21 en varias familias distintas, incluyendo algunas con inicio tardío de la enfermedad.

Estos y otros estudios han llevado a la conclusión de que la EAF es genéticamente heterogénea.

Schellenberg y cols (1992a) encontraron una asociación de marcadores en el brazo largo del cromosoma 14 en familias con herencia de EA de inicio temprano.

Por su parte, Aionso y cols (1992) analizaron a un grupo de ocho familias mexicanas con por lo menos un miembro afectado con EA, a los cuales se les encontró también una asociación de marcadores al cromosoma 14, sin antecedentes de Síndrome de Down.

Debido a que una proteína llamada apolipoproteína E (ApoE) ha sido también asociada al brazo largo del cromosoma 19 de pacientes con EA de inicio tardío, algunas evidencias han llevado a varios investigadores a examinarla (Pencak-Vance y cols, 1991):

La ApoE es una proteína involucrada en el transporte de colesterol. Es producida y secretada en el SNC y se incrementa en varias enfermedades

neurodegenerativas crónicas. En la EA la ApoE se une a las placas seniles y a las marañas neurofibrilares (Namba y cols, 1991).

La ApoE tiene tres alelos: ApoE-alelo2, ApoE-alelo3 y ApoE-alelo4. La correlación de ApoE alelo-4 con el incremento de amiloide confirmado en varios estudios sugiere que esta proteína está asociada a los depósitos de beta amiloide en la EA (Pericak-Vance y cols, 1991; Roses, 1995).

En 1988 Bira y cols describieron a 5 familias con EA de inicio entre los 50 y 64 años, cuyos miembros son descendientes de un grupo conocido como los Germanos del Voiga. En estas familias no se encontró una asociación a marcadores de ninguno de los cromosomas previamente descritos sugiriendo la existencia de otros genes relacionados con la EAF.

Recientemente Levy-Lahad y cols (1995) describieron que un gen asociado al cromosoma 1 podría ser candidato para la EAF en este grupo de familias.

Todos estos factores genéticos incrementan la posibilidad de padecer la EA; sin embargo, debido a que estos estudios no están basados en la participación definitiva de un gen, aún no permiten asegurar un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Actualmente los estudios genéticos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial pero no pueden predecir cuando el individuo presentará síntomas clínicos. Como señala Roses (1995), dependiendo de la edad en la que se realice el genotipo, el riesgo cuantitativo de padecer la enfermedad puede ser menor que el riesgo de morir en un accidente automovilístico.

Aún más Terney y cols (1996) realizaron un meta-análisis de ocho estudios donde evaluaron la sensibilidad de los factores genéticos para predecir la EA. Encontraron que estos factores son sensibles para predecirla únicamente en un 57% de los casos. Estos hallazgos sugieren que el conocimiento del genotipo que interviene en la EA, por sí sola, es insuficiente para predecir qué sujetos con deterioros tempranos de memoria desarrollarán la EA. Sin embargo, al incluir en los modelos de predicción la ejecución de sujetos en pruebas de memoria

encontraron que el porcentaje de acierto en la predicción aumentaba hasta un 89%

Por lo tanto, el conocimiento de los genotipos asociados a la EA será un indicador más confiable del desarrollo de esta enfermedad a medida que se acompañe por otros estudios tales como las baterías neuropsicológicas y los estudios electroencefalográficos que han demostrado ser útiles en el diagnóstico temprano de las demencias (Ostrasky-Soles y cols. 1995).

Tabla 5. Clasificación genética de la EAF

Cromosoma	Tipo	Gen	Edad
21	Familiar	APP	Alrededor 55 años
14	Familiar	S182	Alrededor 40 años
19	Familiar y esporádica	ApoE	Después 55 años
1	Familiar	5.1, STM2	Alrededor 50 años

Adaptada de Roses, 1995.

### 3. Neuropsicología

La neuropsicología es una disciplina relativamente nueva, derivada de la neurología y de la psicología, que empezó a desarrollar una identidad propia a principios de este siglo. La necesidad de estudiar y diagnosticar a los soldados que sufrieron un daño cerebral y alteraciones conductuales durante la guerra provocó una demanda creciente en el interés por su desarrollo.

Esta disciplina estudia las relaciones existentes entre la función cerebral y la conducta. Se basa en el análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociadas a trastornos de la actividad cerebral, provocadas por daño o enfermedad (Ardila y Ostrosky-Solis, 1991).

Entre los objetivos de la evaluación neuropsicológica se encuentran: verificar la existencia de trastornos cognoscitivos relacionados con el daño cerebral, determinar la magnitud del daño, establecer la habilidad del paciente para regresar al estilo de vida previo y especificar un programa óptimo de rehabilitación y las modificaciones que será necesario introducir en la vida del paciente para poder manejarlo (Ardila y Ostrosky-Solis, 1991).

Entre sus aplicaciones prácticas, la eficacia del diagnóstico ha sido probablemente la que ha recibido más atención y reconocimiento. La evaluación neuropsicológica ha demostrado ser de gran utilidad en la discriminación entre síntomas psiquiátricos y neurológicos, en la distinción entre diferentes condiciones neurológicas y en la aportación de datos conductuales para la localización del sitio de lesión (Lezak, 1983).

No existen reglas rígidas para llevar a cabo un examen neuropsicológico. La enorme variedad de condiciones neurológicas, capacidades de los pacientes y propósitos de la evaluación requieren de una aproximación abierta y flexible (Lezak, 1983). Así, esta evaluación difiere de las pruebas psicométricas especialmente en cuanto se centra en el examen de los defectos, sin quedarse únicamente con los datos de las desviaciones en la ejecución. En la evaluación formal se administran varias pruebas estandarizadas, pero al mismo tiempo se realiza una observación detallada de las respuestas generales del paciente a la prueba y a la situación de evaluación. Por lo tanto, a la vez que se lleva a cabo

el registro cuantitativo de las respuestas, se toman notas acerca del nivel de responsividad del paciente, reconocimiento de sus errores, respuestas emocionales a los ítemes fáciles y difíciles y, en general, de las características de la ejecución de la tarea (Ardila y Ostrosky-Solis, 1991).

De esta manera, las evaluaciones se centran en las necesidades, habilidades y limitaciones del paciente.

A pesar de la utilidad de las pruebas de laboratorio y de las evaluaciones neurológicas y del desarrollo de tecnología como la tomografía computarizada, aún existen numerosas condiciones en las cuales los descubrimientos neuropsicológicos son cruciales (Lezak, 1983). Esto es, los avances en la tecnología de neuroimagen nos han permitido mapear regiones cerebrales asociadas con diferentes aspectos del funcionamiento cognoscitivo, motor y afectivo. De la misma manera otros métodos de neurodiagnóstico tales como la tomografía axial computarizada y los estudios electrofisiológicos han desarrollado de una manera notable su sensibilidad a disfunciones cerebrales. Por su parte, las evaluaciones neuropsicológicas tienen una enorme utilidad en la comprensión de las habilidades conductuales de los pacientes, lo cual, a su vez, puede aplicarse tanto al diagnóstico diferencial de alteraciones específicas como al desarrollo de tratamientos. Así, el uso de la tecnología existente nos puede dar información acerca de la estructura cerebral, de la actividad metabólica y electrofisiológica, mientras que la neuropsicología puede darnos datos valiosos acerca del pensamiento, afecto, conducta y capacidades de los pacientes (Mapou y Spector, 1995).

Por todas sus características la evaluación neuropsicológica ha demostrado ser un procedimiento de diagnóstico válido y confiable ya que permite tener la presencia y localización del daño cerebral aún en ausencia de hallazgos físicos que confirmen la lesión y amplía nuestros conocimientos sobre la actividad y organización cerebral (Ardila y Ostrosky-Solis, 1991).

### 3.1 Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer

El envejecimiento en muchos individuos sanos se ha asociado con un leve deterioro de las funciones motoras, perceptuales, intelectuales y de memoria. Los cambios en la memoria reciente dependen de manera particular de la edad. En la mayoría de los casos estos cambios en la memoria son leves y no interfieren con las actividades diarias. La distinción de la pérdida de memoria entre el envejecimiento normal y la EA en las etapas iniciales de la enfermedad puede ser difícil. Además, con frecuencia, el establecimiento del inicio de esta enfermedad se complica debido a que el paciente no es un testigo confiable y los síntomas tempranos pueden ser tan ligeros que pueden pasar desapercibidos por los miembros de la familia (Karp, 1990; Friedland, 1993).

A pesar de estos problemas, diversos estudios han logrado plantear que el síntoma temprano más prominente de la EA es el inicio gradual de una pérdida progresiva de memoria, dificultad para resolver problemas, fallas para responder al ambiente con la velocidad y precisión acostumbradas y deterioro en las funciones de orientación. La pérdida de memoria es más prominente en el material que se ha adquirido recientemente, especialmente en aquellos eventos de una naturaleza impersonal. En diferentes estudios se ha encontrado consistentemente que en el inicio de la enfermedad los pacientes con EA comenten fallas en las pruebas de recuerdo demorado de material verbal. A pesar de que el paciente puede tener dificultades con la evocación inmediata de frases, una vez que esta memoria se adquiere frecuentemente la conserva en un grado considerable (Karp, 1990; Friedland, 1993; Sano y cols, 1995).

Un descubrimiento también característico de las etapas iniciales de la enfermedad es la relativa conservación de habilidades motoras y sensoriales (Friedland, 1993).

A medida que la enfermedad progresa la pérdida de memoria y la desorientación se vuelven más severas. Se pueden encontrar alteraciones en la percepción y pueden aparecer signos focales como afasia y apraxia. Frecuentemente, el paciente pierde la conciencia de su enfermedad y deja de intentar compensar los deterioros en sus funciones mentales. Pueden aparecer

desórdenes en la marcha, parálisis de los miembros e incontinencia urinaria, pero estas características son mucho menos prominentes y aparecen en las etapas tardías de la enfermedad (Karp, 1990).

Dadas estas características clínicas progresivas en la EA se han descrito tres fases en el desarrollo del padecimiento (Cummings y Benson, 1992; Ostrovsky-Solis, 1994):

a) Inicial o leve (llamada fase de olvido o amnésica). Abarca los primeros dos o tres años de la enfermedad y se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria, principalmente para hechos recientes, desorientación espacial e ineficacia para realizar actividades de la vida diaria. Se pueden observar alteraciones en el estado de ánimo, agitación e hiperactividad y, en algunos casos, puede aparecer depresión, apatía, falta de iniciativa y perplejidad.

b) Moderada o fase confusional. En esta etapa el paciente muestra un deterioro más acelerado de las funciones intelectuales, principalmente en la memoria para hechos recientes y para evocar nombres. Se observan síntomas focales como apraxia, afasia, agnosia y acalculia. Algunos pacientes muestran alteraciones en la postura y en la marcha. Además pueden aparecer algunos rasgos psicóticos tales como delirios y alucinaciones.

c) Fase severa o demencial. Se caracteriza por un franco deterioro con importantes alteraciones intelectuales y motoras, así como presencia de conductas psicóticas con signos neurológicos severos como rigidez, dificultades para tragar, etc. Se registra también presencia de reflejos anormales, hemiparesia e incontinencia urinaria y fecal. En esta etapa los pacientes mueren generalmente por neumonía, infecciones sistémicas u otras enfermedades incidentales.

Locascio y cols (1995) hicieron un estudio buscando cuáles eran las mejores pruebas neuropsicológicas para hacer detectar y hacer un seguimiento de la EA. Encontraron que las mejores pruebas para discriminar entre pacientes con EA y sujetos control fueron las pruebas de recuerdo demorado de una historia y recuerdo demorado de una figura geométrica. Por otro lado, las

pruebas de denominación del Boston, fluidez verbal y reconocimiento inmediato de figuras geométricas fueron las mejores para discriminar entre EA leve y severa.

En su estudio hicieron un seguimiento longitudinal de dos años y encontraron que los puntajes de la prueba de denominación del Boston, de fluidez verbal y de una prueba de reconocimiento visual (objetos encontrados en una casa) se deterioraron significativamente en los pacientes con EA, ya sea que hubieran sido diagnosticados inicialmente con EA leve o severa. Por su parte, las medidas de recuerdo verbal mostraron un deterioro únicamente en los pacientes que originalmente habían sido diagnosticados con EA leve.

Sin embargo, existe una heterogeneidad o variabilidad en las manifestaciones conductuales de la EA que, de acuerdo con Friedland (1993), es el resultado de la variación en la distribución y severidad de los cambios patológicos en las regiones cerebrales. Hasta la fecha no se sabe qué factores son los responsables de estas características variables en los pacientes.

De esta manera, algunos pacientes en las etapas iniciales pueden tener preservada la función del lenguaje y deterioradas las habilidades visoespaciales, mientras que otros, que se encuentran en una etapa similar en el proceso de la enfermedad, pueden exhibir el patrón inverso. La presencia de disfunciones extrapiramidales, particularmente bradicinesia y rigidez, es variable y se observa aproximadamente en un tercio de los pacientes (Friedland, 1993).

Como ya se mencionó, la EA se caracteriza por un deterioro intelectual progresivo, sin embargo la velocidad de este deterioro también es variable. Se pueden observar periodos en los que aparentemente el deterioro se detiene y cursos extremadamente rápidos (p. ej. 1 año) o cursos prolongados (p. ej. 15 años). La mayoría de los pacientes exhiben una enfermedad progresiva y constante, sobreviviendo entre 5 y 12 años después del inicio de la misma (Friedland, 1993).

Así mismo, se han descrito diferencias en las características entre los casos de inicio temprano y tardío. Específicamente, se ha sugerido que los pacientes con inicio temprano pueden tener desórdenes más profundos del lenguaje y un curso más rápido de la enfermedad (Friedland, 1993).

Como se señaló anteriormente, existen dos formas de EA: la esporádica y la familiar. Esto ha dado lugar a que se cuestione si estas formas etiológicamente distintas son similares o diferentes en su expresión clínica. Por ejemplo, se ha identificado un inicio más temprano en los casos de EAF con déficits cognoscitivos más severos, especialmente afasia, agnosia y apraxia en comparación con los pacientes con inicio tardío y sin agregación familiar. Estas observaciones han hecho que la afasia y la apraxia sean consideradas como marcadores específicos de la EAF (Folstein y Breitner, 1981 en Swearer y cols, 1992).

Hasta la fecha, no es claro si estas diferencias neuropsicológicas se deben a diferencias en la edad de inicio o en la etiología y los resultados han sido inconsistentes. Swearer y cols (1992) realizaron un estudio en el que sugirieron que los pacientes con inicio temprano de EAF y los pacientes con inicio tardío de EAE muestran patrones similares de déficits cognoscitivos cuando se toma en cuenta la edad de los sujetos. Ambos grupos de pacientes mostraron un patrón de deterioro similar al ser comparados con adultos de su misma edad, caracterizado por alteraciones en la información general, velocidad psicomotriz (dígitos, símbolos), habilidad para generar pensamiento abstracto (semejanzas), denominación, fluidez verbal, seguimiento perceptual y conceptual (ensayos A y B), recuerdo inmediato y demorado de una lista de palabras y recuerdo de párrafos (memoria lógica).

Por su parte, Duara y cols (1993) realizaron un estudio en el que se compararon variables demográficas y fenotípicas de casos de EAF y EA. Utilizando un criterio en el cual se tomaban en cuenta factores como la edad de los sujetos, se encontró, a diferencia de otros estudios, que los pacientes con EA tenían una tendencia a obtener puntajes más bajos en las pruebas de denominación, memoria de pasajes, reproducción visual de la escala de Wechsler de diseño con cubos del WAIS.

De similar manera, Koss y cols (1996) encontraron que los pacientes con EA de inicio temprano tenían más alteraciones en pruebas neuropsicológicas que evaluaban funciones de lenguaje.

De acuerdo a autores como Duara y cols (1993) y Koss y cols (1996) algunas de las posibles causas de estas inconsistencias son: 1) La EAF y la EA son indistinguibles clínicamente, porque independientemente de la etiología genética o no genética, el inicio de la enfermedad se dispara por una anomalía común, 2) la falta de uniformidad en la evaluación del deterioro cognoscitivo y 3) las dificultades para determinar con precisión la edad de inicio de la enfermedad.

#### 4. Electroencefalograma

La psicofisiología ha utilizado a la electrofisiología, entre otras técnicas, con el objeto de establecer relaciones entre los procesos psicológicos y el funcionamiento del SNC. Una de las técnicas electrofisiológicas más usadas es el EEG.

En 1875 Caton, un fisiólogo inglés, reportó el paso de corriente cuando colocaba electrodos en dos puntos de la superficie externa del cerebro de gatos, monos y conejos. En los años siguientes varios investigadores estudiaron el EEG de animales y mostraron cambios de la actividad espontánea y en las respuestas evocadas a estímulos externos (Cooper y cols, 1974).

Al principio todos los trabajos se realizaban con animales y fue hasta 1929 que Hans Berger publicó el primer reporte de EEG realizado en humanos. Berger había estado trabajando EEG durante varios años y debido a sus relaciones de trabajo con neurocirujanos tuvo la oportunidad de estudiar a pacientes a los cuales les habían quitado partes del cráneo (Cooper y cols, 1974).

El EEG se ha definido como el registro continuo de las fluctuaciones espontáneas de voltaje generadas por el cerebro (John, 1977). Es considerado como un indicador indirecto de la actividad funcional del SNC y representa la actividad eléctrica de aproximadamente  $10^{11}$  neuronas, conectadas entre sí.

El EEG representa cambios de corriente eléctrica que abarcan un rango de frecuencias, aproximado, entre 0,5 y 45 ciclos por segundo. Se ha dividido en cuatro bandas principales: beta, alfa, theta y delta, en base a sus características de morfología, frecuencia, amplitud y reactividad (Tyner y cols, 1983).

La morfología se refiere a la forma de la onda o de un patrón de EEG. Cada banda del EEG presenta una morfología diferente. La más característica es la de alfa que se presenta en forma de trenes o de husos, mientras que las otras ondas son más asincrónicas y polimorfas, especialmente beta.

La frecuencia se refiere a un número de ondas que se presentan en un segundo (Hertz). Las bandas del EEG abarcan los siguientes rangos de frecuencia: delta de 0,5 a 3,5 Hz, theta de 4 a 7,5 Hz, alfa de 8 a 12,5 Hz y beta de 13 a 30 Hz.

La amplitud de las ondas del EEG es del orden de los microvolts. Se mide desde el punto mínimo al punto máximo de la onda, ésto es, pico a pico. En el EEG se ha observado que las amplitudes de los ritmos del EEG tienden a estar inversamente relacionadas a la frecuencia, es decir, beta, que es el ritmo de mayor frecuencia, tiene la menor amplitud; mientras que delta tiene las características opuestas.

Por último, la reactividad se refiere a los cambios que presentan las bandas de actividad en respuesta a un cambio de estado (ojos abiertos o cerrados, vigilia o sueño, procesamiento de información, etc.) o ante estimulación externa (sonidos, luces, etc.).

Cada uno de las bandas tiene una distribución diferente en la corteza. Así, el ritmo beta se localiza principalmente en regiones anteriores de la corteza, mientras que alfa, por el contrario, es más abundante en las áreas posteriores del cerebro. El ritmo theta se presenta preferentemente, en zonas temporales y parietales de la corteza cerebral y delta se detecta en las regiones frontotemporales.

La banda alfa se ha asociado con estados de relajación y descanso y, característicamente, desaparece con cualquier estímulo o con un esfuerzo cognoscitivo intenso. Es más continua y abundante cuando el sujeto tiene los ojos cerrados y desaparece cuando los abre.

La banda beta está presente en personas adultas normales en vigilia y su cantidad se ve aumentada ante situaciones de alerta.

Generalmente, se ha propuesto una relación inversa entre los ritmos alfa y beta. Se dice que una zona del cerebro está más activa cuando muestra un incremento en la cantidad de beta y un decremento de alfa.

El estudio del ritmo theta se ha restringido casi exclusivamente al sueño, estado en el cual aumenta su proporción. A lo largo del sueño se han identificado diferentes fases que tienen características electrofisiológicas particulares; de esta manera, se ha identificado que la banda delta se presenta durante el sueño llamado de ondas lentas y, como se verá en la siguiente sección, en algunas patologías cerebrales.

La interpretación visual del EEG depende del reconocimiento de patrones comunes y su asociación a condiciones normales o patológicas. Desafortunadamente, el uso de estos métodos tradicionales tiene algunas desventajas. Diferentes enfermedades pueden dar lugar a anomalías aparentemente semejantes y además se pueden hacer interpretaciones distintas del mismo registro (Cooper y cols, 1974).

Durante muchos años el análisis del EEG se llevó a cabo por medio de este método. Sin embargo, en los últimos 30 años se han desarrollado nuevas técnicas de análisis de las señales electroencefalográficas mediante el uso de las computadoras, lo que ha permitido la aplicación de una serie de métodos para evaluar cuantitativa, rápida y objetivamente el EEG y, por lo tanto, contribuyendo también al desarrollo de la electrofisiología del Sistema Nervioso.

El análisis del EEG por computadora se enfoca, básicamente, a las distribuciones de frecuencia y amplitud, teniendo poco que ver con la morfología de las señales. Hace posible estudiar la actividad eléctrica cerebral de una manera más confiable, en menor tiempo y da una mayor cantidad de información a partir de análisis más finos que el análisis visual.

Existen varios tipos de análisis por computadora, entre los cuales se encuentra el de la Transformada Rápida de Fourier que nos permite descomponer la señal compleja del EEG en las frecuencias que la componen. El proceso de separar una señal en sus componentes de frecuencia se conoce como análisis de frecuencia o análisis espectral. La señal original, cuya amplitud era una función del tiempo, se convierte ahora en un espectro de amplitud, que es una gráfica de la amplitud como una función de la frecuencia (Cooper y cols, 1974).

El espectro de amplitud del EEG se presenta como microvoltios para cada frecuencia o bandas de frecuencia. Una medida alternativa es el cuadrado del espectro de amplitud, al cual se le llama espectro de potencia y tiene como unidades los microvolts cuadrados (Zapulla, 1991).

Además de la potencia absoluta (PA), derivada directamente del espectro de potencia, otras medidas calculadas a partir de la potencia absoluta

han demostrado ser valiosas en la cuantificación de varios aspectos del EEG. La potencia relativa (PR) expresa el porcentaje de contribución de cada banda de frecuencias a la potencia total y se calcula dividiendo la potencia dentro de cada banda entre la potencia total en todas las bandas. La potencia relativa ha sido útil para reducir la varianza inter-sujetos, pero tiene como desventaja que un incremento en una banda de frecuencias se reflejará como un decremento en el resto de las bandas (Zapulla, 1991).

El análisis de correlación, por su parte, nos indica el grado de semejanza morfológica así como de la fase en el tiempo de dos zonas cerebrales momento a momento. Si las dos señales tienen un patrón idéntico, el coeficiente de correlación es +1, aunque la amplitud no sea la misma. Si son idénticos, pero de polaridad opuesta, el coeficiente de correlación es -1. Cualquier otro grado de semejanza caerá entre +1 y -1, siendo 0 el índice de una ausencia de correlación. Una alta correlación entre dos sitios de registro indica un alto grado de actividad similar y un menor grado de diferenciación funcional (Harmony y Alcaraz, 1987; Arce, 1993). La correlación internemisférica (rINTER) se calcula entre dos regiones cerebrales homólogas de cada uno de los hemisferios cerebrales, mientras que la correlación intrahemisférica (rINTRA) se refiere a la relación entre dos zonas de un mismo hemisferio.

Otra medida alternativa para estudiar las relaciones funcionales entre dos regiones del cerebro es la coherencia. La correlación y la coherencia son consideradas como métodos equivalentes ya que ambos evalúan el grado de semejanza entre dos señales; sin embargo, los cálculos matemáticos mediante los cuales se calculan son distintos (Shaw, 1984). Mientras que la correlación nos indica la semejanza entre la fase y la polaridad de dos señales del EEG, la coherencia nos da información sobre la estabilidad de la potencia y de la fase de dos señales de EEG. A pesar de las diferencias entre la correlación y la coherencia, autores como Guevara y Corsi-Cabrera (1996) han demostrado que la información que ambos métodos brindan es muy semejante.

#### **4.1 Electroencefalograma en la Enfermedad de Alzheimer**

Las alteraciones ligeras en el EEG son comunes en las personas normales ancianas después de los sesenta años de edad. Los cambios principales son un enlentecimiento del ritmo alfa, la aparición de actividad lenta y un foco de theta en el área temporal media izquierda (Busse y cols, 1956; Soininen y cols, 1982).

El análisis cuantitativo del EEG puede ser además una alternativa válida para estudiar las disfunciones neurofisiológicas y su impacto en la organización topográfica de la actividad eléctrica.

El diagnóstico de la EA puede ser difícil y puede requerir de un seguimiento del paciente. En estos casos el análisis cuantitativo y el seguimiento del EEG ha sido, además de las observaciones clínicas directas, uno de los procedimientos diagnósticos más importantes en la EA (Penttilä y cols, 1985; Hoojer y cols, 1990).

En términos generales, se sabe que la potencia de las bandas theta y delta están incrementadas en los pacientes con EA, mientras que la potencia de las bandas rápidas se encuentra disminuida (Schreier-Gasser y cols, 1993; Miyuchi y cols, 1994). Estos cambios se caracterizan por un inicio gradual y un progreso lento (Riekkinen y cols, 1991).

Debe notarse que este incremento en la potencia de las bandas lentas se observa en muchas condiciones patológicas y puede también atribuirse, como se verá más tarde, a una desafrentación colinérgica parcial de la corteza cerebral (Steriade y cols, 1990; Riekkinen, y cols 1991).

La literatura ha mostrado consistentemente un incremento en la potencia absoluta de las frecuencias lentas en los pacientes con EA (Duffy y cols, 1984; Leuchter y cols, 1987; Giannitrapani y Collins, 1988; Soininen y cols, 1991), al igual que en la potencia relativa (Coben y cols, 1983; Brenner y cols, 1986; Soininen y Partanen, 1988; Sloan y Fenton, 1993).

Duffy y cols (1984), Giannitrapani y Collins (1988), Ihl y cols (1988), Soininen y cols (1991) y Schreier-Gasser y cols (1993) mostraron una reducción en la potencia absoluta de las bandas rápidas en los pacientes con EA. Sin embargo, los estudios en los que se ha empleado potencia relativa han dado resultados

controvertibles. Sloan y Fenton (1993) encontraron una reducción en las bandas rápidas de los pacientes, mientras que Soininen y cols (1989) no encontraron diferencias en la potencia relativa de la banda beta.

Las derivaciones principales en las cuales se han detectado alteraciones electroencefalográficas han sido las temporales, parietales y occipitales (Soininen y cols, 1989; Duffy y cols, 1995). Además, diversos estudios han encontrado una lateralización de este deterioro.

Schreiter-Gasser y cols (1993) mostraron que las diferencias entre los sujetos control y los pacientes con EA presenil, tanto en las bandas lentas como en las rápidas, fueron mayores en el hemisferio izquierdo.

Celsis y cols (1990) encontraron dentro de una muestra de pacientes con EA la existencia de un subgrupo con un inicio temprano de la enfermedad y alteraciones observadas principalmente en el hemisferio derecho. Duffy y cols (1984) encontraron que las características electroencefalográficas del hemisferio derecho eran mejores que las del hemisferio izquierdo para diferenciar entre pacientes con EA presenil y sujetos control.

Sloan y Fenton (1993) no encontraron dicho efecto de lateralización de las anomalías en el EEG, concluyendo que probablemente éste se observa únicamente en las etapas tempranas de la EA.

Por otro lado, Schreiter-Gasser y cols (1993) reportaron en un grupo de sujetos control que la potencia de las bandas rápidas mostró un patrón característico de mayor activación y desactivación en determinadas regiones de la cabeza, mientras que en pacientes con EA este patrón se atenuó. Las diferencias más marcadas se encontraron en las regiones temporo-parietales. Estos cambios topográficos en los pacientes fueron interpretados como una pérdida de diferenciación con respecto al EEG normal causada por una desafrentación cortical.

Estas características se han correlacionado con un deterioro cognoscitivo y con la severidad del proceso demencial (Soininen y cols, 1993; Kuskowski y cols, 1993; Grusendorf, 1994). En los estudios donde han participado pacientes con demencia severa se ha encontrado que sus EEG se encuentran alterados más

frecuente y seriamente que los EEG de pacientes con demencia menos avanzada (Hooijer y cols, 1990).

La prevalencia y la tasa de cambio del EEG a través del tiempo en los pacientes con EA es aún una cuestión no resuelta. Coben y cols (1985) y Soininen y Partanen (1988), en investigaciones de seguimiento, reportaron un incremento significativo en la actividad delta y theta con disminuciones recíprocas en la potencia de alfa y beta. Determinaron que en los pacientes el detenoro era más uniforme en la actividad theta, en comparación con la actividad delta. Por su parte, Hooijer y cols (1990; encontraron que todos sus pacientes tenían también un detenoro en la actividad del EEG.

En otros estudios (Rae-Grant y cols, 1987; Soininen y cols, 1989) se ha señalado que el ententecimiento progresivo del EEG se puede detectar únicamente en una proporción de los casos tempranos de EA, donde aproximadamente el 50% no muestra deterioro en el seguimiento durante 12 meses. En algunos de estos casos se puede observar incluso una mejoría. De acuerdo con Helkala y cols (1991b), lo anterior se puede explicar por la existencia de diferentes patrones de deterioro cognoscitivo relacionadas con la presencia de un EEG normal o anormal en las etapas tempranas de la enfermedad.

Sloan y Fenton (1993) no encontraron un deterioro significativo en el seguimiento cognoscitivo y de EEG durante 18 meses. De acuerdo a estos autores esto pudo deberse a que el tiempo de seguimiento fue muy corto para demostrar una progresión en todos los casos y a que el deterioro es observado sólo en una proporción de los casos.

Los estudios seriales del EEG para evaluar los cambios tempranos en la EA se han realizado con pacientes en un rango de edad presenil y han dado también resultados controvertidos. Gordon y Sim (1967) y Gordon (1968) encontraron que el ritmo alfa se ve disminuido en cantidad y voltaje antes de que la actividad de ondas lentas incremente, mientras que Johannesson y cols (1979) encontraron que el cambio más temprano era un incremento del ritmo theta. Por su parte, Coben y cols (1983) sugirieron que los cambios más

tempranos incluyen, además de un incremento en la potencia de theta, una disminución en la potencia de beta.

Algunas de las posibles causas de estas inconsistencias se deben, de acuerdo con Rae-Grant y cols (1987), a la falta de un diagnóstico clínico y un criterio de exclusión bien definidos, a la necesidad de contar con seguimiento regular y prolongado con evaluaciones clínicas, psicológicas y de laboratorio y a la falta de uniformidad en la aplicación del EEG.

Las disminuciones en la correlación interhemisférica se han observado en condiciones tales como: estados de coma (Grindel, 1982), después de la privación de sueño (Corsi-Cabrera y cols, 1989), en pacientes con dislexia (Sklar y cols, 1972; Leisman y Ashkenazi, 1980) y en poblaciones que tienen una habilidad espacial alta en comparación con poblaciones con una habilidad espacial baja (Corsi-Cabrera y cols, 1997).

Por su parte, Guevara y cols (1995) y Corsi-Cabrera y cols (1996) encontraron que durante el sueño la correlación inter e intrahemisférica es mayor que durante la vigilia.

En otros estudios se ha observado también un incremento en la correlación interhemisférica asociada a fallos en la ejecución de tareas cognitivas (Corsi-Cabrera y cols, 1988; Arce y cols, 1991), un incremento de la coherencia interhemisférica en pacientes esquizofrénicos en comparación de sujetos sanos (Giannitrapani, 1980), así como un aumento en la correlación intrahemisférica en sujetos con una habilidad visoespacial alta (Corsi-Cabrera y cols, 1997).

Los estudios sobre correlación y coherencia en la EA son muy escasos; sin embargo, en diversas investigaciones han encontrado cambios importantes en estas mediciones.

O'Connor y cols (1979) al estudiar a tres grupos de pacientes con demencia senil, arterioesclerosis senil y depresión, encontraron que en las frecuencias lentas la coherencia entre derivaciones centro-parietales y temporales era mayor para el grupo con demencia senil y menor para el grupo con arterioesclerosis. Sin embargo, en las áreas parieto-occipitales y temporales

los sujetos deprimidos tenían una coherencia mayor en todas las frecuencias que el grupo con demencia senil. En ambos casos las diferencias eran más pronunciadas en el hemisfero derecho.

Por su parte, Leuchter y cols (1992) estudiaron las conexiones que unen áreas cerebrales en la EA. Mostraron que las áreas unidas por fibras córtico-corticales, divididas por la cisura de Rolando, mostraban una disminución en la coherencia en los pacientes en comparación de un grupo de sujetos control.

#### 4.2 Ondas lentas y Sistema Colinérgico

Desde hace varias décadas se ha descrito la participación de mecanismos colinérgicos en la activación cortical (Celesia y Jasper, 1966) y se sabe que las inyecciones de antagonistas colinérgicos inducen la aparición de ondas lentas delta en los humanos y animales (Longo, 1966).

Existen varios candidatos estructurales que pueden mediar estos efectos de las drogas colinérgicas sobre la actividad de EEG neocortical. Entre ellos se encuentran el tallo cerebral, el núcleo basal colinérgico y la neocorteza.

Debido a que en la EA se ha observado un decremento marcado del número de neuronas en el núcleo basal, así como un enturbecimiento del EEG, ha resurgido un interés por estudiar las funciones que tiene el sistema colinérgico sobre la regulación de la actividad del EEG (Coben y cols, 1983, 1985; Penttilä y cols 1985; Heikala y cols, 1991a).

Como ya se mencionó, en los pacientes con EA severa se observa un enturbecimiento del EEG, el cual puede estar reflejando el daño al núcleo basal de Meynert y otros núcleos mediales del tallo cerebral superior con una pérdida subsiguiente de aferencia colinérgica a la corteza. Esta hipótesis ha sido apoyada por lesiones experimentales en ratas y por manipulaciones farmacológicas del sistema colinérgico mediante el uso de drogas anticolinérgicas que han dado por resultado un enturbecimiento del EEG (Steward y cols, 1984).

Se sabe que el núcleo basal manda proyecciones al núcleo reticular del tálamo y a grandes áreas de la corteza cerebral. Este núcleo recibe información aferente de estructuras como la corteza límbica (corteza frontal orbital), la

amígdala, el locus ceruleus noradrenérgico y el núcleo dorsal del rafé serotoninérgico.

La acetilcolina modula la actividad de neuronas en la neocorteza y en el tálamo, el cual, a su vez, está involucrado en la generación de la actividad rítmica talámica-cortical durante los periodos con un nivel bajo de vigilancia y de los ritmos de EEG corticales. De esta manera, los cambios en la actividad talámica se reflejan en la actividad cortical (Steriade y Deschenes, 1984).

Las lesiones del Núcleo basal privan al núcleo reticular del tálamo de una entrada colinérgica importante y producen la generación de actividad de husos en el circuito tálamo-corteza. Así mismo, producen una desafrentación colinérgica de la corteza y un entrecimiento del EEG (Buszaki y cols, 1988b).

Además se han realizado experimentos relacionados con la función del núcleo basal en la actividad eléctrica neocortical de animales viejos (Buszaki y cols, 1988a). En ellos se ha observado una supresión de las bandas de frecuencias rápidas en el EEG de ratas viejas. Sin embargo, no se ha encontrado en estos animales un aumento en la potencia de delta o una pérdida de células colinérgicas del núcleo basal, a pesar de que la mayoría de las células colinérgicas tengan una apariencia patológica. También se ha encontrado un incremento en la incidencia de husos neocorticales en las ratas ancianas. Por lo tanto, se planteó una hipótesis que sugería que las áreas neocorticales no son tan sensibles a las reducciones en niveles de acetilcolina como lo es el núcleo basal, lo cual puede explicar parcialmente esta estabilidad de las ondas lentas del EEG con un aumento en la actividad de husos. Probablemente, la actividad colinérgica no se afecta de una manera tan severa en el envejecimiento normal de las ratas como con las lesiones del núcleo basal.

En 1989 Sirviö y cols (en Riekkinen y cols, 1991) mostraron que la actividad de la enzima de síntesis de la acetilcolina (colina-acetiltransferasa) disminuye únicamente en el tejido que contiene las neuronas colinérgicas del núcleo basal y no en la corteza. Basándose en estos descubrimientos previos, Buszaki y cols (1988b) propusieron que si durante el envejecimiento las células del núcleo basal

sufrieran un grado de deterioro más severo, la potencia de las ondas lentas en el EEG podría aumentar.

### III. DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.

Tradicionalmente el diagnóstico de la EA se ha realizado en las etapas tardías de la enfermedad, cuando el deterioro conductual y fisiológico está avanzado. Actualmente las investigaciones se han enfocado en el diagnóstico temprano e incluso predictivo de los sujetos que pueden desarrollar la EA. El diagnóstico predictivo se podría llevar a cabo en los casos de individuos asintomáticos pero con alto riesgo genético para padecer la enfermedad, es decir, en los familiares de pacientes con EAF que no muestran los síntomas propios de la enfermedad, pero que en el futuro podrían llegar a desarrollarla.

Esta enfermedad es una demencia progresiva, degenerativa e irreversible y las terapias experimentales probablemente logren detener pero no revertir el daño neuronal existente. Por lo tanto, las estrategias para identificar a personas con sólo daños leves, que están en riesgo de desarrollar un cuadro demencial completo, son críticas para que se pueda aplicar un tratamiento antes de que ocurra un daño cerebral más extenso.

#### 1. Objetivos

- a) Determinar si las valoraciones neuropsicológicas pueden aportar datos objetivos y tempranos para evaluar la presencia de alteraciones cognitivas en individuos asintomáticos pero con alto riesgo genético de padecer la EAF
- b) Determinar si las valoraciones electrofisiológicas pueden aportar datos objetivos y tempranos para evaluar la presencia de alteraciones de la actividad eléctrica cerebral en individuos asintomáticos pero con alto riesgo genético de padecer la EAF
- c) Determinar las relaciones entre las variables neuropsicológicas y electrofisiológicas.

#### 2. Hipótesis

La ejecución en pruebas neuropsicológicas de un subgrupo de individuos asintomáticos pero con riesgo genético de desarrollar EA manifestará diferencias con respecto al grupo control.

La actividad eléctrica cerebral de un subgrupo de individuos asintomáticos pero con riesgo genético de desarrollar EA manifestará diferencias con respecto al grupo control.

### 3. Definición de variables

Variable independiente:

Sujetos. Características de las poblaciones estudiadas.

Variables dependientes:

Características neuropsicológicas. Ejecución de los sujetos en la batería neuropsicológica.

Características electroencefalográficas. Potencia Absoluta, Potencia Relativa, calculadas a partir de la Transformada Rápida de Fourier y correlación interhemisférica e intrahemisférica, calculadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

### 4. Sujetos

Se estudió a un grupo de sujetos, familiares directos (hijos y hermanos) de pacientes con EAF, en quienes, a través de técnicas de DNA recombinante, se descubrió ligamento entre la EA y un marcador genético en el brazo largo del cromosoma 14. Todos los familiares en riesgo eran sujetos asintomáticos que no reportaban alteraciones de las funciones cognitivas. Estas familias fueron identificadas por la Dra. Alonso del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. En este grupo de familias se encuentran individuos afectados con EA en tres generaciones o más y la proporción de miembros en una generación adulta en riesgo es cercana al 50%, por lo que en estas familias existen individuos en los que no se ha manifestado la enfermedad pero en los que se presenta un patrón autosómico dominante (Schellenberg y cols, 1992b; Alonso y cols, 1992).

Así mismo, se formó un grupo de sujetos control pareados por edad y nivel educativo con el grupo de familiares. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron los siguientes: 1) no presentar EA de acuerdo a los criterios del NINCDS-ADRDA (McKhann y cols, 1984), 2) un puntaje igual o mayor a 23 en el Mini Mental State Examination (Folstein y cols, 1975) y 3) no presentar antecedentes neurológicos o psiquiátricos.

Los sujetos del grupo experimental se evaluaron con los siguientes estudios:

1) Estudios de laboratorio para realizar un análisis de biología molecular y conocer si presentan alteraciones en el cromosoma 14 (el estudio de biología molecular sólo se realizó a los sujetos en riesgo); 2) Evaluación neurológica completa, realizada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

#### 5. Evaluación neuropsicológica

Participaron 28 sujetos control, neurológicamente intactos con una edad promedio de 38 años (desviación estándar=6.5) y 32 familiares en riesgo de heredar la EA con una edad promedio de 39 años (desviación estándar=5.6). Las características demográficas (años de edad y escolaridad) de ambas poblaciones se presentan en la tabla 6.

En la evaluación neuropsicológica colaboró el equipo de trabajo del laboratorio de Psicología Experimental del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Tabla 6. Características demográficas de los sujetos

	Sujetos Control (N=28)			Familiares en riesgo (N=32)		
	Media	D. E.	Rango	Media	D. E.	Rango
Edad	38.1	6.5	30-49	39.6	5.7	32-59
Escolaridad	15.9	4.9	4-22	10.2	3.2	6-16

Se utilizó una batería neuropsicológica que evaluó un amplio espectro de funciones cognitivas incluyendo funciones de memoria verbal y no verbal en las etapas de codificación, almacenamiento y evocación; atención; lenguaje; funciones visoespaciales, funciones frontales y depresión. Todas las pruebas fueron adaptadas y traducidas al español y se obtuvieron datos normativos (Ardila y Ostrosky-Solís, 1991).

A continuación se describen las pruebas utilizadas para evaluar cada una de estas áreas:

#### Atención.

- 1) Retención de dígitos, la cual consiste en la repetición de series de dígitos en orden directo e inverso (Wechsler, 1955).
- 2) Orientación en tiempo, persona y espacio (Wechsler, 1987).

- 3) Control mental, la cual requiere de atención sostenida (Wechsler, 1987).
- 4) Los cubos de Corsi que es una prueba que consta de nueve cubos dispuestos en un tablero. El paciente debe atender al número y secuencia de cubos focados por el examinador y repetirla en orden directo e inverso (Milner, 1971).

#### Memoria.

- 1) El test conductual de memoria funcional de Rivermead fue desarrollado para detectar alteraciones en el funcionamiento de la memoria de lo cotidiano. Consta de 12 ítems, donde se requiere, por ejemplo, recordar un nombre, un apellido, un objeto personal escondido, una cita, reconocer dibujos, caras, hacer un pequeño recorrido, recordar dejar un mensaje, etc (Wilson y cols, 1989).
- 2) Memoria lógica o de textos la cual mide la adquisición y retención inmediata (al minuto) y evocada (a los 20 minutos) de material verbal (Wechsler, 1987).
- 3) Aprendizaje asociativo de pares de palabras que evalúa la adquisición y retención verbal inmediata y evocada de pares de palabras asociadas y no asociadas (Wechsler, 1987).
- 4) Curva de Memoria Verbal, que consta de una lista de diez palabras bisilábicas que se proporcionan en cierto orden durante cinco ensayos con el fin de medir efectos de primacia y recencia (Ardila y Ostrosky, 1991).
- 5) Reproducción visual, la cual mide memoria visual inmediata y evocada de cuatro figuras geométricas (Wechsler, 1987).
- 6) La prueba de la figura Compleja de Rey-Osterreith en la que se presenta una figura geométrica para su copia y luego, sin previo aviso, se pide su reproducción al minuto y a los 20 minutos (Osterreith, 1944).

#### Funciones visoespaciales

- 1) Copia de la figura del Rey-Osterreith (Osterreith, 1944).
- 2) El subtest de diseño con bloques de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS), que requiere que el examinado duplique configuraciones espaciales mostradas en cartas que tienen un grupo de bloques de colores (Wechsler, 1955).

### **Lenguaje**

- 1) Prueba de denominación del Boston, en la que la persona debe dar el nombre de objetos comunes mostrados en tarjetas (Kaplan y cols, 1983).
- 2) La fluidez verbal que consiste en pedirle al sujeto que mencione durante un minuto la mayor cantidad posible de nombres de animales (fluidez semántica) o de palabras que comiencen con la letra F (fluidez fonética).

### **Funciones ejecutivas**

- 1) Subtest de semejanzas del WAIS que requiere el brindar explicaciones de la categoría común o significado de pares de palabras (Wechsler, 1955).
- 2) La sección de series alternas del Esquema Neuropsicológico, en la cual, por ejemplo, se le pide al sujeto que ante dos golpes del examinador él de un sólo golpe y viceversa o que siga una determinada secuencia de tres posiciones de la mano (Ardila y Ostrosky, 1991).
- 3) El Trail Making Test (B) consiste de 25 círculos numerados del 1 al 13 y marcados de la A a la L. El sujeto debe conectar los círculos alternando entre números y letras (Reitan, 1958).

Se evaluó la depresión mediante el inventario de depresión de Beck que es una escala de autoreporte formada por 21 reactivos que estiman la presencia y severidad de los síntomas depresivos del entrevistado (Beck y Beck, 1984).

Se aplicó el Mini Mental State (Examen del estado Mental Mínimo) que es un instrumento de escrutinio para medir la presencia y severidad de la demencia. Incluye la evaluación de: orientación en tiempo y espacio, memoria inmediata y evocada, concentración, cálculo, lenguaje y habilidades constructivas (Folstein y cols, 1975).

La tabla 7 muestra una descripción de la batería utilizada. Las pruebas se encuentran organizadas de acuerdo a las áreas cognitivas que evalúan.

Tabla 7. Batería Neuropsicológica

<b>ATENCIÓN</b>	<p>Escala de Memoria Wechsler versión revisada, subtests de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retención de dígitos directos</li> <li>Retención de dígitos inversos</li> <li>Orientación</li> <li>Control Mental</li> <li>Cubos de Corsi directos</li> <li>Cubos de Corsi inversos</li> </ul>
<b>MEMORIA</b>	<p>Prueba de Memoria Funcional de Rivermead</p> <p>Memoria Verbal: inmediata (1ª evocación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escala de Memoria de Wechsler versión revisada, Memoria lógica I</li> <li>Escala de Memoria de Wechsler versión revisada, pares verbales asociados I</li> <li>Aprendizaje verbal</li> </ul> <p>Memoria Verbal Evocada (20ª evocación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escala de Memoria de Wechsler versión revisada, Memoria lógica I</li> <li>Escala de Memoria de Wechsler versión revisada, pares verbales asociados I</li> <li>Aprendizaje verbal</li> </ul> <p>Memoria Visual: copia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Figura del Rey Osterleith Copia</li> </ul> <p>Memoria Visual: inmediata (1ª evocación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escala de Memoria de Wechsler, versión revisada, subtest de memoria visual</li> <li>Figura del Rey Osterleith</li> </ul> <p>Memoria Visual Evocada (20ª evocación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Escala de Memoria de Wechsler, versión revisada, subtest de memoria visual</li> <li>Figura del Rey Osterleith</li> </ul>
<b>FUNCIONES VISOESPACIALES</b>	<p>Figura del Rey Osterleith Copia</p> <p>Escala Wechsler de Inteligencia para adultos, subtest de diseño con bloques</p>
<b>LENGUAJE</b>	<p>Prueba de denominación del Boston</p> <p>Fluidez Verbal Semántica (denominación de animales)</p> <p>Fluidez Verbal Fonológica (etra f)</p>
<b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b>	<p>Escala Wechsler de Inteligencia para adultos, subtest de semejanzas</p> <p>Tarea de Luria del lóbulo frontal (Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico)</p> <p>Prueba de rastreo (TMB)</p>
<b>DEPRESIÓN</b>	<p>Inventario de Depresión Beck (versión larga)</p> <p>Mini-Mental State Examination</p>

### 5.1 Procedimiento

Sesiones de aplicación de pruebas.

La administración de la batería fue individual y la duración y el número de sesiones estuvieron determinadas por el avance de cada sujeto.

Se realizó un seguimiento de los sujetos, aplicándoles la batería neuropsicológica un año después de la primera evaluación.

### 5.2 Análisis de resultados

Las calificaciones de las pruebas neuropsicológicas se estandarizaron a puntajes Z utilizando la media y la desviación del grupo control. Posteriormente los datos de cada sujeto se compilaron en puntajes que representaban las siguientes áreas cognitivas: atención, memoria funcional, memoria verbal y visual (inmediata y evocada), funciones visoespaciales, lenguaje (denominación y fluidez verbal), funciones ejecutivas, depresión y ejecución en el Mini Mental State Examination.

Todas las pruebas fueron analizadas mediante un ANOVA con corrección de Bonferroni.

El seguimiento de los sujetos se analizó mediante pruebas t para muestras pareadas.

### 6. Registro electroencefalográfico

Participaron 12 sujetos control con una edad promedio de 41.33 años y una desviación estándar de 8.6 y 23 familiares en riesgo de heredar la EA con una edad promedio de 39 años y una desviación estándar de 4.4. La Tabla 8 muestra las características demográficas (años de edad y escolaridad) de los sujetos.

Tabla 8. Características de la muestra

	Sujetos Control (N=12)			Familiares en riesgo (N=23)		
	Media	D. E.	Rango	Media	D. E.	Rango
Edad	41.2	8.9	32-49	38.8	4.2	32-48
Escolaridad	12.7	4.5	3-16	10.6	3.2	6-16

## 6.1 Procedimiento

El registro consistió para cada sujeto de 240 segundos de EEG durante la condición de vigilia en reposo con los ojos abiertos. Se les pidió a los participantes que minimizaran los movimientos oculares y corporales. La actividad cerebral se registró a partir de 32 derivaciones colocadas mediante una gorra Electro Cap. Todos los electrodos fueron referidos a ambos lóbulos cortocircuitados. Se utilizaron derivaciones adicionales para registrar los movimientos oculares. Se mantuvo la impedancia de los electrodos por debajo de los 10 K $\Omega$ ms. La actividad EEG se capturó en línea en una computadora a través de un convertidor analógico digital de 32 canales, con 16 bits de resolución. La señal fue amplificada y se filtró con un pasabandas de 0.1 a 35 Hz. Cada época de análisis tuvo una duración de 2 segundos y estuvo formada por 512 puntos, con un intervalo de muestreo de 3.906 msec y una frecuencia de muestreo de 256 Hz.

Se obtuvo la Potencia Absoluta, la Potencia Relativa, la correlación interhemisférica y la correlación intrahemisférica de las bandas delta ( 1.5-3.5 Hz), theta ( 4-7.5 Hz), alfa 1 ( 8-9.5 Hz), alfa 2 ( 10-12.5 Hz), beta 1 ( 13-17.5 Hz), beta 2 ( 18-25 Hz) y total (suma de las frecuencias de cada banda realizada en todos los análisis a excepción de la Potencia Relativa).

Se realizó un seguimiento de los sujetos un año después del primer registro electroencefalográfico.

## 6.2 Análisis de resultados

Se normalizaron los valores de la Potencia Absoluta y Potencia Relativa de cada muestra de EEG, en cada una de las bandas y derivaciones, obteniendo el logaritmo natural de acuerdo a las fórmulas (John, 1987):

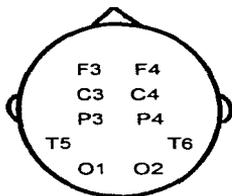
$$\text{Potencia Absoluta} \quad y = \ln(x).$$

$$\text{Potencia Relativa} \quad y = \ln \{ x / ( 100-x ) \}$$

Los valores de la correlación inter e intrahemisférica de la banda total y de cada banda de frecuencias fueron estandarizados por medio de la fórmula (Guilford y Fruchter, 1984):

$$Z = 1.1513 \log_{10} \{ (1 + r) / ( 1 - r) \}$$

El análisis estadístico se realizó para las derivaciones F3, F4, C3, C4, P3, P4, T5, T6, O1 y O2 en cada una de las bandas (Figura 1).



PA, PR, rINTER y rINTRA

- Delta: 1.5 - 3.5 Hz
- Theta: 4 - 7.5 Hz
- Alfa1: 8 - 9.5 Hz
- Alfa2: 10 - 12.5 Hz
- Beta1: 13 - 17.5 Hz
- Beta2: 18 - 25 Hz
- Total: Suma de frec.

Figura 1. Datos analizados en cada una de las derivaciones mostradas.

Además se calculó la PA media para el hemisferio izquierdo (promedio de la PA de F3, C3, P3, T5 y O1) y derecho (promedio de la PA de F4, C4, P4, T6, O2), la PR media para el hemisferio izquierdo y derecho, la rINTER media (promedio de la correlación de F3-F4, C3-C4, P3-P4, T5-T6 y O1-O2) y el promedio de la rINTRA para el hemisferio izquierdo y derecho.

Con los valores transformados se hizo un análisis de puntajes Z, utilizando la media y la desviación del grupo control, y un análisis de varianza con corrección de Bonferroni.

El seguimiento de los sujetos se analizó mediante pruebas t para muestras pareadas.

#### 7. Correlación entre neuropsicología y electroencefalograma

Mediante la prueba de correlación de Pearson se evaluó la relación entre cada una de las pruebas utilizadas en la batería neuropsicológica y los valores medios del hemisferio izquierdo y derecho de la PA, PR, rINTER y rINTRA en los familiares en riesgo.

#### IV. RESULTADOS

##### 1. Datos neuropsicológicos

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de familiares en riesgo en la ejecución de la batería neuropsicológica. La característica principal en base a la cual se formaron los dos grupos era la presencia o ausencia de antecedentes familiares de EAF. Sin embargo, las personas incluidas en ambos grupos no contaban aún con un diagnóstico de EAF y tenían un funcionamiento adecuado en su vida diaria, por lo tanto no se esperaba que el grupo completo de familiares en riesgo mostrara alteraciones con respecto al grupo control.

Al hacer un análisis más detallado de los resultados se observó que seis sujetos, a pesar de ser sujetos asintomáticos y de no reportar trastornos cognoscitivos en relación a la población control, obtuvieron puntajes mayores de dos desviaciones estándar en diversas esferas del funcionamiento cognoscitivo. No se observaron diferencias entre los 26 familiares restantes y el grupo control.

En la tabla 9 se presentan las medias, desviaciones estándar, rango y significancia del grupo de 26 familiares en riesgo de heredar la EAF (26REAF), del grupo de seis familiares en riesgo (6REAF) con alteraciones neuropsicológicas y del grupo control.

No existieron diferencias significativas entre los tres grupos en la edad, educación y puntajes del Mini Mental.

Atención. Se encontró que los tres grupos tenían una ejecución similar en todas las pruebas a excepción de la prueba de retención de dígitos directos, donde el grupo 6REAF tuvo una tendencia a obtener un puntaje más alto que el resto de los sujetos [ $p(F_{2,37} \geq 2.88) = 0.06$ ].

Lenguaje. No se observaron diferencias significativas en la fluidez verbal (semántica y fonológica); sin embargo, se encontraron diferencias significativas en la denominación. Los análisis *a posteriori* revelaron que no existieron diferencias entre el grupo control y el grupo 26 REAF, pero el grupo 6REAF tuvo puntajes disminuidos en esta tarea. [ $p(F_{2,37} \geq 2.66) = 0.03$ ].

**Memoria.** Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la memoria funcional medida por la prueba de memoria del Rivermead [ $p(F_{2,57} \geq 6.02) = 0.004$ ]. Un análisis individual de los ítems de la prueba reveló que el grupo 6REAF tuvo dificultades en 3 de los 12 ítems, incluyendo el recuerdo demorado de una historia, el recuerdo demorado de una ruta y el recuerdo del nombre de una pintura específica.

Así mismo, el análisis estadístico mostró diferencias significativas entre los grupos en las medidas de recuerdo inmediato (1 minuto) y la evocación a los 20 minutos de material verbal. El análisis *a posteriori* mostró que el grupo 6REAF obtuvo puntajes más bajos en el recuerdo inmediato y evocado de un texto [ $p(F_{2,57} \geq 4.36) = 0.01$  y  $p(F_{2,57} \geq 11.88) < 0.001$ , respectivamente], una tendencia a obtener puntajes más bajos en el recuerdo inmediato de pares de palabras asociadas y severas alteraciones en la evocación de este material [ $p(F_{2,57} \geq 2.84) = 0.06$  y  $p(F_{2,57} \geq 5.83) = 0.005$ , respectivamente] y alteraciones en la evocación a los 20 minutos de pares de palabras [ $p(F_{2,57} \geq 5.94) = 0.004$ ].

La evocación de material visual estuvo también severamente afectada en el grupo 6REAF, como pudo observarse en el recuerdo inmediato y la evocación de la figura del Rey-Osterreith [ $p(F_{2,57} \geq 19.84) < 0.001$  y  $p(F_{2,57} \geq 16.19) < 0.001$ ] así como en el recuerdo inmediato y la posterior evocación de la prueba de memoria visual de la escala de Memoria de Wechsler [ $p(F_{2,57} \geq 10.74) < 0.001$  y  $p(F_{2,57} \geq 7.05) = 0.001$ ].

**Funciones visoespaciales.** No se encontraron diferencias significativas en las tareas de copiar la figura del Rey-Osterreith y en el subtest de diseño con cubos del WAIS.

**Funciones ejecutivas.** Se encontraron diferencias significativas en la ejecución del esquema neuropsicológico [ $p(F_{2,57} \geq 2.65) = 0.03$ ] y en la prueba de rastreo [ $p(F_{2,57} \geq 7.43) = 0.001$ ]. Los análisis *a posteriori* revelaron que el grupo 6REAF mostró una ejecución alterada en ambas pruebas. Estos sujetos mostraron déficits en la programación motora con dificultades en la organización de secuencias motoras (p.ej. tuvieron dificultades para realizar tres cambios consecutivos en la posición de una mano: palma, puño, filo) y mostraron

alteraciones en la habilidad para mantener series de actividades motoras alternas (p. ej. dar una respuesta leve ante un estímulo fuerte y viceversa).

**Depresión.** No se encontraron diferencias significativas en el índice de depresión, medido por la forma breve del inventario de depresión de Beck. A pesar de que dos familiares mostraron índices severos de depresión, su perfil neuropsicológico se halló dentro de los rangos normales.

La figura 2 muestra el perfil neuropsicológico del grupo control, del grupo de sujetos de alto riesgo sin trastornos cognoscitivos y del grupo de sujetos en alto riesgo con trastornos cognoscitivos.

El seguimiento de los sujetos estuvo disponible para tres de los seis familiares afectados en la primera evaluación. Se analizó la ejecución de los sujetos en las dos evaluaciones mediante pruebas *t*. Se encontró que el perfil de deterioro no varió de una evaluación a otra (Figura 3), a excepción de las pruebas de retención de dígitos totales [ $p(t: \geq 8) = 0.01$ ] y funciones ejecutivas del esquema neuropsicológico [ $p(t: \leq -5.29) = 0.03$ ], en las cuales la ejecución de los familiares en riesgo se deterioró.

Tabla 9. Medias, desviaciones estándar y rango obtenido por cada una de las tres muestras en la batería neuropsicológica.

	Sujetos Control		26 Familiares REAF		6 Familiares REAF		F	p
	Media	(DS)	Media	(DS)	Media	(DS)		
<b>ATENCIÓN</b>								
<b>Retención Dígitos</b>								
Directos	5,11	(0,79)	5,58	(1,14)	8	(0,89)	2,889	0,063
Inversos	3,82	(1,18)	3,88	(1,21)	4	(0,63)	0,065	0,936
Totales	8,93	(1,56)	9,46	(1,92)	10	(1,41)	1,255	0,292
<b>Cubos de Corsi</b>								
Directos	5,61	(1,03)	5,88	(1,11)	4,83	(1,17)	2,362	0,103
Inversos	4,89	(1,2)	4,96	(0,92)	4,67	(0,52)	0,199	0,819
Orientación	5	(0)	4,96	(0,2)	5	(0)	0,846	0,527
Control Mental	7,79	(1,26)	8,19	(1,36)	7,67	(1,37)	0,803	0,452
<b>MEMORIA</b>								
<b>Funcional</b>								
Verbal Inmediata	10,68	(1,42)	9,96	(1,34)	8,5	(1,97)	8,028	0,004
Texto	8,07	(2,07)	7,76	(2,8)	4,83	(2,56)	4,365	0,017
Palabras	16,54	(3,25)	16,29	(2,49)	13,33	(4,05)	2,845	0,066
Lista palabras	8,75	(1,27)	9,08	(1,09)	8,17	(1,17)	1,570	0,216
<b>Verbal Evocada</b>								
Texto	6,96	(2,27)	6,12	(2,81)	1,58	(1,2)	11,888	0,000
Palabras	9,14	(1,21)	9,23	(0,86)	7,67	(0,82)	5,830	0,005
Lista palabras	7,79	(1,4)	7,92	(1,53)	5,33	(3,27)	5,941	0,004
<b>Visual Inmediata</b>								
Visual	13,57	(1,85)	12,19	(2,02)	9,5	(2,81)	10,740	0,000
Figura Rey	22,54	(4,82)	23,66	(4,62)	10,17	(4,96)	19,841	0,000
<b>Visual Evocada</b>								
Visual	11,14	(2,37)	10,96	(2,72)	6,67	(4,13)	7,059	0,001
Figura Rey	22,86	(5,04)	21,54	(6,84)	7,67	(6,34)	16,180	0,000
<b>FUNCIONES VISIOESPACIALES</b>								
Figura Rey Copia	34,89	(1,31)	35	(1,41)	33,5	(2,97)	2,313	0,108
Diseño Bloques	10	(3)	10,58	(2,55)	8,33	(2,42)		
<b>LENGUAJE</b>								
Denominación	52,7	(4,1)	50,69	(7,16)	45,67	(10,35)	2,66	0,03
Fluidez Categoría	20,45	(5,79)	20,12	(3,94)	19,33	(4,89)	0,636	0,533
Fluidez Letra	11,85	(4,94)	13,38	(4,84)	13,17	(5,6)	0,289	0,750
<b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b>								
<b>Similitudes</b>								
Similitudes	10	(3)	11,42	(3,06)	9,83	(2,23)		
Esquema	3,8	(2,60)	5,04	(3,47)	8,5	(5,36)	2,65	0,03
Rastro, seg	101,89	(42,01)	98,46	(49,7)	190,17	(111,9)	7,434	0,001
Rastro, error	1,84	(3,2)	2,08	(3,89)	4,5	(7,31)	1,665	0,194
<b>DEPRESIÓN</b>								
Beck	5,6	(1,28)	6,16	(6,41)	7,17	(6,52)		
MMSE	27,71	(1,74)	27,81	(1,58)	26,5	(2,66)	1,390	0,259

## PERFIL NEUROPSICOLOGICO

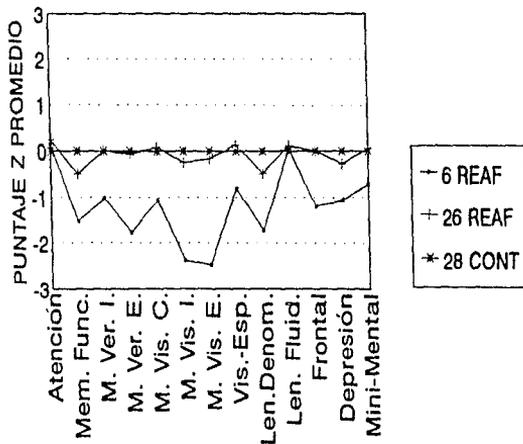
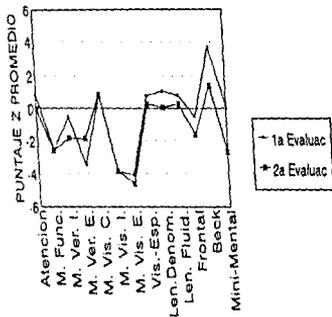
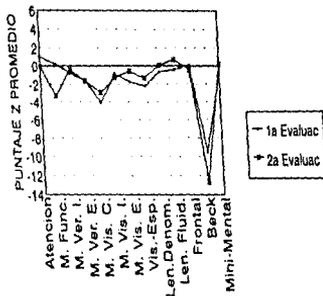


Figura 2. Perfil neuropsicológico de los seis familiares en riesgo con alteraciones, de los 26 familiares sin alteraciones y del grupo control.

## FAMILIAR 1



## FAMILIAR 2



## FAMILIAR 3

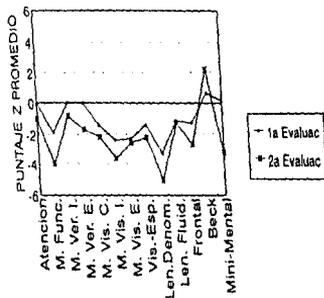


Figura 3. Seguimiento de los familiares en riesgo con alteraciones en la batería neuropsicológica.

## 2. Registro electroencefalográfico

Al igual que en la evaluación neuropsicológica, y como era de esperarse, no se encontraron diferencias entre el grupo control y los familiares en riesgo. Al hacer un análisis mediante puntajes Z se observó que cuatro sujetos asintomáticos en riesgo de heredar la EAF (4REAF) obtuvieron puntajes mayores de dos desviaciones estándar en diversas mediciones electroencefalográficas. Tres de los cuatro sujetos con alteraciones en el EEG pertenecían al subgrupo de familiares en riesgo que tuvieron también déficits en la ejecución de la batería neuropsicológica. El grupo restante de 19 familiares en riesgo no mostró diferencias con respecto al grupo control.

### Potencia absoluta

Se encontró que el grupo 4REAF obtuvo puntajes disminuidos de la PA de las bandas rápidas (Figura 4).

En la banda alfa1 se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, los análisis *a posteriori* mostraron que el grupo 4REAF tuvo menos PA que el grupo control y el grupo de 19 familiares en riesgo (19REAF) en las derivaciones F4 [ $p(F_{2,32} \geq 9.66) = 0.0005$ ] y T6 [ $p(F_{2,32} \geq 8.43) = 0.001$ ]. La PA media del hemisferio derecho en esta banda mostró diferencias [ $p(F_{2,32} \geq 3.85) = 0.03$ ] entre los tres grupos de sujetos, con el grupo de 4REAF mostrando los puntajes más bajos.

En la banda alfa2 se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en las derivaciones P4 [ $p(F_{2,32} \geq 3.48) = 0.04$ ] y T6 [ $p(F_{2,32} \geq 4.93) = 0.01$ ]. Los análisis *a posteriori* mostraron que el grupo 4REAF obtuvo menos PA que el resto de los grupos. La PA media del hemisferio derecho también mostró diferencias significativas [ $p(F_{2,32} \geq 3.60) = 0.03$ ] entre los tres grupos de sujetos. El grupo 4REAF tuvo menos PA.

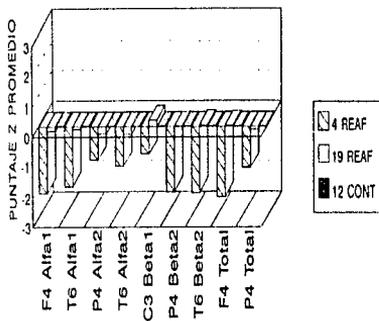
En la banda beta1 las diferencias se observaron en C3 [ $p(F_{2,32} \geq 3.27) = 0.05$ ] con el grupo de 4REAF obteniendo menos PA.

En la banda beta2 existieron diferencias en las derivaciones P4 [ $p(F_{2,32} \geq 15.07) < 0.0001$ ] y T6 [ $p(F_{2,32} \geq 10.76) = 0.0003$ ]. El grupo 4REAF tuvo una disminución de la PA con respecto al grupo control y al grupo 19REAF. La PA media del

hemisferio derecho mostró que el grupo de 4REAF tuvo menos potencia en beta2 que el resto de los grupos [ $p(F_{2,32} \geq 4.11) = 0.02$ ].

En la banda total se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en las derivaciones F4 [ $p(F_{2,32} \geq 10.13) = 0.0004$ ] y P4 [ $p(F_{2,32} \geq 3.97) = 0.02$ ]. El grupo de 4REAF mostró menos PA. La PA media del hemisferio derecho fue diferente entre los tres grupos de sujetos [ $p(F_{2,32} \geq 3.93) = 0.02$ ]. Estas diferencias estuvieron marcadas por el grupo 4REAF, el cual tuvo menos PA.

## POTENCIA ABSOLUTA



## POTENCIA ABSOLUTA MEDIA

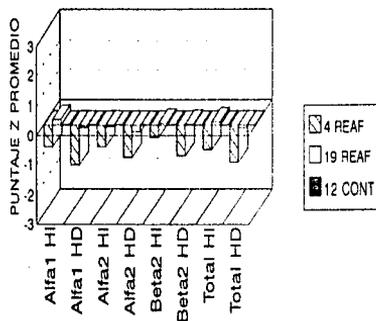


Figura 4. Valores de la potencia absoluta y potencia absoluta media, transformados a puntajes Z, obtenidos por los tres grupos de sujetos.

### Potencia relativa

Los resultados mostraron un aumento en la PR en el grupo 4REAF de la banda theta y una disminución de las bandas rápidas (Figura 5).

Se encontró que el grupo 4REAF tuvo más PR en la banda theta en la derivación T6 [ $p(F_{2,32} \geq 3.61) = 0.03$ ].

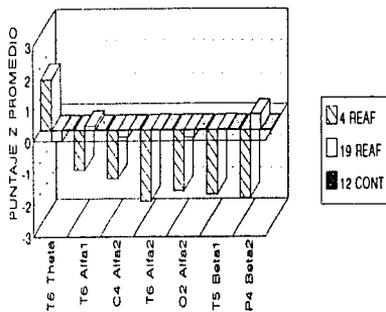
En la banda alfa1 se encontraron diferencias significativas en la derivación T6 [ $p(F_{2,32} \geq 3.28) = 0.05$ ]. Los análisis *a posteriori* indicaron que el grupo de 4REAF obtuvo menos PR.

En la banda alfa2 las diferencias entre los grupos se encontraron en las derivaciones C4 [ $p(F_{2,32} \geq 5.70) = 0.007$ ], T6 [ $p(F_{2,32} \geq 8.95) = 0.0008$ ] y O2 [ $p(F_{2,32} \geq 7.86) = 0.001$ ]. Los análisis *a posteriori* mostraron una reducción en la PR del grupo 4REAF. Estas diferencias entre los tres grupos fueron también significativas en la PR media del hemisferio derecho [ $p(F_{2,32} \geq 6.63) = 0.003$ ].

En la banda beta1 existieron diferencias en la derivación T5 [ $p(F_{2,32} \geq 8.88) = 0.0009$ ]. El grupo de 4REAF tuvo menos PR en esta derivación.

Se encontraron diferencias en la banda beta2 en la derivación P4 [ $p(F_{2,32} \geq 8.69) = 0.001$ ]. Los análisis *a posteriori* indicaron que el grupo 4REAF obtuvo menos PR.

## POTENCIA RELATIVA



## POTENCIA RELATIVA MEDIA

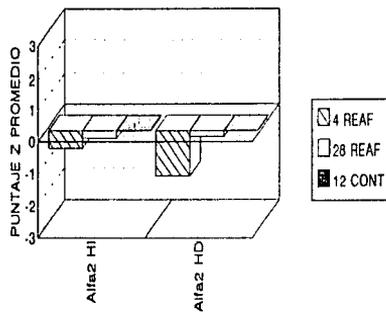


Figura 5. Valores de la potencia relativa y potencia relativa media, transformados a puntajes Z, obtenidos por los tres grupos de sujetos.

### Correlación interhemisférica

Los resultados mostraron una disminución de la rINTER para el grupo 4REAF en las bandas alfa1, beta1 y total (Figura 6).

Se encontró que la rINTER entre las derivaciones F3 y F4 en la banda alfa1 [ $p(F_{2,32} \geq 8.94) = 0.0008$ ] estaba disminuida en el grupo de 4REAF.

En la banda beta1 las diferencias entre grupos se encontraron en las derivaciones occipitales [ $p(F_{2,32} \geq 4.20) = 0.02$ ], con el grupo de 4REAF obteniendo una rINTER menor que el resto de los grupos.

En la banda total las diferencias entre los tres grupos se observaron en las derivaciones parietales [ $p(F_{2,32} \geq 4.19) = 0.02$ ] y occipitales [ $p(F_{2,32} \geq 9.80) = 0.0005$ ].

## CORRELACION INTERHEMISFERICA

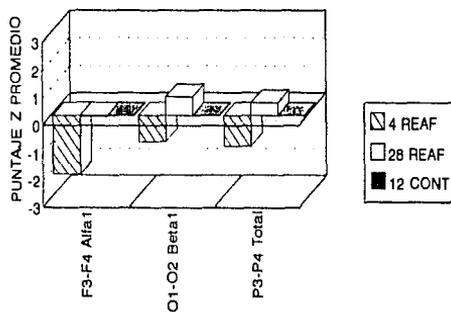


Figura 6. Valores de la correlación interhemisférica, transformados a puntajes Z, obtenidos por los tres grupos de sujetos.

### Correlación intrahemisférica

Se observó una disminución en la rINTRA del grupo 4REAF en las bandas alfa2, beta1 y beta2 (Figura 7).

En la banda alfa2 se encontraron diferencias entre los tres grupos estudiados en la correlación intrahemisférica entre las derivaciones P3O1 [ $p(F_{2,32} \geq 12.25) = 0.0001$ ], F4P4 [ $p(F_{2,32} \geq 12.94) = 0.0001$ ], F4T6 [ $p(F_{2,32} \geq 18.39) < 0.0001$ ], F4O2 [ $p(F_{2,32} \geq 3.91) = 0.03$ ], C4P4 [ $p(F_{2,32} \geq 12.94) = 0.0001$ ], C4T6 [ $p(F_{2,32} \geq 31.89) < 0.0001$ ], C4O2 [ $p(F_{2,32} \geq 7.61) = 0.002$ ] y P4T6 [ $p(F_{2,32} \geq 13.49) = 0.0001$ ]. En cada una de estas derivaciones el grupo de 4REAF obtuvo puntuaciones menores de la rINTRA. La rINTRA media del hemisferio derecho mostró diferencias significativas [ $p(F_{2,32} \geq 19.23) < 0.0001$ ] entre los grupos estudiados.

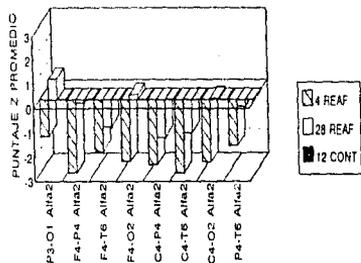
En la banda beta1 las diferencias entre grupos se observaron en P3T5 [ $p(F_{2,32} \geq 5.58) = 0.008$ ], T5O1 [ $p(F_{2,32} \geq 10.70) = 0.0003$ ], T6O2 [ $p(F_{2,32} \geq 3.79) = 0.03$ ]. El grupo de 4REAF tuvo menos rINTRA que el resto de los grupos.

Se encontraron diferencias en la banda beta2 en las derivaciones P3O1 [ $p(F_{2,32} \geq 5.08) = 0.01$ ], T5O1 [ $p(F_{2,32} \geq 4.71) = 0.01$ ], F4T6 [ $p(F_{2,32} \geq 8.56) = 0.001$ ], C4P4 [ $p(F_{2,32} \geq 8.74) = 0.0009$ ], C4T6 [ $p(F_{2,32} \geq 10.60) = 0.0003$ ] y P4T6 [ $p(F_{2,32} \geq 13.42) = 0.0001$ ]. La rINTRA media del hemisferio derecho mostró que el grupo 4REAF obtuvo menos correlación que los otros dos grupos [ $p(F_{2,32} \geq 4.15) = 0.02$ ].

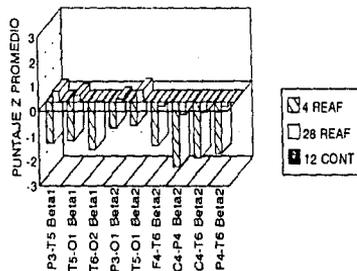
Se realizó un seguimiento de tres de los cuatro sujetos que habían mostrado alteraciones en la primera evaluación electroencefalográfica. En la potencia absoluta se encontró que los familiares en riesgo tuvieron un aumento de la banda theta en la derivación T6 [ $p(t_2 \leq -4.63) = 0.04$ ] y una disminución de la banda beta2 en las derivaciones P4 [ $p(t_2 \geq 7) = 0.02$ ] y T6 [ $p(t_2 \geq 6.19) = 0.02$ ] (Figura 8). Tuvieron, además, un aumento de la potencia relativa media (Figura 9) de la banda theta del hemisferio derecho  $T_{(P+2)} = -5.10$ ,  $p < 0.03$ , en la banda theta en las derivaciones P4  $T_{(P+2)} = -4.43$ ,  $p < 0.04$  y T6  $T_{(P+2)} = -5.02$ ,  $p < 0.03$  y una disminución en la banda beta2 en la derivación P4  $T_{(P+2)} = 5.87$ ,  $p < 0.02$  (Figura 10).

Por último, el perfil electroencefalográfico de la correlación inter e intrahemisférica se mantuvo constante.

## CORRELACION INTRAHEMISFERICA



## CORRELACION INTRAHEMISFERICA



## CORRELACION INTRAHEMISFERICA MEDIA

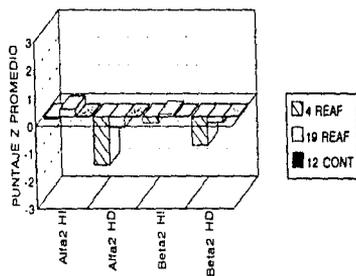
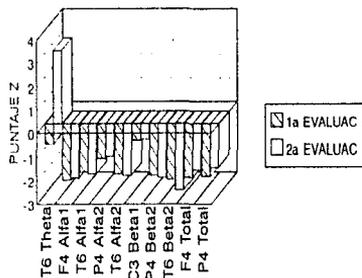
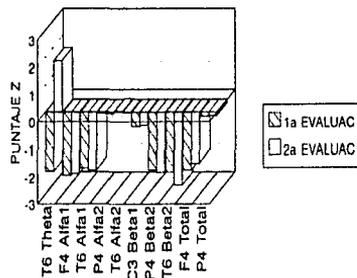


Figura 7. Valores de la correlación intrahemisférica y correlación intrahemisférica media, transformados a puntajes Z, obtenidos por los tres grupos de sujetos.

## FAMILIAR 1



## FAMILIAR 2



## FAMILIAR 3

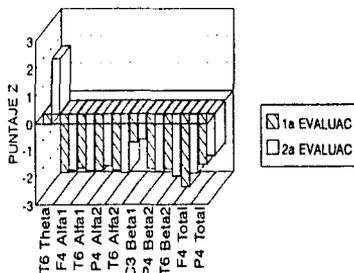
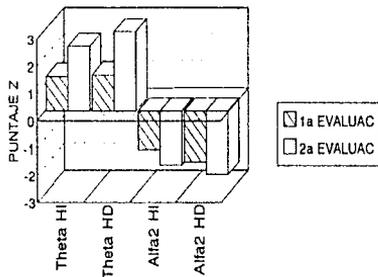
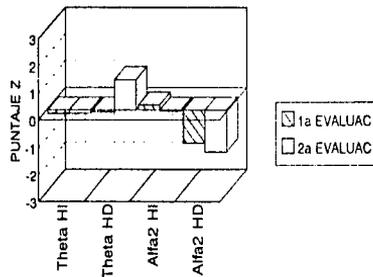


Figura 8. Puntaje Z de los valores de potencia absoluta obtenidos por los familiares en riesgo en la primera y segunda evaluación.

## FAMILIAR 1



## FAMILIAR 2



## FAMILIAR 3

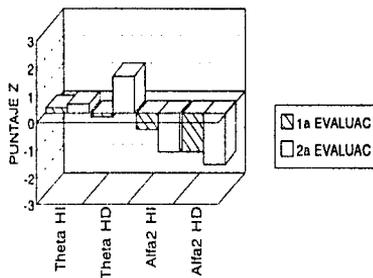
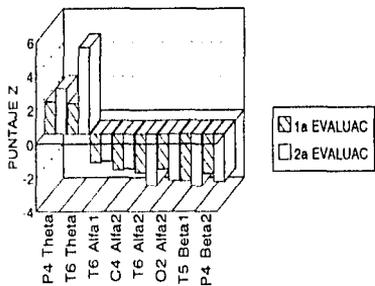
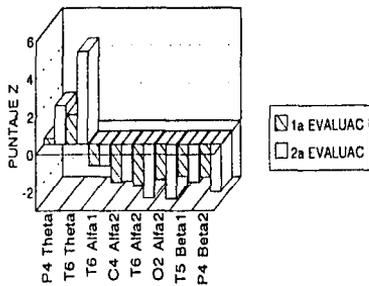


Figura 9. Puntaje Z de los valores de potencia relativa media obtenidos por los familiares en riesgo en la primera y segunda evaluación.

## FAMILIAR 1



## FAMILIAR 2



## FAMILIAR 3

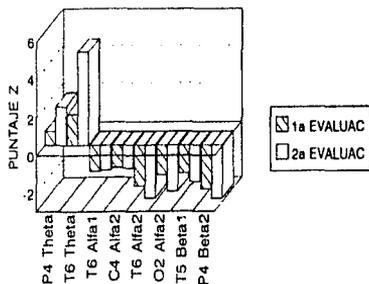


Figura 10. Puntaje Z de los valores de potencia relativa obtenidos por los familiares en riesgo en la primera y segunda evaluación.

### **3. Correlación entre neuropsicología y electroencefalograma**

Se encontraron correlaciones significativas positivas entre la ejecución de los familiares en diversas pruebas neuropsicológicas y su evaluación electroencefalográfica (Tabla 10).

La prueba de aprendizaje de palabras inmediata se correlacionó con la potencia relativa de la banda beta1 del hemisferio izquierdo y con la banda beta2 en ambos hemisferios.

La prueba de memoria visual inmediata tuvo una correlación con la potencia absoluta y la correlación intrahemisférica de la banda alfa2 en el hemisferio derecho.

La prueba de memoria visual evocada se correlacionó con la potencia absoluta y relativa de la banda alfa2 del hemisferio derecho.

La copia de la figura del Rey se relacionó con la potencia relativa de la banda alfa1 del hemisferio derecho y con la correlación interhemisférica de las bandas alfa1 y alfa2.

El recuerdo inmediato de la figura del Rey tuvo una correlación con la potencia absoluta de la banda alfa1 del hemisferio derecho y con la potencia relativa y correlación intrahemisférica de las bandas alfa1 y alfa2 del hemisferio derecho.

La evocación a los 20 minutos de la figura del Rey se relacionó con la potencia absoluta, relativa y correlación intrahemisférica de la banda alfa1 del hemisferio derecho.

Por último, el diseño con cubos se correlacionó con la potencia absoluta, relativa y correlación intrahemisférica de la banda alfa2 del hemisferio derecho, así como con la correlación interhemisférica de las bandas alfa1 y alfa2.

Tabla 10. Valores de correlación, y probabilidad asociada para la evaluación neuropsicológica y electroencefalográfica.

	PA		PR			rINTER		rINTRA			
	Alfa1 HD	Alfa2 HD	Alfa1 HD	Alfa2 HD	Beta1 HI	Beta2 HI	Beta2 HD	Alfa 1	Alfa2	Alfa1 HD	Alfa2 HD
Apr Pal Inm					0.46 p=0.03	0.55 p=0.01	0.43 p=0.05				
M Vis Inm	0.5 p=0.02									0.43 p=0.05	
M Vis Evo	0.46 p=0.03		0.47 p=0.03								
F Rey Cop			0.49 p=0.02					0.45 p=0.04	0.42 p=0.05		
F Rey Inm	0.44 p=0.05		0.53 p=0.01	0.44 p=0.05						0.47 p=0.03	0.49 p=0.02
F R Evo	0.44 p=0.05		0.47 p=0.03							0.44 p=0.04	
Dis Cub		0.46 p=0.03		0.53 p=0.01				0.46 p=0.03	0.46 p=0.03		0.61 p=0.004

## V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo del presente estudio fue determinar si las variables neuropsicológicas y electroencefalográficas podían aportar datos objetivos y tempranos para evaluar la presencia de alteraciones en individuos asintomáticos pero con alto riesgo genético de padecer la EA. Para ello se evaluó a un grupo de familiares de pacientes con EAF. Todos los familiares eran individuos asintomáticos que no reportaban problemas cognoscitivos y eran completamente independientes en las actividades que diariamente realizaban.

Todos los familiares en riesgo tuvieron puntajes normales en el Mini Mental State; sin embargo, en la evaluación neuropsicológica seis de ellos mostraron alteraciones en la denominación, memoria funcional, en el recuerdo inmediato y evocado de material verbal y visual y en las funciones ejecutivas.

Estos resultados son consistentes con estudios previos que han reportado que el síntoma temprano más importante en la EA es una pérdida progresiva de memoria (Karp, 1990; Friedland, 1993; Sano y cols, 1995). Sin embargo, estos autores también han señalado que en las primeras etapas se observan alteraciones en la atención. En este estudio los seis familiares en riesgo no mostraron problemas en la atención.

Autores como Friedland (1993) y Koss y cols (1996) han reportado alteraciones en el lenguaje de pacientes con EA de inicio temprano e incluso diversas observaciones han hecho que la afasia sea considerada como uno de los marcadores específicos de la EAF (Folstein y Breitner, 1981 en Swecer y cols, 1992). En esta investigación, los seis familiares en riesgo presentaron problemas en la denominación de objetos.

En el área de atención, específicamente en la prueba de retención de dígitos directos, se observó una tendencia a que los seis familiares obtuvieran puntajes más altos que el grupo control. Es probable que esto se deba a que esta población está en una fase preclínica y a que las primeras alteraciones están relacionadas con la memoria y el lenguaje, mientras que a medida que la enfermedad progresa es posible detectar trastornos en la atención.

El seguimiento de tres familiares afectados en la primera evaluación neuropsicológica mostró que el patrón de alteraciones se mantuvo a excepción de la retención de dígitos y el esquema neuropsicológico, en los cuales se observó un deterioro en las ejecuciones de los sujetos.

Locascio y cols (1995) determinaron que las mejores pruebas para discriminar entre sujetos con EA y sujetos control eran el recuerdo demorado de una historia y de una figura geométrica. Al hacer un seguimiento de los sujetos encontraron que las pruebas de denominación del Boston y de reconocimiento visual eran buenos indicadores para discriminar entre EA leve y severa.

El seguimiento realizado en este estudio en los familiares en riesgo sugieren que las pruebas que se van deteriorando en las etapas preclínicas o la enfermedad son la retención de dígitos y las funciones ejecutivas. Las diferencias entre el estudio de Locascio y el nuestro pueden deberse a que los sujetos que participaron en su estudio contaban ya con un diagnóstico de EA en el momento en el que se realizó la investigación, mientras que en nuestro caso los sujetos eran familiares asintomáticos de pacientes con EAF que aún no contaban con un diagnóstico de EA.

La observación de que la memoria está alterada en las etapas tempranas de la enfermedad concuerda con el substrato patológico de la EA. Las desafuerentaciones hipocampales, los déficits colinérgicos, o ambos, pueden producir alteraciones de memoria. Así mismo, las estructuras del lóbulo temporal medial, incluyendo la formación hipocampal, se han relacionado con la memoria (Damasio, 1984). La observación de que esta red está dañada en las etapas tempranas de la EA provee una explicación parcial de los problemas de memoria. Se ha postulado que la destrucción de neuronas en la corteza entorrinal, que desconecta parcialmente el hipocampo de la neocorteza, es la causa de los problemas de memoria en la EA (Price y cols, 1991).

Desde una perspectiva neuroquímica, la disminución en la neurotransmisión colinérgica y los déficits en la síntesis de acetilcolina observados en las etapas tempranas de la enfermedad están altamente asociados a un deterioro de memoria en la EA (Perry y cols, 1978). Estos descubrimientos

bioquímicos acompañados por evidencia anatómica de atrofia neuronal y degeneración en un grupo de células en el tallo cerebral ventral colinérgico, dió lugar a la hipótesis colinérgica de la disfunción de memoria en la EA.

A pesar de que las estructuras del lóbulo mediotemporal se afectan en las etapas tempranas de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, la propagación posterior de las lesiones no está rigidamente estereotipada y puede afectar regiones de los lóbulos frontal y parietal diferencialmente (Foster y cols, 1983). En el seguimiento de los familiares el deterioro en las funciones ejecutivas, que implican una participación importante de los lóbulos frontales, concuerda con estos hallazgos.

Entre las regiones neocorticales, las cortezas de asociación están más severamente afectadas en la EA que las áreas primarias sensoriales o motoras. Las anomalías que correlacionan mejor con los signos y síntomas de la EA son los nudos neurofibrilares, el decremento en el número de neuronas y la pérdida de conexiones sinápticas corticales (Arnold y cols, 1991). Estos datos apoyan la noción de que a medida que el número de neuronas corticales y de sinapsis disminuye y el de nudos neurofibrilares aumenta, los deterioros cognoscitivos distintos a los déficits en la memoria explícita se hacen más evidentes. Los datos de este estudio concuerdan perfectamente con lo anterior, puesto que en el grupo de familiares con alteraciones neuropsicológicas hubo un deterioro del lenguaje y funciones ejecutivas, que puede ser resultado de la disfunción progresiva neuronal y la muerte en las regiones temporales, parietales y frontales.

En relación al estudio electroencefalográfico cuatro familiares en riesgo obtuvieron puntajes mayores de dos desviaciones estándar en diversas mediciones, principalmente del hemisferio derecho.

En la potencia absoluta los cuatro familiares tuvieron una reducción de las bandas rápidas principalmente en regiones frontales, temporales y parietales del hemisferio derecho. Las alteraciones en la potencia relativa se caracterizaron por un aumento de theta en el área temporal y una disminución de alfa1, alfa2, beta1, y beta2 en regiones temporales, centrales, parietales y occipitales.

Estos resultados concuerdan parcialmente con los obtenidos por Gordon y Sim (1967) y Gordon (1968), quienes afirman que en los casos tempranos de la EA, antes de que aparezca un aumento en las ondas lentas, hay una disminución importante de la banda alfa. Estos autores encontraron, además, que la correlación entre la severidad de la demencia y la actividad de ondas lentas era débil. Sheridan y cols (1988), por su parte, hicieron una distinción entre pacientes con EA que mostraban una conservación de la actividad alfa de fondo y aquellos que no la presentaban. Reportaron que ninguno de los dos grupos formados en base a esta característica tenía un incremento en la actividad de ondas lentas. En nuestro estudio las diferencias entre el grupo de cuatro familiares en riesgo y el grupo control se encontraron principalmente en la actividad rápida. Sin embargo, la disminución en la banda alfa se acompañó de una disminución de la banda beta.

Coben y cols (1983) reportaron, por su parte, que los primeros cambios observados en la EA eran un incremento de theta y una disminución de beta. Sin embargo, en su estudio analizaron únicamente la potencia relativa. En nuestro estudio el aumento de la banda theta no se observó en la potencia absoluta, siendo evidente únicamente en la potencia relativa, al igual que en el estudio de Coben.

Las inconsistencias observadas entre distintas investigaciones hace resaltar la importancia de tomar en cuenta las condiciones bajo las cuales se realizó el registro y análisis del EEG. En el registro del EEG con frecuencia se emplean muy pocos electrodos y no existe una consistencia en el empleo de montajes bipolares o monopolares. El análisis del EEG algunas veces se realiza mediante métodos visuales y otras mediante la ayuda de las computadoras. Frecuentemente los análisis cuantitativos se centran únicamente en la potencia relativa. Así mismo, es necesario considerar la heterogeneidad observada en la EA, con la existencia de subgrupos que presentan características particulares.

En esta investigación se observó una disminución en la correlación interhemisférica de las bandas alfa1, beta1 y total entre las regiones frontales occipitales y parietales, así como una disminución en la correlación

intrahemisférica en las bandas alfa2, beta1 y beta2. Estos datos concuerdan con los datos de Morrison y cols (1986, en Leuchter y cols, 1992), Pearson y cols (1985) y Leuchter y cols (1992) que sugieren que la EA es un síndrome de desconexión cortico-cortical asociado a la muerte de neuronas piramidales.

O'Connor y cols (1979) encontraron un aumento en la coherencia de las bandas lentas en pacientes con demencia senil en comparación de pacientes con arterioesclerosis. Este aumento de coherencia en las bandas lentas, junto con la disminución en la correlación en las bandas rápidas encontrada en nuestra investigación, sugiere que las primeras alteraciones observadas en la EA se caracterizan por un aumento en la sincronización cerebral.

El decremento de la correlación ha sido un índice de alteración en algunas investigaciones y se ha asociado, por ejemplo, a estados de coma (Grindel, 1982) y a la privación de sueño (Corsi-Cabrera y cols, 1989).

En otras investigaciones ha sido el aumento en la correlación o coherencia el que se ha relacionado a condiciones anómalas tales como fallas en la ejecución de tareas cognoscitivas (Corsi-Cabrera y cols, 1988; Arce y cols, 1991).

De esta manera, las desviaciones electroencefalográficas asociadas a algún tipo de falla pueden consistir tanto en un aumento como en una disminución de la correlación o coherencia. Así, de acuerdo a Grindel (1982), existe un nivel de correlación necesario para un funcionamiento óptimo y cualquiera de los dos extremos se acompañan de alteraciones.

A diferencia del estudio de Schreiber-Gasser y cols (1993), quienes encontraron las mayores alteraciones en el hemisferio izquierdo de pacientes con EA, en esta investigación las alteraciones se observaron principalmente en el hemisferio derecho. Estos resultados concuerdan con los datos de Duffy y cols (1984) y Celis y cols (1990) quienes reportan la existencia de un subgrupo de pacientes con EA de inicio tardío que presentan alteraciones en el hemisferio derecho y sugieren, por lo tanto, que las medidas del hemisferio derecho son mejores que las del hemisferio izquierdo para discriminar entre pacientes con EA presentil y sujetos control.

En el seguimiento de tres familiares en riesgo se observó que la potencia absoluta de la banda theta en el área temporal derecha aumentó, mientras que en la banda beta2 en la región parietal derecha disminuyó. El deterioro en la potencia relativa se caracterizó por un aumento de theta en las regiones temporales y parietales del hemisferio derecho y por una disminución de la banda beta2 en la región parietal del hemisferio derecho. El patrón electroencefalográfico de la correlación inter e intrahemisférica se mantuvo constante. Estos datos concuerdan con los resultados de Hooijer y cols (1990) quienes en una investigación de seguimiento reportaron que todos los pacientes tenían un deterioro en la actividad eléctrica cerebral, caracterizado por un entrecimiento del EEG. Coben y cols (1985) y Soininen y Partanen (1988), reportaron además que el deterioro era más uniforme en la actividad theta que en delta.

Es interesante resaltar que las primeras alteraciones observadas en el grupo de familiares en riesgo se centraban principalmente en las bandas rápidas; sin embargo, en los resultados de seguimiento se observó que las alteraciones en theta se hicieron más prominentes. Lo anterior sugiere que los trastornos electroencefalográficos observados en las etapas tempranas de la EA empiezan por un entrecimiento de las bandas rápidas que, a medida que avanza la enfermedad, conllevan a un aumento de las ondas lentas.

Se han distinguido diferentes tipos de actividad theta. Uno de ellos refleja probablemente un entrecimiento del ritmo alfa. Otro tipo de actividad theta puede representar únicamente la forma más leve de la actividad delta polimórfica (Steriade y cols. 1990). Estos planteamientos pueden apoyar la noción de un paso progresivo de frecuencias rápidas a frecuencias lentas en la EA.

Las ondas alfa se distribuyen principalmente a lo largo de vías córtico-corticales. Este ritmo parece generarse en áreas corticales, parieto-occipitales, relativamente pequeñas que actúan como epicentros, a partir de las cuales la actividad se distribuye en diferentes direcciones (Lopes da Silva y Storm van Leeuwen, 1977 en Steriade y cols. 1990; Kiloh y cols. 1981 en Sheridan y cols. 1988).

La acetilcolina modula la actividad de neuronas en la neocorteza y en el tálamo, el cual, a su vez, está involucrado en la generación de la actividad rítmica talámicocortical durante los periodos con un nivel bajo de vigilancia y de los ritmos de EEG corticales (Steriade y Deschenes, 1984). Las lesiones del Núcleo basal privan al núcleo reticular del tálamo de una entrada colinérgica importante y producen la generación de actividad de husos en el circuito tálamo-corteza. Así mismo, producen una desafrentación colinérgica de la corteza y un entrecimiento del EEG (Buszaki y cols, 1988b). Por lo tanto, la atrofia talámicocortical puede también, en parte, subyacer a la pérdida del ritmo alfa.

Existe una relación entre la frecuencia del EEG y la tasa de flujo sanguíneo cerebral: a medida que las frecuencias son más lentas, hay una mayor reducción en el flujo sanguíneo cerebral (Ingvar y cols, 1976 en Steriade y cols, 1990).

De acuerdo con Sloan y Fenton (1993) los déficits en el flujo sanguíneo cerebral de regiones temporo-parieto-occipitales en la EA pueden también interferir con los generadores del ritmo alfa.

Las alteraciones observadas en el ritmo alfa de los cuatro familiares en riesgo pueden explicarse como problemas corticales y asociados a los déficits colinérgicos y del flujo sanguíneo cerebral observados en la EA. De manera similar, la disminución en el ritmo beta puede explicarse como un problema cortical, que representa parte del entrecimiento electroencefalográfico presente en las etapas tempranas de la enfermedad.

Estas observaciones concuerdan con la caracterización de la EA como un desorden progresivo de degeneración cortical difusa que da como resultado un deterioro cognoscitivo global (Sheridan y cols, 1988).

Las ondas theta predominan en la actividad del EEG registrada del hipocampo de la mayoría de los mamíferos, especialmente de los roedores. Sin embargo, en la mayoría de los mamíferos inferiores el EEG hipocámpal tiene un rango de frecuencia más amplio (de 3-4 Hz hasta 10-12 Hz) y se le ha dado el nombre de actividad rítmica lenta. Esta actividad se ha asociado también a

otras regiones cerebrales, tales como la corteza entorrinal y la corteza del cíngulo (Steriade y cols, 1990).

El aumento en la actividad theta observada en este estudio puede estar asociada a los déficits colinérgicos y a la formación de placas y marañas neurofibrilares presentes en la EA.

Por otro lado, en este estudio se encontraron correlaciones positivas entre la ejecución de los familiares en riesgo en diversas pruebas neuropsicológicas y su evaluación electroencefalográfica.

Se observó una correlación entre el aprendizaje de palabras y la actividad beta1 del hemisferio izquierdo y la actividad beta2 de ambos hemisferios. Dado que la actividad beta se ha relacionado a estados de vigilia atenta estos resultados podrían estar indicando la relación positiva entre el mantenimiento de un nivel de alerta adecuado y el aprendizaje de tareas.

Se encontró una relación entre la memoria visual, las funciones visoespaciales y la actividad de las bandas rápidas en la potencia absoluta, relativa y correlación inter e intrahemisférica.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Devinsky y cols (1990), quienes encontraron que pacientes de edad avanzada con Síndrome de Down tenían una disminución de la actividad alfa, acompañada de deterioros en las habilidades visoespaciales y en la atención, en comparación con pacientes que tenían niveles normales de la actividad alfa.

Así mismo, Duffy y cols (1984), al estudiar a pacientes con demencia senil y presenil, encontraron que los puntajes bajos en pruebas psicológicas se asociaban a un aumento de la actividad lenta del EEG (delta y theta) y a una disminución de la actividad rápida (beta). De esta manera, la sincronización del EEG estaba asociada con una ejecución cognoscitiva deficiente. En general se considera que la reducción en beta acompañada de un aumento de la actividad lenta es un signo de patología.

Sheridan y cols (1988) estudiaron a un grupo de pacientes con EA y disminución de la actividad alfa asociada a puntajes bajos en la Escala Wechsler de Inteligencia para adultos y una tendencia a obtener puntajes más bajos en la

Escala de Memoria de Wechsler así como una menor metabolización de glucosa en zonas parietales. De la misma manera, Pozzi y cols. (1993) encontraron que las alteraciones de memoria y de atención, así como los déficits verbales en un grupo de pacientes con EA, se correlacionaban con una reducción en la PR de alfa. Shendan y cols (1988) concluyeron que el funcionamiento adecuado del lóbulo parieto-occipital se correlaciona con la conservación del ritmo alfa. Sugirieron que el metabolismo parieto-occipital y las habilidades visoespaciales correlacionan con la conservación del ritmo alfa. De acuerdo con estos autores, si un subgrupo de pacientes con EA tiene alteraciones de las funciones corticales en la región parieto-occipital, esto se vería reflejado en una pérdida temprana del ritmo alfa.

Los resultados obtenidos en esta tesis indican que las pruebas neuropsicológicas y los resultados electrofisiológicos pueden ser un índice temprano y objetivo de los trastornos que se presentan en las primeras etapas de la EA.

Hasta la fecha, el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse en etapas tardías de la enfermedad, cuando el deterioro conductual y del Sistema Nervioso se ha generalizado. A pesar de que por el momento no existe un tratamiento efectivo para la EA, numerosas terapias experimentales, que probablemente logren detener pero no revertir el daño existente, se están desarrollando. Por lo tanto, el uso de diversos instrumentos que nos permitan detectar a personas en las etapas tempranas de la enfermedad es crucial para la aplicación de un tratamiento.

## VI. REFERENCIAS

- Alonso, M. E.; Otero, E. & Martínez, C. (1992). Clinical and genetic aspects of a group of patients with Alzheimer's disease. *J Tropical Geog Neurol*, 27: 27-31.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Barcelona, Masson.
- Arce, C. (1993). *Cambios Electroencefalográficos relacionados al sexo y la habilidad espacial*. Tesis. México. UNAM.
- Arce, C.; Corsi-Cabrera, M.; Samos, J. & Guiovara, M. A. (1991). Características electroencefalográficas de la habilidad espacial en sujetos con puntajes extremos. *Rev Cubana Inv Biomed*, 10: 87.
- Ardila, A. & Ostrasky-Sojis, F. (1991). *Diagnóstico del daño cerebral. Enfoque Neuropsicológico*. México, Trillas.
- Arnold, S. E.; Hyman, B. T.; Flory, J.; Damasio, A. R. & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebr Cortex*, 1: 103-116.
- Beck, A. T. & Beck, R. W. (1984). Screening depressed patients in family practice: A rapid technique. *Postgraduate Medicine*, 52: 81-85.
- Bird, T. D.; Lampe, T. H.; Nemens, E. J.; Miner, G. W.; Sumi, S. M. & Schellenberg, G. D. (1988). Familial Alzheimer's disease in American descendants of the Volga Germans; probable genetic founder effect. *Ann Neurol*, 23: 25-31.
- Brener, R. P.; Ulrich, R. F.; Spiker, D. G.; Scabassi, R. J.; Reynolds, C. F.; Marin, R. S. & Boller, F. (1986). Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 64: 483-492.
- Busse, W. W.; Barnes, R. H.; Friedman, E. L. & Kelly, E. J. (1956). Psychological functioning of aged individuals with normal and abnormal electroencephalograms. I. A study of nonhospitalised community volunteers. *J nerv ment Dis*, 124: 135-141.
- Buszaki, G.; Bickford, R. G.; Armstrong, D. M.; Ponomareff, G.; Chen, K.S.; Ruiz, R.; Thal, L.; & Gage, F. H. (1988a). Electrical Activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience*, 26: 735-744.

- Buszaki, G.; Bickford, R. G.; Ponomareff, G.; Thal, L. J.; Mandel, R. & Gage, F. H. (1988b). Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J. Neurosci.*, 8:4007-4026.
- Celesia, G. & Jasper, H. (1966). Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state activation. *Neurology*, 16:1053-1064.
- Celsis, P.; Agniel, A.; Puel, M.; Le Tinnier, A.; Viillard, G.; Démonet, J.-F.; Rascol, A. & Marc-Vergnes, J.-P. (1990). Lateral asymmetries in primary degenerative dementia of the Alzheimer type. A correlative study of cognitive, haemodynamic, and EEG data, in relation with severity, age of onset and sex. *Cortex*, 26: 585-596
- Coben, L.; Danzinger, W. L. & Berg, L. (1983). Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of the Alzheimer type. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 55: 372-380.
- Coben, L. A.; Danzinger, W. L. & Storandt, M. A. (1985). Longitudinal EEG study of Alzheimer type: changes at 1 year and 2.5 years. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 61: 101-112.
- Cooper, R.; Osselton, J. W. & Shaw, J. C. (1974). *EEG Technology*. London, Butterworth & C. O.
- Corey-Bloom, J.; Thal, L. J.; Galasko, D.; Folstein, M.; Drachman, D.; Raskind, M. & Lanzka, D. J. (1995). Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 45: 211-218.
- Corsi-Cabrera, M.; Arce, C.; Ramos, J. & Guevara, M. A. (1997). Effect of spatial ability and sex on inter and intrahemispheric correlation of EEG activity. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 102: 5-11.
- Corsi-Cabrera, M.; Guevara, M. A.; Arce, C. & Ramos, J. (1996). Inter and Intrahemispheric EEG correlation as a function of sleep cycles. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 20: 387-405.
- Corsi-Cabrera, M.; Gutiérrez, S.; Ramos, J. & Arce, C. (1988). Interhemispheric correlation of EEG activity during successful and unsuccessful cognitive performance. *Intern J Neuroscience*, 39: 253-259.
- Corsi-Cabrera, M.; Ramos, J. & Meneses, S. (1989). Effect of normal sleep and sleep deprivation on interhemispheric correlation during subsequent wakefulness in man. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 72: 305-311.
- Cummings, J. L. & Benson, F. (1992). *Dementia: A clinical approach*. New York: Plenum.

- Damasio, A. R. (1984). The anatomic basis of memory disorders. *Semin Neurol*, 4: 226-228.
- Devinsky, O.; Sato, S.; Conwit, R. A. & Schapiro, M. B. (1990). Relation of EEG alpha background to cognitive function, brain atrophy, and cerebral metabolism in Down's Syndrome. *Arch Neurol*, 47: 58-62.
- Duffy, F. H.; Albert, M. S. & McAnulty, G. (1984). Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*, 16: 439-448.
- Duffy, F. H.; McAnulty, G. B. & Albert, M. S. (1995). Temporoparietal electrophysiological differences characterize patients with Alzheimer's disease: a split-half replication study. *Cereb Cortex*, 5: 3, 215-221.
- Duara, R.; López-Alberola, R. F.; Barker, W. W.; Loewenstein, D. A.; Zlatinsky, M.; Eisdorfer, C. E. & Weinberg, G. B. (1993). A comparison of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 1377-1384.
- Estadísticas Vitales (1990). *Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación*. S. S. A.
- Folstein, M. D. & Breitner, J. C. S. (1981). Language disorder predicts familial Alzheimer's disease. En Swearer, J. M.; O'Donnell, B. F.; Drachman, D. A. & Woodward, B. M. (1992) Neuropsychological features of familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* Vol. 32, No. 5, 687-694.
- Folstein, M. F.; Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12: 189-198.
- Foster, N.; Chase, T. N.; Fedio, P.; Patronas, N. J.; Brooks, R. A. & DiChiro, G. (1983). Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology*, 33: 961-965.
- Friedland, R. (1993). Alzheimer's disease: Clinical features and differential diagnosis. *Neurology*, 43 (Suppl 4): S45-S51.
- Geschwind, N. (1965). Disconnection syndromes in animals and man. Part I. *Brain*, 88: 237-294.
- Giannitrapani, D. (1980). The coherence of the EEG in normal and schizophrenic subjects. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 49: 108.
- Giannitrapani, D. & Collins, J. (1988). EEG differentiation between Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. En: Giannitrapani, D. & Muri, L. (Eds.) *The EEG of Mental Activities*, Karger, Basel.

- Goate, A.; Chartier-Harlin, M.-C.; Mullan, M.; Brown, J.; Crawford, F.; Fidani, L.; Giuffra, L.; Haynes, A.; Irving, N.; James, L.; Mant, R.; Newton, P.; Rooke, K.; Roque, P.; Talbot, C.; Pericak-Vance, M.; Roses, A. D.; Williamson, R.; Rossor, M.; Owen, M. & Hardy, J. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349: 704-706.
- Gordon, E. B. (1968). Serial EEG studies in presenile dementia. *Brit J Psychiat*, 114: 779-780.
- Gordon, E. B. & Sim, M. (1967). The EEG in presenile dementia. *J Neural Neurosurg Psychiat*, 30: 285-291.
- Grindel, C. M. (1982). Optimal level of EEG coherence and its role in evaluation of the state of human brain function. *Neurosci Behav Physiol*, 12: 199-206.
- Guevara, M. A. & Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG correlation? *Int J Psychophysiol*, 23: 145-153.
- Guevara, M. A.; Lorenzo, I.; Arce, C.; Ramos, J.; Corsi-Cabrera, M. (1995). Inter and Intra-hemispheric EEG correlation during sleep and wakefulness. *Sleep*, 18: 4: 257-265.
- Guilford, J. P. & Fruchter, B. (1984). *Estadística aplicada a la Psicología y a la Educación*. México, McGraw-Hill.
- Grusendorf, P. E. (1994). EEGs in cognitive stages of Alzheimer's-type dementia. *J Neurosci Nurs*, 26: 1, 42-46.
- Harmony, T. & Alcaraz, V. (1987). *Daño cerebral, diagnóstico y tratamiento*. México, Trillas.
- Heikala, E.-L.; Laulamaa, V.; Soikkeli, R.; Partanen, J.; Soininen, H.; Riekkinen, P. J. (1991a). Slow-Wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram is associated with cortical dysfunctions in patients with Alzheimer's disease. *Behav Neurosci*, 105, 3: 409-415.
- Heikala, E. L.; Laulamaa, V.; Soininen, H.; Partanen, J. & Riekkinen, P. (1991b). Different patterns of cognitive decline related to normal or deteriorating EEG in a 3 year follow-up of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 41: 528-532.
- Henderson, V. & Finch, C. E. (1989). The neurobiology of Alzheimer's disease. *J Neurosurg*, 70: 335.

- Hooijer, C.; Jonker, C.; Posthuma, J. & Visser, S. L. (1990). Reliability, validity and follow-up of the EEG in senile dementia: sequelae of sequential measurement. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 76: 400-412.
- Ihl, R.; Elles, C.; Frolich, L.; Maurer, K.; Dierks, T. & Pensive, I. (1988). Electrical brain activity and cerebral blood flow in dementia of the Alzheimer type. *Psychiat Res*, 29: 449-452.
- Ingvar, D. H.; Sjöland, B. & Ardo, A. (1976). Correlation between ECG frequency, cerebral oxygen uptake and blood flow. En Stenåge, M.; Gloor, P.; Llinás, R. R.; Lopes da Silva, F. H. & Mesulam, M. M. (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 76: 481-508.
- Johannesson, G.; Hagberg, B.; Gustafson, L. & Ingvar, D. H. (1979). EEG and cognitive impairment in presenile dementia. *Acta neurol scand*, 59: 225-240.
- John, E. R. (1977). *Neurometrics: Clinical applications of quantitative electrophysiology*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Assoc. Pub.
- John, E. R. (1987). Evaluación Neurométrica de las Funciones Cognoscitivas en Harmony, T. & Alcaráz, V. M. (Eds.) *Diario Cerebral*. México. Trillas.
- Kaplan, E.; Goodglass, H. & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
- Karp, H. (1990). Dementia in Adults. En *Clinical Neurology*, Volume 4, Joynt, R. (Ed). J.B. Philadelphia, Lippincott Company..
- Katzman, R. (1976). The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease: A major killer. *Arch Neurol*, 33: 217-218.
- Katzman, R. (1986). Alzheimer's disease. *New England J Med*, 314: 964.
- Kiloh, L. G.; McComas, A. J.; Osseilton, J. W. & Upton, A. P. M. (1981). Clinical electroencephalography. En Sheridan, P. H.; Sato, S.; Foster, N.; Bruno, G.; Cox, C.; Fedio, P. & Chase, T. N. (1988) Relation of EEG alpha background to parietal lobe function in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography and psychometry. *Neurology*, 38: 747-750.
- Koss, E.; Edlund, S.; Fillenbaum, G.; Mohs, R.; Clark, C.; Galasko, D. & Morris, J. C. (1996). Clinical and Neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease. A CERAD analysis, part XII. *Neurology*, 46: 136-141.

- Kuskowski, M. A.; Mortimer, J. A.; Morley, G. K.; Malone, S. M. & Okaya, A. J. (1993). Rate of cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with EEG alpha power. *Biol Psychiatry* 33: 1, 659-662.
- Leisman, G. & Ashkenazi, A. (1980). Aetiological factors in dyslexia. V. Cerebral hemispheres are functionally equivalent. *Neuroscience*, 11: 157-164.
- Leuchter, A. F.; Newton, T. F.; Cook, I. A.; Walter, D. O.; Rosenberg-Thompson, S. & Lachenbruch, P. A. (1992). Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and Multi-infarct dementia. *Brain*, 115: 1543-1561.
- Leuchter, A. F.; Spar, J. E.; Walter, D. O. & Weiner, H. (1987). Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Arch Gen Psychiat*, 44: 993-998.
- Levy-Lahad, E.; Wasco, W.; Poorkaj, P.; Romano, D. M.; Oshima, J.; Pettingell, W. H.; Yu, C.; Jondro, P. D.; Schmidt, S. D.; Wang, K.; Crowley, A. C.; Fu, Y.-H.; Guenette, S. Y.; Gao, D.; Nemens, E.; Wijsman, E. M.; Bird, T. D.; Schellenberg, G. D. & Tanzi, R. E. (1995). Candidate gene for the chromosome 21 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269: 973-977.
- Lezak, D. M. (1983). *Neuropsychological assessment*. New York, Oxford University Press.
- Locascio, J. J.; Growdon, J. H. & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging and tracking Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 52: 1087-1099.
- Longo, V. G. (1966). Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J Pharmacol*, 116: 198-208.
- Lopes da Silva, F. H. & Storm van Leeuwen, W. (1977). The cortical source of alpha rhythm. In: Steriade, M.; Gloor, P.; Linás, R. R.; Lopes da Silva, F. H. & Mesulam, M.-M. (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph clin Neurophysiol* 76: 481-508.
- Mapou, R. L. & Spector, J. (eds) (1995). *Clinical Neuropsychological Assessment. A cognitive approach*. New York, Plenum press.
- McGeer, P. L.; McGeer, E. G. & Suzuki, J. (1985). Aging, Alzheimer's disease and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology*, 34: 741.

- Mckhann, G.; Drachmann, D.; Folstein, M.; Katzman, R.; Price, D. & Stadlan, E. M. (1984). Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34: 939-944.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull*, 27: 272-277.
- Miyauchi, T.; Hagimoto, H.; Ishii, M.; Endo, S.; Tanaka, K.; Kajiwara, S.; Endo, K.; Kajiwara, A. & Kosaka, K. (1994). Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neural Scand*, 89: 1-56-64.
- Morrison, J.; Scheer, S.; Lewis, D.; Campbell, M.; Bloom, F. & Rogers, J. (1986). The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neurtic plaques: implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. En Leuchter, A. F.; Newton, T. F.; Cook, I. A.; Walter, D. C.; Rosenberg-Thompson, S. & Lachenbruch, P. A. (1992). Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and Multifocal dementia. *Brain*, 115: 1543-1561.
- Namba, Y.; Tomonaga, M.; Kawasaki, H.; Otomo, E. & Ikeda, K. (1991). Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*, 541: 163-166.
- O'Connor, K. P.; Shaw, J. C. & Ongley, C. O. (1979). The EEG in the differential diagnosis in psychogeriatrics. *Brit J Psychiat*, 135: 156-162.
- Osterieth, P. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 30: 206-356.
- Ostrosky-Solis, F. (1994). Las demencias: Características clínicas de la Demencia de Tipo Alzheimer. *Rev Mex Psic*, Número monográfico especial, 7-14.
- Ostrosky-Solis, F. (1996). Las demencias: tratables, parcialmente tratables y no tratables. En Ostrosky, F.; Arriola, A. & Chaya, R. (Eds) *Rehabilitación neuropsicológica. Conceptos y tratamientos*. México, Editorial Plañeta.
- Ostrosky-Solis, F.; Rodríguez, Y.; García de la Cadena, C.; Jaime, R.; Valdés, A.; Guevara, M. A.; Chaya, R. & Llamasos, C. (1995). Marcadores mnésicos del envejecimiento normal y patológico. *Rev Lat Pensam y Leng*, 1, 2b: 367-375.

- Pearson, R. C.; Esiri, M. & Hiorns, R. W. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proced Nat Acad Sci*, 82: 4531.
- Penttilä, M.; Partanen, J. V.; Soininen, H. & Riekkinen, P. J. (1985). Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 60: 1-6.
- Pericak-Vance, M. A.; Bebout, J. L.; Gaskell, P. J.; Yamaoka, L. H.; Hung, W.-Y.; Alberts, M. J.; Walker, A. P.; Bartlett, R. J.; Haynes, C. A.; Welsh, S.; Carl, N. L.; Heyman, A.; Clark, C. M. & Roses, A. D. (1991). Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet*, 48: 1034-1050.
- Perry, R. (1986). Recent Advances in Neuropathology. *Brit Med Bul.*, Vol. 42, No. 1: 34-41.
- Perry, E. K.; Tomlinson, B. E.; Blessed, G.; Bergmann, K.; Gibson, P.H. & Perry, R. H. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in dementia. *Brit Med J*, 2: 1457.
- Price, J. L.; Davis, P. B.; Morris, J. C. & White, D. L. (1991). The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 12: 295-312.
- Pozzi, D.; Petracchi, M.; Sabe, L.; Golimstock, A.; Garcia, H. & Starkstein, S. (1995). Quantified electroencephalographic correlates of neuropsychological deficits in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7: 1, 61-67.
- Rae-Grant, A.; Blume, W.; Lau, C.; Hachinsky, V. C.; Fisman, M. & Merskey, H. (1987). The electroencephalogram in Alzheimer-type Dementia: A sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathological data. *Arch Neurol*, 44: 50-54.
- Reitan, R. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 8: 271-276.
- Riekkinen, P.; Buzsaki, G.; Riekkinen, Jr, P.; Soininen, H. & Partanen, J. (1991). The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 78: 89-96.
- Roses, A. D. (1995). Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 38, 1: 6-14.

- Sano, M.; Devanand, D. P.; Richards, M.; Miller, L. W.; Marder, K.; Bell, K.; Dooneief, G.; Bylsma, F. W.; Lafleche, G.; Albert, M.; Folstein, M. & Stern, Y. (1995). A standardized technique for establishing onset and duration of symptoms of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 52: 961-966.
- Schellenberg, G. D.; Bird, T. D.; Wijsman, E. M.; Moore, D. K.; Boehnke, M. & Bryant, E. M. (1988). Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Science*, 241: 1507-1510.
- Schellenberg, G. D.; Bird, T. D.; Wijsman, E. M.; Orr, H. T.; Anderson, L.; Nemens, E.; White, J. A.; Bonnycastle, L.; Weber, J. L.; Alonso, M. E.; Polter, H.; Heston, L. L. & Martin, G. M. (1992a). Genetic linkage evidence for familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*, 258: 668-671.
- Schellenberg, G. D.; Payami, H.; Wijsman, M.; Orr, H. T.; Goddard, K. A.; Anderson, L.; Nemens, E.; White, J. A.; Alonso, M. E.; Ball, M. J.; Kaye, J.; Morris, J. C.; Chui, H.; Sadovnick, A. D.; Heston, L. L.; Martin, G. M. & Bird, T. D. (1992b). Chromosome 14 and Late onset Familial Alzheimer disease (FAD). *Am J Hum Genet*, 53:619-628
- Schreier-Gasser, U.; Gasser, T. & Ziegler, P. (1993). Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 86: 15-22.
- Selkoe, D. J. (1991). Amyloid protein and Alzheimer's disease. *Scientific American*, Nov., 68-78.
- Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1: 255-266.
- Sheridan, P. H.; Sato, S.; Foster, N.; Bruno, G.; Cox, C.; Fedio, P. & Chase, T. N. (1988). Relation of EEG alpha background to parietal lobe function in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography and psychometry. *Neurology*, 38: 747-750.
- Sirviö, J.; Pitkänen, A.; Pääkkönen, A.; Partonen, J. & Riekkinen, P. J. (1989). Brain cholinergic enzymes and cortical EEG activity in young and old rats. En Riekkinen, P.; Buzsaki, G.; Riekkinen, Jr. P.; Soininen, H. & Partonen, J. (1991). The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 78: 89-96.
- Sklar, B.; Hanley, J. & Simmons, W. W. (1972). An EEG experiment aimed toward identifying dislexic children. *Nature*, 240: 414-416.
- Sloan, E. P. & Fenton, G. W. (1993). EEG power spectra and cognitive change in geriatric psychiatry: a longitudinal study. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 86: 361-367.

- Soininen, H. & Partanen, J. V. (1988). Quantitative EEG in the diagnosis and follow-up of Alzheimer's disease. En Giannitrapani, D. & Muri, L. (Eds.) *The EEG of mental activities*. Karger, Basel.
- Soininen, H.; Partanen, J. V.; Heikala, E.-L. & Riekkinen, P. J. (1982). EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta neural scand.* 65: 59-70.
- Soininen, H.; Partanen, J.; Jousmaki, V.; Heikala, E.-L.; Vanhanen, M.; Majuri, S.; Kaski, M.; Hartikainen, P. & Riekkinen, P. (1993). Age-related cognitive decline and electroencephalogram slowing in Down's syndrome as a model of Alzheimer disease. *Neuroscience*, 53, 1: 57-63.
- Soininen, H.; Partanen, J.; Laulumaa, V.; Heikala, E.-L.; Laakso, M. & Riekkinen, P. J. (1989). Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 72: 290-297.
- Soininen, H.; Partanen, J.; Pääkkönen, A.; Koivisto, E. & Riekkinen, P. J. (1991). Changes in absolute power values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's disease. *Acta neural scand*, 83: 133-136.
- Steriade, M. & Deschenes, M. (1984). The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res*, 8: 1-63.
- Steriade, M.; Gloor, P.; Llinás, R. R.; Lopes da Silva, F. H. & Mesulam, M.-M. (1990). Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 76: 481-508.
- Steward, D. J.; Macfabe, D. F. & Vanderwolf, C. H. (1984). Cholinergic activation of the electrocorticogram: role of the substantia innominata and effects of atropine and quinuclidinyl benzilate. *Brain Res*, 322: 219-232.
- Swearer, J. M.; O'Donell, B. F.; Drachman, D. A. & Woodward, B. M. (1992). Neuropsychological features of familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 32, 5: 687-694.
- Teixeira, F. (1994). El amiloide, las madejas y las placas. Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Psic*, Número Monográfico Especial: 15-17.
- Tierney, M. C.; Szalai, J. P.; Snow, W. G.; Fisher, R. H.; Tsuda, T.; Chi, H.; McLachlan, D. R. & St. George-Hyslop, P. H. (1996). A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology*, 46: 149-153.

- Tyner, F. S.; Knott, J. R. & Mayer, W. B. (1983). *Fundamentals of EEG technology. Volume I: Basic concepts and methods*. New York, Raven Press..
- Wechsler D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York, The Psychological Corp.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York, The Psychological Corp.
- Wilson, B. A.; Cockburn, J.; Baddeley, A. D. & Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol*, 11,6: 855-870.
- Wurtman, R. J. (1985). Alzheimer's disease. *Scientific American*, 252: 62.
- Zapulla, R. A. (1991). Fundamentals and applications of quantified electrophysiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 620. New York Academy of Sciences.