



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**PERFIL NEUROPSICOLÓGICO Y ELECTROFISIOLÓGICO DE ATENCIÓN Y  
MEMORIA EN PORTADORES Y NO PORTADORES DE MUTACIÓN PARA  
PSEN 1: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR.**

**T E S I S**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN PSICOLOGÍA

**P R E S E N T A**

**SOFÍA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

TUTOR DE TESIS: DRA. YANETH RODRÍGUEZ AGUDELO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MVS"  
REVISOR: DRA. ITZEL GRACIELA GALÁN LÓPEZ  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
TUTOR EXTERNO: DR. RODOLFO SOLÍS VIVANCO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MVS"  
SUPLENTE 1: MTRA. ANA RUTH DÍAZ VICTORIA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MVS"  
SUPLENTE 2: DRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

OCTUBRE 2019



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.

## **Agradecimientos**

Mi agradecimiento más sincero a todas y cada una de las personas que hicieron posible este sueño.

De inicio a los participantes de la tesis quienes con su valiosa cooperación permitieron materializar la presente investigación y generar conocimiento que permitirá a la comunidad científica descubrir más sobre un padecimiento que ellos conocen de cerca, en su día a día y como característica de algunos miembros queridos de sus familias; por su tiempo, colaboración y entusiasmo, infinitas gracias.

A la Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo por permitirme ser parte del Laboratorio de Neuropsicología y Grupos de Apoyo y poder así obtener grandes enseñanzas y tener contacto con las familias y participantes de la investigación. Al Dr. Rodolfo Solís Vivanco por la incansable ayuda para el diseño del paradigma y análisis de los datos obtenidos; por siempre ayudar a disminuir mi ansiedad (a veces a incrementarla con mensajes de terror) y alentarme para investigar sobre este y otros temas pendientes. A la Dra. Itzel Galán López por su disponibilidad y enriquecedora y sistemática retroalimentación al trabajo. A la Mtra. (ya futura Dra.) Ana Ruth Díaz Victoria por tener siempre comentarios positivos hacia mi desempeño; en realidad por haber sido la razón por la cual este trabajo existe y da fin a una etapa de formación académica, clínica y personal importantísima. A la Dra. Maura Ramírez Flores por sus comentarios para mejorar la calidad del trabajo.

A la Mtra. Mireya Chávez por ser un ser de luz que siempre acompaña, facilita y alienta. Al Dr. Francisco Paz por los comentarios hacia la metodología de la investigación. A los miembros del laboratorio: Lidia, Arely, Julia por ayudar en la instrumentación y aplicación del paradigma; y a los demás integrantes por sus comentarios en los seminarios que sin duda aportaron enormemente al trabajo.

Al Dr. Tirso Zúñiga por la confianza depositada en mí, en mi trabajo y en el proyecto así como a la Dra. Petra Yescas por su valiosísima aportación desde el área del diagnóstico molecular; el cual enriqueció amplísimamente el trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser la morada del conocimiento, por permitirme cursar la Residencia en Neuropsicología Clínica.

A Daniel Granados Salazar, mi esposo, por haber sido y seguir siendo cómplice de vida y de este trabajo ayudando en y desde la instrumentación y la aplicación de pruebas hasta favoreciendo espacios de discusión y crítica constructiva para concretar este sueño (a veces pesadilla). Por ser, como ya lo he dicho, viento ligero y cálido que acompaña y crea movimiento, vuelo y vida. ¡Te amo!

A mis padres y hermana: Gustavo, Sofía y Adriana por nunca abandonarme en mis proyectos, por apoyar y facilitar desde los detalles más pequeños hasta los más grandes esfuerzos. A mi padre una vez más agradezco el desarrollo de la responsabilidad y el deber ser que han sido clave para alcanzar lo que deseo. A mi madre agradezco el haberme sembrado el amor por el estudio y la pasión por los adultos mayores; por siempre motivarme, impulsarme y hacerme ver y creer que todo es posible. A mi hermana por permitirme con sus actos aprender sobre la perseverancia y el crecerme al reto; por representar la tranquilidad de saber que tengo una incondicional y para siempre “hermano”.

A Dios y la vida por permitirme reflexionar y aprender la interminable y vasta definición de milagro.

*Nuevamente....*

*....a aquel que con una sola palabra puede sanarme*

*....a Sofía, Gustavo y Adriana por darme fuerza y aliento, por darme  
sentido*

*....a Daniel por ser mi más grande motivo de crecimiento*

*....a la UNAM por enseñarme una vez más el significado de LIBERTAD*

# Perfil neuropsicológico y electrofisiológico de atención y memoria en portadores y no portadores de mutación para PSEN 1: enfermedad de Alzheimer familiar.

## Índice

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	<b>4</b>
1.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR.....	4
1.1.1 <i>Definición, Epidemiología y Criterios Diagnósticos</i> .....	4
1.1.2 <i>Fisiopatología</i> .....	7
1.1.3 <i>Formas Clínicas de Presentación</i> .....	15
1.2 NEUROPSICOLOGÍA: ATENCIÓN Y MEMORIA.....	16
1.2.1 <i>Atención: Definición y Modelos</i> .....	16
1.2.2 <i>Memoria: Definición y Modelos</i> .....	23
1.3 POTENCIALES RELACIONADO A EVENTOS.....	29
1.3.1 <i>Definición</i> .....	29
1.3.2 <i>Componentes</i> .....	29
1.4 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER FAMILIAR: HALLAZGOS NEUROPSICOLÓGICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS.....	35
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>42</b>
<b>4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....	<b>44</b>
<b>5. MÉTODO</b> .....	<b>46</b>
5.1 DISEÑO .....	46
5.2 MUESTRA.....	46
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO: .....	47
5.4 VARIABLES .....	47
5.5 INSTRUMENTOS:.....	50
5.5.1 <i>Variables control y diagnóstico molecular</i> .....	50
5.5.2 <i>Evaluación Neuropsicológica</i> .....	51
5.5.3 <i>Paradigma experimental Oddball auditivo de tres estímulos</i> .....	53
5.5.4 <i>Registro de EEG y obtención de PRE</i> .....	54
5.5.5 <i>Análisis de datos electrofisiológicos</i> .....	55
5.6 PROCEDIMIENTO.....	55
5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	56
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>58</b>
6.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS DE ATENCIÓN Y MEMORIA.....	58
6.2 DATOS CONDUCTUALES Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE ATENCIÓN Y MEMORIA.....	62
6.3 RELACIÓN ENTRE VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE ATENCIÓN Y MEMORIA.....	65
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	<b>67</b>

<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>78</b>
<b>9. REFERENCIAS</b> .....	<b>79</b>
<b>10. ANEXO</b> .....	<b>86</b>

## Resumen

La Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF) se vincula con una mutación para presenilina-1 y se presenta con un patrón genético autosómico dominante, a una edad de instauración menor y con una progresión del deterioro más acelerada al compararla con la Enfermedad de Alzheimer esporádica. Descripciones detalladas sobre los cambios neuropsicológicos y electrofisiológicos en etapas presintomáticas de la EAF son limitadas; neuropsicológicamente se reportan alteraciones de memoria episódica, léxico-semánticas y en la expresión verbal como síntomas de aparición temprana. Electrofisiológicamente, los hallazgos encontrados en población portadora de la mutación son latencias incrementadas y amplitudes disminuidas en algunos potenciales relacionados a eventos, si bien acompañadas de ejecuciones conductuales sin cambios con respecto a no portadores, lo que sugiere la presencia de mecanismos cerebrales compensatorios. El objetivo de la presente investigación fue explorar el perfil neuropsicológico y electrofisiológico de atención y memoria en portadores de mutación para presenilina-1. Los resultados neuropsicológicos documentaron un perfil global de ejecución mnésico-atencional menor en los portadores con respecto a los no portadores. Específicamente, se observaron diferencias estadísticamente significativas en tareas de evocación espontánea para material visual y de evocación con facilitaciones para material verbal. En el abordaje electrofisiológico, se documentó una menor latencia de aparición del componente temprano N100 y disminución significativa en la amplitud de componentes tardíos N200 y *Reorientation Negativity* (RON) en el grupo de portadores, si bien con un rendimiento conductual similar al grupo de no portadores. Los resultados sugieren alteraciones mnésicas secundarias a dificultades ejecutivas en el acceso y recuperación de material inicialmente codificado, así como indicios de compensación en generadores electrofisiológicos que permitieron al grupo de portadores tener una ejecución conductual normal con una latencia menor de aparición del componente N100 para atención temprana. La disminución de la amplitud de los componentes N200 y RON sugiere fallas en la regulación *top-down* afectando la selectividad de los procesos mnésico-atencionales.

## **Abstract**

Familial Alzheimer's disease is linked to a genetic mutation for presenilin-1, has an autosomal-dominant pattern and presents earlier in life with a faster progression of the observed impairment. Comprehensive descriptions of neuropsychological and electrophysiological changes in presymptomatic stages are limited. Neuropsychological deficits in episodic and semantic memory, and in verbal expression are reported as preclinical cognitive symptoms. Electrophysiological changes found in mutation carriers are increased latencies and decreased amplitudes in some Event-related potentials components without behavioral changes which suggests cerebral compensatory mechanisms. The aim of the present study was to explore the neuropsychological and electrophysiological profile of attention and memory in asymptomatic mutation carriers. Neuropsychological results showed a slightly lower cognitive performance for attentional and memory tasks in the carriers group. Statistically significant differences were found in recovery of visual information and in semantic facilitated retrieval of verbal information. The electrophysiological changes found were significant decrease of latency for N100 as well as decreased amplitude of N200 and Reorientation Negativity (RON) components in the carriers group compared with non-carriers group. No differences were observed in the behavioral performance of both groups. The results suggest memory deficits as a consequence of an executive dysfunction specifically in the access and the retrieval of visual and verbal information previously registered in a successful way. Also compensatory traces in electrophysiological generators were seen and explain the normal behavioral performance that carriers showed; accompanied by an earlier appearance of N100 component for attention. The decreased amplitude of N200 and RON components suggests deficits in top-down regulation which compromises the selectivity of memory and attentional processing.

## **1. Antecedentes**

### **1.1 Enfermedad de Alzheimer Familiar**

#### **1.1.1 Definición, Epidemiología y Criterios Diagnósticos.**

El incremento en la esperanza de vida se traduce en un rápido fenómeno de envejecimiento mundial donde según las proyecciones estadísticas, entre el 2000 y el 2050 la proporción de personas mayores de 60 años se duplicará de un 11% a un 22%; lo anterior implica que las cifras pasarán de 605 millones a 2,000 millones de adultos mayores en un periodo aproximado de medio siglo (OMS, 2015). El aumento en la tasa de envejecimiento mundial trae consigo una serie de consecuencias en el ámbito de salud pública, entre ellas un incremento significativo en la probabilidad de padecer alguna enfermedad neurodegenerativa (Ziegler-Gram, Brookmeyer, Johnson & Arrighi, 2008).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es, dentro de los trastornos neurodegenerativos, el más común afectando actualmente alrededor de 20 a 30 millones de personas en todo el mundo. La pérdida progresiva de memoria es el principal síntoma en esta patología y se debe a la degeneración neuronal y sináptica presente en regiones corticales y subcorticales del encéfalo (Weggen & Beher, 2012).

La forma de presentación más común para la EA es la esporádica, con una edad de inicio igual o mayor a los 65 años en la mayoría de los casos; sin embargo, esta enfermedad presenta una variante familiar conocida como Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF) o Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante (ADAD por sus siglas en inglés). La EAF posee una edad de presentación significativamente menor a la de la EA y al tener un patrón genético autosómico dominante, se presenta en sujetos con un historial familiar positivo a la enfermedad en al menos tres generaciones; o cuando dos o más integrantes de una misma familia están afectados por dicha enfermedad (Lopera, 2012; Shea et al., 2015).

Existen dos tipos de EAF: las variedades tempranas y las de inicio tardío; estando especialmente las primeras determinadas por un patrón de genética simple mendeliana existiendo también genes de causalidad a diferencia de los casos de EA esporádica, determinadas por una genética compleja con un sinnúmero de factores de susceptibilidad

en interacción con factores medioambientales. En lo referente a la variable género con respecto al riesgo de progresión a demencia; hombres y mujeres en las familias de inicio temprano presentan un riesgo equivalente. Respecto a la EAF de inicio tardío, se ha observado que puede ser transmitida como un rasgo dominante y sólo hay indicios de genes de susceptibilidad (Lopera, 2012).

La estadística actual reporta que los casos de EAF representan entre un 5% y un 10% de todos los casos de EA registrados. De esta cifra se calcula que alrededor del 50% de los pacientes con diagnóstico de EAF se deben a la mutación en alguno de los 3 genes más reportados y estudiados: presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) y proteína precursora amiloidea (APP por sus siglas en inglés *amyloid precursor protein*) para los cuales han sido identificadas más de 230 mutaciones (Lopera, 2012; Shea et al., 2015).

A diferencia del Alzheimer esporádico, la EAF tiene una edad menor de instauración de los síntomas, aproximadamente entre los 35 y 38 años de edad (Acosta-Baena et al., 2011), además de un curso y progresión más rápido con la presencia adicional de características clínicas que no se observan en la EA esporádica, entre las que destacan paraparesias, mioclonías y crisis convulsivas (Lee et al., 2013).

Con respecto al diagnóstico de la EAF, es necesario considerar los criterios establecidos para lo que actualmente se denomina Trastorno Neurocognitivo Mayor (antes Demencia) del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (2013). Este menciona que debe de evidenciarse un deterioro cognitivo significativo en uno o más de los dominios cognitivos de atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales motoras y reconocimiento social a través de 1) queja subjetiva del individuo, informante o del clínico que reportan un declive significativo en la función cognitiva y 2) un deterioro moderado del rendimiento cognitivo corroborado a través de una evaluación neuropsicológica estandarizadas o mediante una evaluación clínica cuantitativa, siendo el deterioro de grado tal que interfiera con la autonomía del individuo para las actividades de la vida diaria instrumentales y complejas, esto sin darse exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional ni explicándose mejor por algún otro diagnóstico como los ya mencionados (APA, 2013). De igual forma, debe graduarse el nivel de deterioro neurocognitivo: leve (dificultades en actividades

instrumentales), moderado (alteración en actividades básicas de la vida diaria) o grave (totalmente dependiente) e indicar la etiología a la que se le atribuye el deterioro.

En el caso específico del Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a Enfermedad de Alzheimer los criterios son los siguientes (APA, 2013):

1. Cumplir con criterios para Trastorno Neurocognitivo Mayor,
2. Presentar inicio insidioso y progresión gradual de la alteración de uno o más de los dominios cognitivos ya mencionados,
3. Cumplir con los criterios para EA probable o posible como se indica a continuación:  
Se da diagnóstico de **EA probable** si se presenta algún punto de los siguientes, de lo contrario se habla de una **EA posible**:
  - a) Evidencias de una mutación genética causante de la EA ya sea en antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
  - b) Aparecen los siguientes tres indicadores: 1) evidencia clara de deterioro en memoria y aprendizaje y al menos de otro de los dominios cognitivos antes mencionados, basándose en anamnesis o evaluación neuropsicológica de seguimiento; 2) presencia de deterioro progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin la presencia de mesetas prolongadas; 3) ausencia de evidencia de etiología mixta como otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica u otra afectación que contribuya al deterioro cognitivo.
4. Las alteraciones no se explican mejor debido a enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, efectos del consumo de alguna sustancia u otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

El diagnóstico diferencial del EAF debe de realizarse con la EA esporádica y otras taupatías. El estudio clínico detallado es indispensable debido a que la formación de filamentos de tau, en ausencia de producción de  $\beta$ -amiloide, no es exclusiva de la EA sino que está presente en patologías neurodegenerativas como parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick y demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (Lopera, 2012).

El diagnóstico presuntivo de la enfermedad es clínico y la nueva propuesta considera los hallazgos en otro tipo de estudios, como genéticos y neuropsicológicos para apoyar o

descartar el diagnóstico. Para un diagnóstico definitivo estudios patológicos son necesarios. Actualmente, es factible realizar el diagnóstico definitivo *in vivo* de EAF mediante la práctica de estudios moleculares en pacientes con presencia de sintomatología que permita dar el diagnóstico clínico de demencia y se corrobore la presencia de mutaciones en PSEN1, PSEN2 o APP (Lopera, 2012).

### **1.1.2 Fisiopatología**

La EAF se caracteriza por la presencia de una mutación en alguno de los genes que codifican para presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14 con 177 mutaciones identificadas, presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1 con 14 mutaciones identificadas o la proteína precursora amiloidea (APP) en el cromosoma 21 con 32 mutaciones identificadas. Las mutaciones estadísticamente significativas tienen una penetrancia casi completa y por su patrón autosómico dominante basta con recibir un alelo con la mutación para heredar la predisposición al desarrollo de la EAF<sup>1</sup>. El patrón autosómico dominante en la EAF hace posible el estudio de particularidades funcionales y neuropsicológicas en sujetos portadores de la mutación durante fases asintomáticas o presintomáticas de la enfermedad teniendo 100% garantizado el desarrollo de la misma (Lee et al., 2013; Ryan & Rossor, 2010; Shea et al., 2015).

La EAF se comporta fisiopatológicamente de forma muy similar a la EA esporádica con la presencia de marcada atrofia cerebral (peso inferior al promedio, ensanchamiento de surcos y adelgazamiento de circunvoluciones) con pérdida significativa de neuronas y espinas neuronales secundarias a la presencia de degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares) y a la acumulación de placas de  $\beta$ -amiloide pero con un inicio más temprano, presentación más agresiva de los síntomas y mayores niveles de deposición de formas largas de  $\beta$ -amiloide, especialmente la AB42. Otras características neuropatológicas reportadas son la degeneración granulovacuolar, la angiopatía amiloide y presencia de reacción inflamatoria local (Lopera, 2012).

---

<sup>1</sup> La porción de ADN que determina un carácter específico se denomina gen, los genes que determinan una característica idéntica se denominan genes alelos, cuando un gen domina sobre su alelo se denomina dominante y al otro alelo se le conoce como recesivo.

La etiología que subyace tanto a la EA como a la EAF condiciona la activación de cascadas de sucesos bioquímicos que se traducen en alteración en el funcionamiento de las neuronas, pérdida de sus conexiones y finalmente a su muerte. Dichos mecanismos se denominan fisiopatología de la enfermedad. A continuación, se exponen los principales mecanismos fisiopatológicos alterados en la EA.

Uno de los principales hallazgos neuropatológicos microscópicos de esta enfermedad son las **placas de  $\beta$ -amiloide** (también conocidas como placas seniles), las cuales son estructuras esféricas extracelulares constituidas principalmente por depósitos de amiloide ( $\beta$ -A4 polipéptido formado por una serie de 39 a 42 aminoácidos, muy estable e insoluble) con prolongaciones nerviosas anómalas a su alrededor. La sustancia amiloide es parte de la APP. La APP se encuentra insertada en la membrana neuronal, se ha relacionado con diversas funciones como fenómenos de plasticidad, extensión de ramas neuronales, establecimiento de sinapsis y del citoesqueleto, y participa en la regulación de la entrada de iones de calcio al interior de la célula. La APP tiene distintas isoformas con longitud variable en su cadena de aminoácidos: en un cerebro normal la cadena de APP tiene entre 695 a 770 aminoácidos. De manera normal, en el funcionamiento neuronal una enzima llamada  $\alpha$ -secretasa fragmenta a la APP próximo al lugar del segmento del  $\beta$ -amiloide (en situación normal no se forma  $\beta$ -amiloide libre). Durante la degradación de la APP, ésta se fragmenta de varias formas y una de ellas resulta en la formación del fragmento denominado beta-amiloide ( $\beta$ A) (Medicina Molecular, 2015; Peña-Casanova, 1999).

En condiciones patológicas existen mutaciones en el gen que codifica para la APP, localizadas en el cromosoma 21. Dichas mutaciones se emplazan justamente en los puntos de segmentación del péptido  $\beta$ -amiloide condicionando que se produzcan cantidades excesivas de  $\beta$ -amiloide o que se produzcan formas más largas del péptido con tendencia a la deposición y agregación en forma de placas. La longitud del péptido  $\beta$ -amiloide varía entre 37 y 43 aminoácidos; el péptido  $\beta$ A 40 se considera el más abundante mientras que el  $\beta$ A 42 es aquel que tiene más tendencia a la agregación, la fibrilación y la oligomerización (formación de un oligómero a partir de un monómero). La sustancia  $\beta$ -amiloide tiene propiedades tóxicas para las neuronas especialmente las formas más largas (ver Figura 1) (Lopera, 2012; Peña-Casanova, 1999).

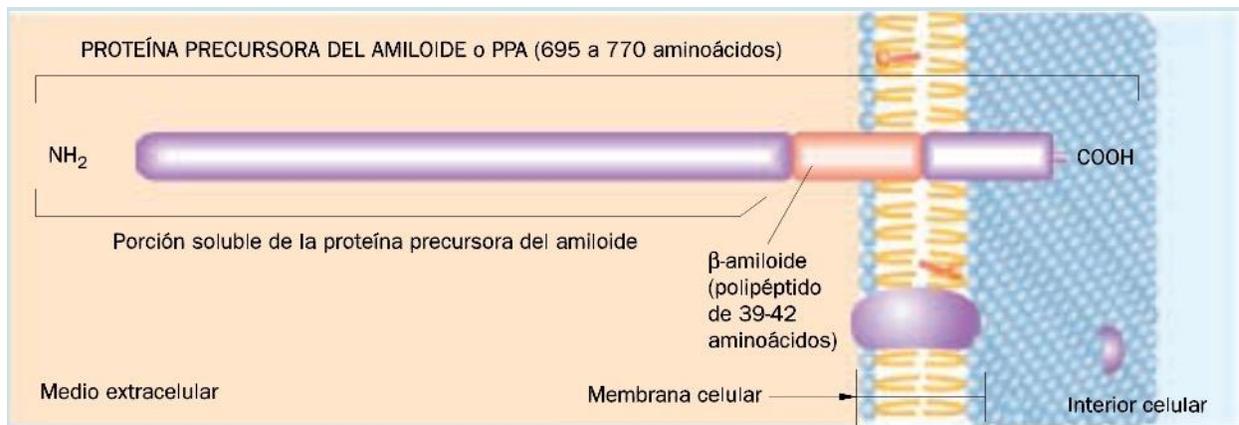


Figura 1. Proteína Precursora Amiloidea: Estructura intra y extracelular. Tomado de Peña-Casanova, 1999.

Los **ovillos neurofibrilares**, segunda manifestación típica de la EA, se definen como una serie de filamentos enrollados en forma de hélice (por lo que se les conoce también como filamentos helicoidales apareados (FHA) que forman una estructura similar a una maraña u ovillo dentro de las células afectadas. Dichos filamentos son agregaciones anómalas de proteína tau (Peña-Casanova, 1999).

El citoesqueleto está formado por microfilamentos, microtúbulos (en los que interviene la proteína tau) y neurofilamentos. La rigidez del esqueleto interno puede modificarse según las demandas funcionales (el calcio contribuye en este proceso) (ver Figura 2). Las proteínas que se encargan de la regulación de los microtúbulos y de su funcionamiento general se les conoce como proteínas asociadas a los microtúbulos (entre las cuales se encuentra la proteína tau, codificada por un gen localizado en el cromosoma 17) y su función principal es unir unos microtúbulos con otros y a éstos con otras estructuras de la neurona. En el curso de la EA y de la EAF la proteína tau se hiperfosforila y se conglomerada en filamentos helicoidales apareados, y en dicha hiperfosforilación intervienen tanto el amiloide como el calcio, dando lugar a las variantes patológicas de la proteína tau. Esta transformación anómala de la proteína tau se da en zonas determinadas del cerebro como el hipocampo y corteza parietal y frontal, principalmente. Finalmente, como se había mencionado, esta agregación anómala de filamentos helicoidales genera alteraciones en las propiedades del citoesqueleto (específicamente en los microtúbulos neuronales) que como resultado quedan deformados en su estructura y consecuentemente pierden su capacidad funcional esperada (ver Figura 2) (Gra, Padrón y Llibre, 2002; Peña-Casanova, 1999).

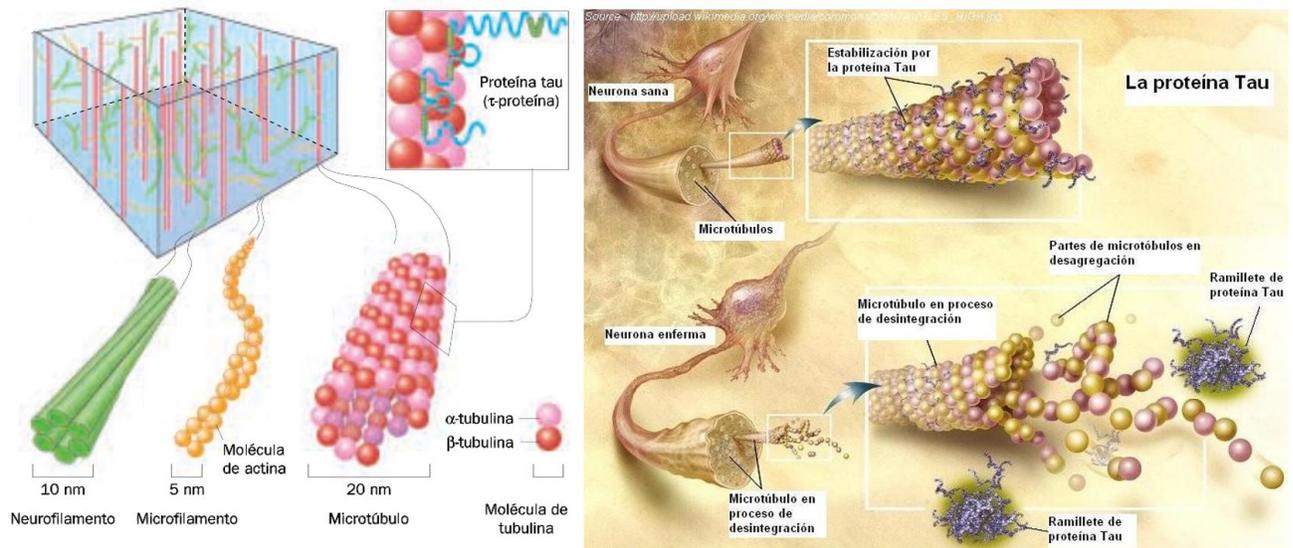


Figura 2. Estructura e hiperfosforilación de Proteína Tau. A la izquierda citoesqueleto neuronal y estructura de proteína tau asociada a formación de microtúbulos donde una porción de dicha proteína se une a la tubulina para formar los microtúbulos. A la derecha hiperfosforilación de proteína tau y formación de conglomerados en filamentos helicoidales apareados. Tomado y modificado de Peña-Casanova, 1999; [https://maldealzheimer.files.wordpress.com/2013/01/alzheimer\\_proteinatau.jpg](https://maldealzheimer.files.wordpress.com/2013/01/alzheimer_proteinatau.jpg)

La afectación de **sistemas neuroquímicos**, especialmente por degeneración de neuronas colinérgicas ha permitido observar una relación directamente proporcional entre grado de afectación de la trasmisión de acetilcolina y grado de demencia. Las neuronas colinérgicas se encuentran distribuidas particularmente en 5 núcleos: núcleo basal magnocelular o de Meynert (envía proyecciones colinérgicas a toda la corteza cerebral), septum medial, banda medial y longitudinal de Broca (estos tres conformando el prosencéfalo basal), núcleos pedúnculo pontinos y núcleos de la base. Este neurotransmisor está particularmente relacionado con activación cerebral y procesos de aprendizaje y memoria, de manera tal que la degeneración de grupos neuronales relacionados con la acetilcolina traerá consigo alteraciones principalmente cognitivas. Por su parte, la **degeneración granulovacuolar** es un tipo de degeneración que se caracteriza por la presencia de vacuolas (cavitaciones rodeadas por una membrana) al interior de neurona hipocampales y amigdalinas. La **angiopatía amiloide** es una alteración presente específicamente en arterias de pequeño y mediano calibre de la corteza secundaria a la acumulación de amiloide en las paredes de las arterias (Peña-Casanova. 1999).

Entre otros factores etiológicos se postulan procesos inflamatorios, endócrinos y metabólicos. También se han descrito alteraciones en el metabolismo cerebral y en el flujo sanguíneo: especialmente se ha observado que una disminución en el metabolismo

precede a manifestaciones clínicas de la EA en sujetos portadores de dos copias de alelo  $\epsilon 4$  de la Apo-E. De igual forma, las alteraciones metabólicas cerebrales mencionadas previamente se proponen como causales para las anormalidades de amiloidosis, desorganización del citoesqueleto y alteraciones en sistemas de transmisión neuroquímica, principalmente (Vall-Pedret, Molinuevo y Rami, 2010).

En lo relacionado con las **causas genéticas y familiares** de la EA, los 4 genes implicados en la enfermedad incrementan la producción de amiloide como se describió previamente o predisponen a su deposición. Para los 3 primeros (cromosoma 21: APP actualmente con 32 mutaciones, cromosoma 14:PSEN1 actualmente con 180 mutaciones y cromosoma 1: PSEN2 actualmente con 13 mutaciones), basta con la presencia de una mutación heredada dominante para garantizar la presentación de la enfermedad. Mientras que para el cromosoma 19, se denomina factor de susceptibilidad a la presencia de al menos una copia del **alelo  $\epsilon 4$  de la Apo-E** en su estructura. La Apo-E es una lipoproteína producida en células gliales en el encéfalo y se encarga del transporte del colesterol y triglicéridos implicados en el mantenimiento y la reparación de la membrana celular. Se ha encontrado presencia de lipoproteína tanto en placas amiloideas, ovillos neurofibrilares como en otras lesiones del cerebro de personas que padecieron la enfermedad. Es necesario precisar que existen 3 diferentes alelos de la Apo-E:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ , siendo posible cualquiera de las siguientes combinaciones: 2/2, 2/3, 2/4, 3/3, 3/4 y 4/4. Se sabe que las personas portadoras del alelo  $\epsilon 4$  son menos eficientes para reparar sus membranas neuronales. La presencia de al menos una copia del alelo  $\epsilon 4$  del gen de la Apo-E en el cromosoma 19 es considerado como un factor de riesgo para desarrollar la EA sin que sea un predictivo seguro; en cambio, la presencia de los alelos 2 y 3 funge como un factor protector. El motivo por el cual la Apo-E se considera factor de riesgo es debido a que lleva a una producción excesiva de amiloide previo a que aparezcan síntomas (Lopera, 2012; Peña-Casanova, 1999).

En lo referente a las **presenilinas**, su papel es variado. Durante la etapa del desarrollo actúan en el mantenimiento de la proliferación de células progenitoras neurales, en el control temporal de la diferenciación neuronal, la supervivencia y migración neuronal adecuada hacia la corteza. La función de las presenilinas en el cerebro de adultos se relaciona con la plasticidad sináptica, memoria a largo plazo y supervivencia neuronal,

estando encargadas del transporte de proteínas desde el interior hacia el exterior de la célula, con acción aún más específica en el aparato de Golgi y retículo endoplásmico, que son zonas de producción, transporte y maduración de proteínas. Debido a que la maduración de la APP se da en los sitios mencionados, la acción anormal de las presenilinas implicaría una interferencia en el proceso y por consiguiente en la producción de  $\beta$ -amiloide anómalo. Otra vía posible de actuación de las presenilinas sería en la interacción con la APP presente en la superficie celular y dar como resultado el péptido  $\beta$ -amiloide. Las mutaciones en la PSEN1 y 2 en el EAF afectan principalmente el sistema lisosomal aún más que en la EA esporádica. Es importante resaltar que el sistema lisosomal neuronal es una vía de degradación inducida por el estrés celular y que se ha vinculado con las enfermedades degenerativas. La acumulación de hidrolasas (enzima cuya función es catalizar la hidrólisis de un enlace químico) en neuritas distróficas en las placas seniles sugiere que la ya mencionada deposición de amiloide puede fungir el papel de gatillo para la movilización local del sistema lisosomal (Lopera, 2012; Peña-Casanova, 1999).

Sobre las presenilinas específicamente asociadas a la EA, en 1995 se descubrió la acción anormal del gen para la PSEN1 al encontrarse presente en el 70% de los casos de EAF con transmisión dominante y desarrollo precoz de la sintomatología típica de la EA. La PSEN1 se relaciona con el cromosoma 14q24.3 codifica una proteína de por lo menos 7 segmentos transmembranales compuesta por 467 aminoácidos y está relacionada con el tráfico intracelular de proteínas de membrana. Las mutaciones conocidas de la PSEN1 son muy diversas y se les conoce como *miss sense* o falso sentido, debido a que dan como resultado una proteína ligeramente diferente a la normal. En el adulto afectan la producción de nuevas células a nivel hipocampal debido a la disminución de la supervivencia de neuronas progenitoras. Las lesiones características de la EAF por mutación V261 en el gen PSEN1 se denominan placas de algodón (*cotton wool plaques* en inglés) caracterizadas por ser lesiones redondas carentes de núcleo central de amiloide. Posterior a los hallazgos encontrados con la PSEN1, se buscaron más genes relacionados con la EAF desembocando en el descubrimiento del gen de la PSEN2 con un patrón de acción parecido que codifica una proteína transmembranal con similar estructura y secuencia que la PSEN1. A diferencia de esta última, el efecto cerebral de la mutación en la PSEN2 es mucho menos severo que el de la PSEN1, la cual presenta un

inicio aún más precoz y agresivo de la enfermedad (Lopera, 2012; Peña-Casanova, 1999). Específicamente en el estudio de población mexicana, la investigación de Yescas y colaboradores (2006) documentó en familias del estado de Jalisco la existencia de la mutación Ala431Glu del exón 12 para presenilina 1 como mutación causante de EAF en 9 de 12 familias estudiadas.

Lo anterior sugiere que la EAF se debe a una función anómala y no a una pérdida de la función normal estrictamente hablando. En este sentido, el papel de las mutaciones en las presenilinas es aumentar la secreción de la forma larga del péptido  $\beta$ -amiloide de manera tal que actuarían de forma similar a las mutaciones en la APP. En la Figura 3 se ilustra esquemáticamente los mecanismos de la EAF (Medicina Molecular, 2015; Peña-Casanova, 1999).

Para finalizar, es importante mencionar que la distribución de las lesiones descritas en la forma esporádica de la EA no es azarosa; en su primera fase la distribución lesional se presenta específicamente en la corteza entorrinal motivo por el cual la primera fase se denomina fase entorrinal. La segunda fase se conoce como fase límbica debido a que las lesiones se expanden a toda la región del mismo nombre, afectando principalmente al hipocampo. Finalmente, la tercera fase es conocida como fase neocortical dado que porciones de la neocorteza cerebral comienzan a verse afectadas. Esta distribución es similar a la encontrada en la EAF, incluyendo la presencia de ovillos neurofibrilares y placas de  $\beta$ -amiloide. Considerando la distribución de las lesiones, es fácil comprender la presentación y progresión clínica más común de la enfermedad, donde los síntomas iniciales se dan en la memoria episódica con trastornos muy sutiles que afectan actividades complejas, seguido de alteraciones mnésicas de mayor severidad sumadas a alteraciones específicas de funciones mentales superiores para llegar finalmente a la afectación severa de todas las formas de actividad mental comprometiéndose por ende la funcionalidad del sujeto (Golob et al., 2009; Peña-Casanova, 1999).

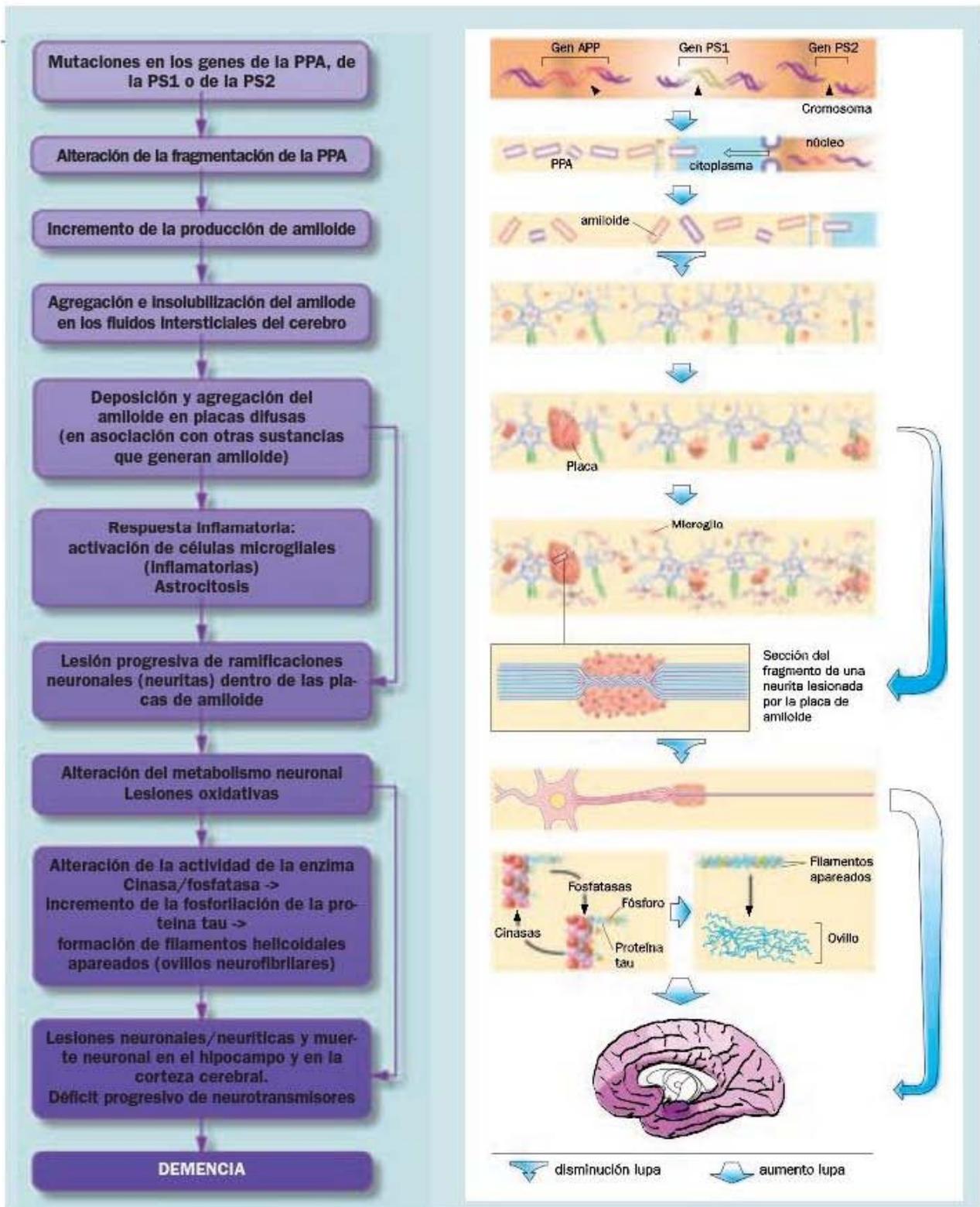


Figura 3. Mecanismo fisiopatológico de la Enfermedad de Alzheimer Familiar. Tomado de Peña-Casanova, 1999.

### 1.1.3 Formas Clínicas de Presentación

Investigaciones han permitido documentar las manifestaciones clínicas de la EAF que no parecen ser diametralmente diferentes a las de la forma esporádica de la enfermedad. La pérdida progresiva de la memoria es consistentemente el primer hallazgo, junto con alteraciones neuropsicológicas frecuentes en aprendizaje asociativo, atención, lenguaje, habilidades construccionales, de abstracción y de funcionamiento ejecutivo. También se ha reportado lentitud en el procesamiento cognitivo, síntomas extrapiramidales como temblor y parkinsonismo, mioclonías y convulsiones (Arango-Lasprilla, Iglesias & Lopera, 2003; Lopera, 2012; Ringman et al., 2005).

La amplia diversidad de fenotipos reportados ha generado la necesidad de tipificar la EAF para tener diagnósticos clínicos más certeros. La revisión de Shea y colaboradores (2015) reporta, dentro de los síntomas cognitivos iniciales más frecuentes para mutación en PSEN 1, PSEN 2 y APP, a alteraciones de tipo amnésico, afásico y de desorientación; con una proporción de aparición del 84%, 28% y 23% respectivamente. Otros síntomas cognitivos reportados se encuentran alteraciones práxicas y discalculia, en menor proporción. Características clínicas atípicas más frecuentes son las crisis convulsivas y las mioclonías con un porcentaje de presentación de 28% y 27% respectivamente. Dentro de la sintomatología afectivo-emocional se menciona a la depresión y apatía como características más reportadas en su etapa inicial con un 14% y 13%.

Un estudio de metaanálisis reporta que casi el 90% de los casos de EAF se deben a una mutación para PSEN1. De las particularidades clínicas observadas para esta mutación se reporta una edad promedio de inicio de la sintomatología de 43 años con una desviación estándar de 8.6 años; siendo la edad de inicio significativamente menor que para cualquiera de las otras mutaciones, así como la mutación que presenta menor duración de la enfermedad con un promedio de 4.8 a 6.8 años (Ryan & Rossor, 2010). Otras características frecuentes para esta mutación son crisis convulsivas, paraparesia espástica, mioclonías y signos cerebelares. En la mutación para PSEN2 la edad de inicio de la sintomatología es más tardía que para cualquier otra mutación y cognitivamente la afectación más frecuente es la desorientación. La mutación para APP tiene un tiempo promedio de desarrollo entre 9 y 16 años, siendo la mutación que se relaciona con mayor esperanza de vida post-diagnóstico. También presenta mayor proporción de

sintomatología conductual, siendo la agresividad la inicial mayormente reportada, así como presencia de signos de disfunción cerebelosa y síntomas neurológicos focales (Lopera, 2012). Llama la atención que en estudios de metaanálisis alrededor del 16% de los pacientes con EAF no presentan problemas de memoria, por lo cual se plantea la necesidad de tipificar no sólo las fallas mnésicas sino el perfil cognitivo completo de la enfermedad, considerando no únicamente el diagnóstico clínico global sino la mutación genética debido a las particularidades cognitivas observadas para cada mutación (Shea et al., 2015).

Clínicamente, así como existen variantes para la EA esporádica (frontal, posterior y formas atípicas), existen también diferentes fenotipos cognitivos en el caso de la EAF. Las presentaciones amnésicas tienen como síntoma cardinal alteraciones tempranas y progresivas de la memoria episódica. La presentación lingüística está menos caracterizada clínicamente, pero hay afectación general del lenguaje la cual desemboca en mutismo. La presentación conductual y psiquiátrica se describen síntomas de agitación, depresión, ilusiones y alucinaciones en el transcurso de la enfermedad, aunque rara vez son el síntoma cardinal de debut (Ryan & Rossor, 2010).

## **1.2 Neuropsicología: Atención y Memoria**

### **1.2.1. Atención: Definición y Modelos**

La **atención** es una función psicológica compleja que implica la focalización de los recursos cognitivos internos y un grado de conciencia (Cohen, 2014). Luria (1989) caracteriza a la atención con dos cualidades: direccionalidad y selectividad de los procesos mentales. Así la atención es el factor mental responsable de destacar los elementos esenciales para la actividad mental manteniendo una vigilancia estrecha sobre el curso específico y organizado de esta. Cohen (2014) agrega a la caracterización de la atención el mantenimiento y el desenganche; el primero es la capacidad de mantener los recursos atencionales hacia determinado foco atencional inhibiendo estímulos irrelevantes mientras la tarea así lo demande y el segundo hace referencia a la capacidad de cesar y redirigir la atención. Así la atención se define como un proceso no unitario sino como una

serie de subprocesos cognitivos y conductuales que regulan la capacidad del sistema nervioso para procesar los estímulos sensoriales entrantes.

Cerebralmente, uno de los mecanismos considerados como prerrequisitos de la atención es el mantenimiento del tono cortical; de vigilia que garantiza el *arousal* y está dado por el funcionamiento de la porción superior del tallo cerebral y la formación reticular activadora ascendente. Esta red facilita la forma más elemental de atención: el estado generalizado de vigilia (Luria, 1989).

Es evidente que la capacidad del sistema de atención es limitada y depende de mecanismos excitatorios e inhibitorios que modulan la entrada de información proveniente del medio con base en las características intrínsecas del estímulo entrante, así como de las prioridades o demandas previamente establecidas por el sistema nervioso (Corsi, 2006). Considerando lo previo, la entrada de información al sistema nervioso puede darse a través de dos tipos de procesamiento: 1) un procesamiento de selección pasiva determinado directamente por propiedades de los estímulos y 2) un procesamiento de selección activa regulado a partir de prioridades que se hayan establecido previamente en el sistema nervioso (Escera, Alho, Schröger & Winkler, 2000).

Al primer tipo de procesamiento de la información se le conoce como **atención involuntaria**; esta se conceptualiza como un proceso de selección de estímulos que por sus características intrínsecas son potencialmente relevantes para la regulación conductual del organismo, aunque de manera inicial no sean propositivamente procesadas. Este tipo de análisis de la información se realiza a través de un procesamiento denominado “de abajo hacia arriba” (*bottom-up* por su expresión en inglés) que se caracteriza por la evaluación consciente de estímulos potencialmente relevantes que en el momento del análisis no están siendo seleccionados por mecanismos de regulación compleja (Escera, Alho, Schröger & Winkler, 2000; Katsuki & Constantinidis, 2014).

Un ejemplo claro de atención involuntaria es lo que se experimenta con el reflejo de orientación, el cual se caracteriza por una organización muscular, cambios fisiológicos y dirección de los recursos cognitivos hacia la fuente generadora del estímulo (Luria, 1989).

Si se analiza el reflejo de orientación, la atención involuntaria puede ser descrita en un modelo de tres fases:

- 1) Modelación o monitoreo constante del contexto de la estimulación sensorial circundante: en esta fase no existe un control voluntario de la atención sin embargo la modelación (entendida como deducción y mantenimiento a manera de representación neural de las características estable del contexto sensorial) y el monitoreo (que implica la detección de irregularidades en los estímulos entrantes con respecto al contexto sensorial previo) permiten de manera económica detectar automáticamente desviaciones con respecto al entorno y secundariamente actualizar el modelo (Schroger, 1997).
- 2) Distracción: Considerando que la desviación del entorno antes mencionada sea de mayor saliencia o relevancia, se generará un cambio súbito en la dirección del foco atencional desencadenándose procesos superiores de mayor complejidad e inicia la fase dos de Distracción propiamente dicha. En esta fase se observa el involucramiento transicional a la atención voluntaria destinando recursos cognitivos al procesamiento eficiente del evento saliente o discordante, inicialmente irrelevante, para la tarea original permitiéndose dar la distracción (Escera, Alho, Schröger & Winkler, 2000).
- 3) Re-orientación: En esta fase la atención y todos los recursos cognitivos empleados previamente se reasignan y vuelven a la tarea original siempre y cuando el estímulo distractor no haya sido de una relevancia tal como para reorganizar la conducta (Munka y Berti, 2006).

Al tipo de organización de la atención con estructura más compleja se le conoce como **atención voluntaria** en la cual hay un reconocimiento selectivo del estímulo de interés acompañado de la inhibición de procesamiento y respuestas a estímulos irrelevantes (Luria, 1989). Es un proceso atencional activo y organizado establecido a partir de las prioridades del sistema sobre el procesamiento de los estímulos. A diferencia de la atención involuntaria, este tipo de atención es garantizado a partir del empleo de un mecanismo de procesamiento denominado “de arriba hacia abajo” (*top-down*, por su expresión en inglés) en el cual los estímulos son evaluados; seleccionados o rechazados por el mando de mecanismos y estructuras centrales de control conductual.

Topográficamente los circuitos de la neocorteza frontal y del parietal se encuentran fuertemente involucrados; principalmente aquellos ubicados en el hemisferio derecho (Katsuki & Constantinidis, 2014).

Para su estudio y tipificación la atención voluntaria ha sido dividida en diferentes tipos (Cohen, 2014; Portellano, 2005):

- Atención focalizada: proceso que permite seleccionar una cantidad determinada de información considerando factores temporo-espaciales dependientes de la situación/contexto.
- Atención selectiva: es un aspecto de la atención que está estrechamente relacionado con la focalización atencional. Comprende el proceso mediante el cual algunos elementos adquieren prioridad sobre todas las opciones existentes considerando lo relevante para la tarea en curso.
- Atención sostenida: capacidad para mantener determinada ejecución en un periodo prolongado de tiempo en el cual una tarea se encuentra en curso. Usualmente las tareas que requieren de atención sostenida tienen una tasa de respuesta baja ante una tarea prolongada en tiempo.
- Atención dividida: capacidad para distribuir los recursos atencionales en dos o más tareas que se realizan de forma simultánea. Para la atención dividida es importante considerar el factor interferencia que una de las tareas/estímulo ejerce sobre la otra. Para desempeñar este tipo de atención, una de las actividades debe presentar cierto grado de automatización para así permitir al sujeto realizar otra tarea de forma más eficiente. A medida que se incrementa a cantidad de estímulos/tareas simultáneas en curso, la ejecución de los sujetos disminuye.
- Atención alternante: capacidad para cambiar el foco atencional entre diferentes tareas, las cuales no se realizan de forma simultánea, sino que cada una toma un turno en el cual se controla qué información se procesa en cada tarea.
- Atención excluyente: capacidad para inhibir ya sea información irrelevante para la tarea en curso o la realización de respuestas altamente automatizadas para producir una respuesta atendiendo a aspectos específicos de los estímulos de la tarea.

El modelo propuesto por Petersen y Posner (2012) sugiere la existencia de 3 conceptos básicos del sistema atencional: 1) el sistema atencional se encuentra anatómicamente separado del sistema de procesamiento que se encarga del análisis de información, toma de decisiones y ejecución de la conducta, 2) la atención como proceso implica el funcionamiento de una red compleja conformada por diferentes áreas anatómicas y 3) dichas áreas desempeñan diferentes funciones que pueden ser corroboradas en términos cognitivos.

El modelo propone 3 redes (Petersen y Posner, 2012):

- a) **Red de alertamiento:** Esta red se encarga de producir y mantener un estado de vigilia óptimo (alertamiento tónico) así como un adecuado desempeño durante la tarea. Uno de los acercamientos desde el área experimental al estudio del alertamiento, relacionado con garantizar un adecuado desempeño en términos de velocidad de orientación y respuesta al estímulo, es a través del empleo de señales que le permitan al sujeto anticipar la presentación de un estímulo blanco para producir cambios físicos en su estado de alertamiento.

La formación reticular es una estructura anatómica central para esta red, junto con otras estructuras subcorticales talámicas. Con respecto a su lateralización hemisférica, el alertamiento tónico está lateralizado hacia el hemisferio derecho. Neuroquímicamente, la norepinefrina es el neurotransmisor relacionado con el funcionamiento de este sistema de alertamiento.

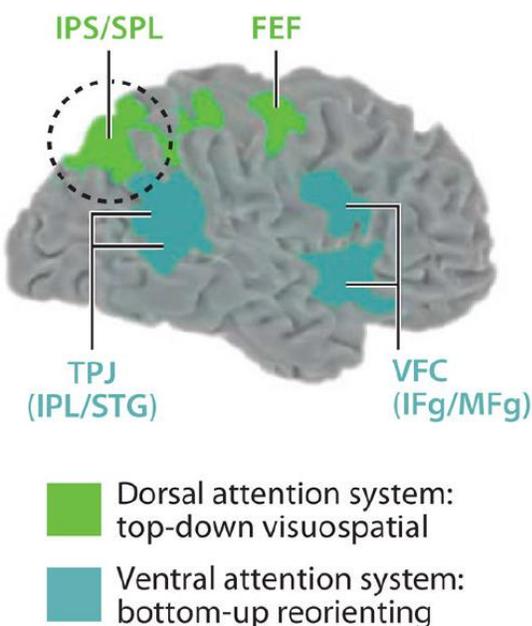
- b) **Red de orientación:** su tarea es priorizar información sensorial entrante a través de la selección de su localización y modalidad. Esta red también se relaciona con los procesos de desenganche atencional, lo cual permite reorientar el foco atencional.

En esta red se encuentran implicadas estructuras subcorticales como el núcleo pulvinar y colículo superior, así como áreas corticales posteriores y anteriores como son los campos oculares frontales. El sistema colinérgico participa de forma importante en la orientación atencional, particularmente a nivel del lóbulo parietal superior.

Los avances en imagenología funcional han permitido documentar la existencia de dos redes dentro de la red de orientación: la red atencional dorsal y la red atencional ventral (ver Figura 4.).

La red atencional dorsal comprende áreas corticales como los campos oculares frontales, el lóbulo parietal superior y el surco intraparietal que se relacionan con el control estratégico sobre estímulos. En paradigmas experimentales se ha demostrado que esta red participa particularmente en el proceso de desenganche atencional, donde garantiza la interrupción de la dirección de los recursos hacia determinado estímulo para reorientar los recursos atencionales hacia el nuevo foco. En dicha capacidad de cambio se han visto involucradas la unión temporoparietal y la corteza frontal ventral.

La red atencional ventral incluye la corteza frontal ventral (considerando también el giro frontal medio e inferior) y la unión temporoparietal (incluyendo el lóbulo parietal inferior y el giro temporal superior). Esta red participa en colaboración con redes responsables de responder a eventos sensoriales y se relaciona específicamente con la capacidad para seguir activamente el estímulo blanco. Esta red también se encuentra altamente lateralizada a regiones derechas.



*Figura 4.* Modelo Atencional de Petersen y Posner: Sistema de orientación dorsal y Sistema de orientación ventral. Tomado de Petersen y Posner (2012). En color verde claro la red atencional dorsal – regulación *top-down* visoespacial - que comprende el campo frontal de los ojos (FEF: *Frontal Eye Field*) y el surco intraparietal (IPS: *intraparietal sulcus*) y el lóbulo parietal superior (SPL: *superior parietal lobe*). En color verde acu la red atencional ventral – reorientación *bottom-up* - que consiste en regiones de la unión temporoparietal (TPJ: *temporoparietal junction*) y la corteza frontal ventral (VFC: *central frontal cortex*). Abreviaturas: Lóbulo parietal inferior (IPL: *inferior parietal lobe*),

giro temporal superior (STG: *superior temporal gyrus*), giro frontal inferior (IFg: *inferior frontal gyrus*) y giro frontal medio (MFg: *medial frontal gyrus*).

- c) **Red ejecutiva:** realiza la detección de los estímulos blanco, permitiendo la identificación eficiente y selectiva de estímulos específicos con respecto a otros que interfieren en el sistema y que como consecuencia enlentecen la detección de los primeros (detección del error e inhibición de la interferencia). Esta fase del proceso atencional posee una capacidad limitada y resulta en lo que generalmente se le conoce como atención focalizada. Otra de sus funciones es la regulación de las otras redes de procesamiento, particularmente las de la red de orientación; ejerciendo así una regulación ejecutiva de tipo *top-down*.

La atención focalizada se relaciona con regiones cerebrales como la corteza frontal medial y la corteza cingulada anterior; esta última estrechamente relacionada con la regulación *top-down*. La corteza cingulada anterior participa en tareas de monitorización del conflicto y junto con áreas frontales laterales garantiza la resolución de este tipo de tareas.

La red ejecutiva se presenta a continuación y está conformada por dos subsistemas: Sistema de control frontoparietal y Sistema cíngulo-opercular (ver Figura 5).

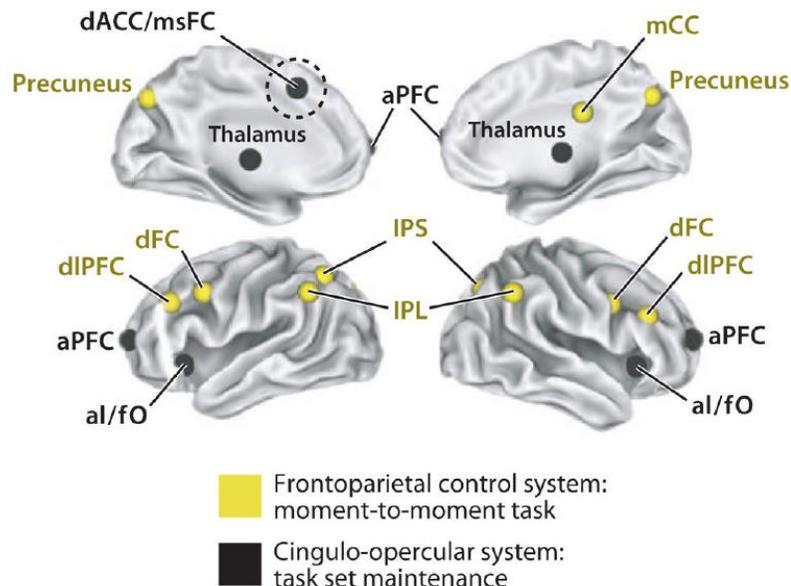


Figura 5. Modelo Atencional de Petersen y Posner: Red ejecutiva – Sistema de control frontoparietal y Sistema de control cíngulo-opercular. Tomado de Petersen y Posner (2012). Dos redes del sistema de control ejecutivo. La región dentro de un círculo pintado en color negro es originalmente

la que conformaba el Sistema de control ejecutivo planteado en 1990: corteza cingulada anterior porción dorsal (dAAC: *dorsal anterior cingulate cortex*) / corteza frontal superior medial (msFC: *medial superior frontal cortex*). En color negro se encuentran las regiones restantes que conforman el Sistema cíngulo-opercular: tálamo, corteza prefrontal anterior (aPFC: *anterior prefrontal cortex*), insula anterior bilateral/opérculo frontal (al/fO: *bilateral anterior insula/frontal operculum*). En color amarillo están las regiones correspondientes al Sistema frontoparietal: precuña, corteza cingulada porción medial (mCC: *medial cingulate cortex*), surco intraparietal (IPS: *intraparietal sulcus*), lobulillo parietal inferior (IPL: *inferior parietal lobule*), corteza frontal dorsal (dFC: *dorsal frontal cortex*) y corteza prefrontal dorsolateral (dIPFC: *dorsolateral prefrontal cortex*).

Estos dos subsistemas actúan con relativa independencia en la producción de la regulación *top-down*. El sistema de control cíngulo-opercular está formado por la corteza cingulada anterior porción dorsal, la corteza frontal superior medial, tálamo, corteza prefrontal anterior, ínsula anterior y opérculo frontal y garantiza el mantenimiento atencional a lo largo de los ensayos, por lo que promueve un mantenimiento estable para la ejecución de la tarea como un todo.

El sistema de control frontoparietal, conformado por precuña, corteza cingulada porción medial, surco intraparietal, lobulillo parietal inferior, corteza frontal dorsal y corteza prefrontal dorsolateral; atiende a las señales de inicio de la tarea y participa en el cambio de tarea e iniciación-ajuste en tiempo real para responder a cada uno de los ensayos.

Se infiere entonces que la atención es una función compleja y garantizada por una amplia serie de circuitos tanto corticales como subcorticales, anteriores como posteriores y cuyo complejo funcionamiento puede dar cuenta de alteraciones en diferentes fases y circuitos que la garantiza. Su estudio es valioso por la semiología y correlación clínica que permite formular.

### **1.2.2 Memoria: Definición y Modelos**

La **memoria** es un proceso cognitivo que permite el almacenamiento de representaciones ya sea de información o de conducta a través del tiempo. Se enuncia como el proceso mediante el cual la información previamente aprendida es almacenada y puede ser recuperada por algunos mecanismos (Seatt, 2003).

Con el objetivo de facilitar su estudio, la memoria se ha clasificado en diferentes tipos: memoria a corto y largo plazo, memoria de trabajo, memoria declarativa o explícita y

memoria no declarativa o implícita, así como memoria episódica y semántica. Sin embargo, todos los tipos comparten procesualmente una división en al menos tres fases: codificación, mantenimiento y evocación (Cohen, 2014; Schacter & Wagner, 2013).

Como se observa en la Figura 7, al existir diversos tipos de memoria, es evidente que muchas regiones están implicadas para este proceso, y a su vez cada tipo involucra regiones y circuitos cerebrales específicos.

Con base en el parámetro temporal, la memoria puede clasificarse en memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. La memoria a corto plazo consiste en la capacidad para mantener información en línea que es relevante para la tarea en curso de forma transitoria (Schacter & Wagner, 2013). La retención momentánea del material en la memoria a corto plazo se logra debido a codificación tanto de tipo fonológica (rápida para establecerse, pero fácil de olvidarse) como semántica (tardada para establecerse, pero de difícil olvido).

El tipo de memoria a corto plazo más ampliamente estudiada es la memoria de trabajo, la cual implica no sólo el almacenamiento momentáneo de la información sino también su manipulación con el objetivo de desempeñar una amplia serie de tareas cognitivas (Baddeley, 2012). El modelo de memoria de trabajo de Baddeley (2012; Schacter & Wagner, 2013) está conformado por 4 componentes:

1. **Ejecutivo central:** el rol de este componente es el control atencional requerido para desempeñar una acción/tarea, así como la administración de los recursos atencionales al realizar más de una tarea simultáneamente y para el desenganche atencional. Este componente también toma decisiones, controla, supervisa y coordina los demás componentes del modelo y los mantiene en contacto con la memoria a largo plazo. Finalmente; monitorea, manipula y actualiza las representaciones mentales previamente almacenadas. Se compone a su vez por dos subcomponentes:
  - a. Sistema de Hábitos: sistema con demanda mínima de control atencional y que actúa para la ejecución de tareas altamente automatizadas.
  - b. Sistema de Supervisión Atencional (*Supervisory Attentional System-SAS*): actúa ante la ejecución de tareas complejas y que no pueden desempeñarse por el Sistema de hábitos.

2. **Agenda visoespacial:** Este componente posee una disociación clara entre información visual y espacial; se encarga de la manipulación activa de información de este tipo. Sectores relacionados cerebralmente con la manipulación y modulación de mencionadas representaciones son la corteza parietal, la temporal inferior y la corteza occipital extraestriada mediante la coordinación de la corteza frontal y premotora. Específicamente células de la corteza prefrontal ventrolateral se relacionan con el correcto funcionamiento del boceto visoespacial de la memoria de trabajo.
3. **Bucle fonológico:** este componente garantiza un breve almacén para la información junto con estrategias vocales o subvocales para mantener dicha información. El almacén se caracteriza por ser limitado, con un volumen promedio de  $7 \pm 2$  y puede ser afectado por el fenómeno de interferencia (ya sea por desplazamiento de la información o por sobreescritura de la misma). La información verbal susceptible a ser momentáneamente almacenada y manipulada transita del bucle fonológico a los almacenes de memoria a largo plazo para ser comparada con representaciones semánticas pertenecientes al conocimiento cristalizado. Está conformado por otros dos elementos:
  - a. Almacén fonológico: retiene información lingüística, su huella mnésica tiene una duración aproximada de 2 segundos. El almacén fonológico depende de sectores corticales parietales posteriores.
  - b. Control articulatorio: se basa en el habla interna, la cual mediante el repaso subvocal reactiva la huella de memoria para retroalimentar al almacén fonológico. El repaso subvocal depende de procesos articulatorios motivo por el cual el área de Broca es la región cortical más relacionada para este elemento del modelo.
4. **Buffer episódico:** este componente garantiza el mantenimiento integrado de los fragmentos de información en un código multidimensional; actúa vinculando no sólo elementos contenidos en la memoria de trabajo sino en la percepción y en la memoria a largo plazo, dado que manipula representaciones multidimensionales con una capacidad limitada. Establece el vínculo entre el control *top-down* y la función *bottom-up*.

Estos 4 componentes están altamente relacionados entre ellos y de forma menos estrecha pero presente, con otros sistemas perceptuales y mnésicos, particularmente con la memoria a largo plazo. En la figura que se muestra a continuación se encuentra la representación del modelo de Baddeley (2012) (ver Figura 6).

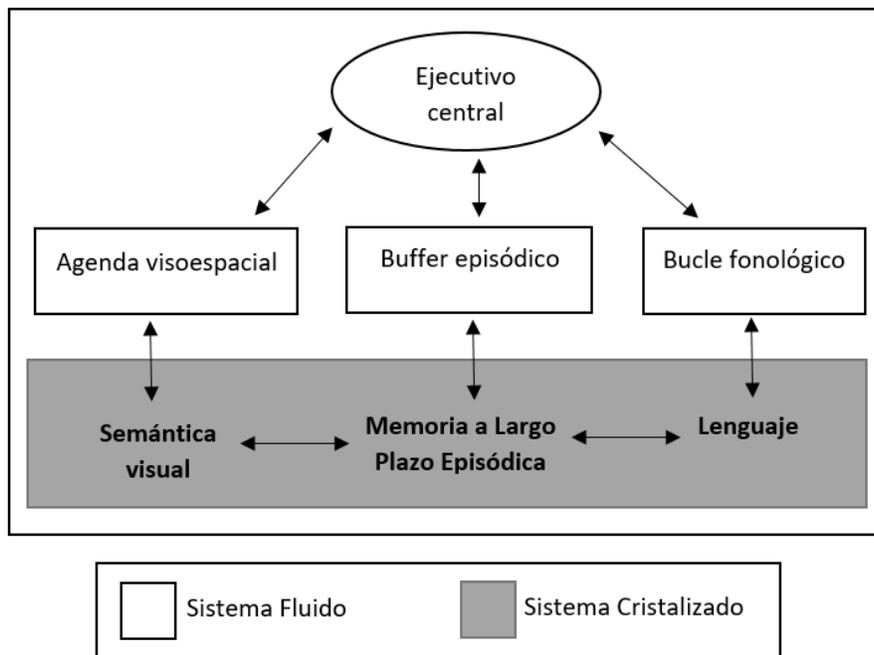


Figura 6. Modelo de Memoria de Trabajo de Baddeley. Tomado de Baddeley, 2012. Modelo actualizado de Memoria de Trabajo, se observa la incorporación del cuarto componente denominado Buffer Episódico cuya función es integrar información de diversas fuentes en un código multidimensional. En fondo blanco aquellos componentes pertenecientes al sistema fluido (inteligencia fluida), en fondo gris los pertenecientes al sistema cristalizado (inteligencia cristalizada).

Regiones temporales mediales como giro dentado, hipocampo, *subiculum*, corteza perirrinal, entorrinal y parahipocampal así como la amígdala, son estructuras cruciales para la memoria a corto plazo y en específico para la consolidación de material inicialmente registrado en la memoria a corto plazo hacia la memoria a largo plazo (Schacter & Wagner, 2013). La memoria a largo plazo se define como la capacidad para codificar, almacenar y evocar de forma permanente información a la que tuvo acceso el sujeto, y está garantizada por el correcto funcionamiento de porciones temporales mediales. Tiene la particularidad de poseer una capacidad ilimitada y su tasa de olvido es lenta (Squire y Kandel, 2000). Existen dos tipos de memoria a largo plazo que difieren entre ellas por el grado de conciencia que se requiere para su evocación: la memoria implícita, también denominada como no declarativa o procedimental; y la memoria explícita, también conocida como declarativa (ver Figura 7) (Schacter & Wagner, 2013).

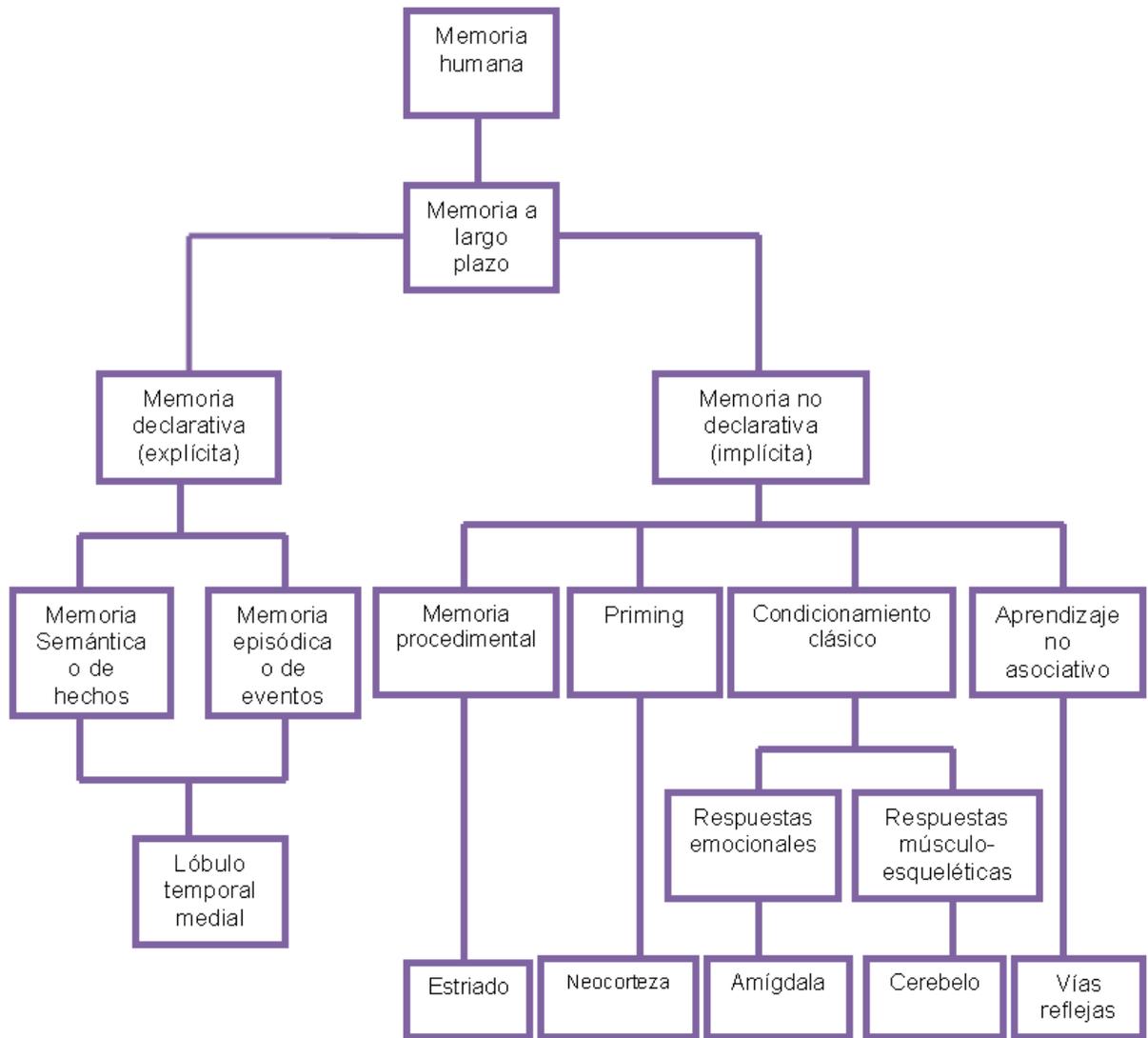


Figura 7. Propuesta de clasificación de la memoria humana. Tomado y modificado de Sweatt, 2003. Modelo propuesto por Squire y Kandel (2000).

Procesualmente, la memoria explícita o declarativa involucra al menos cuatro operaciones: codificación, almacenamiento, consolidación y recuperación. La codificación es el proceso mediante el cual información nueva es atendida y vinculada con información previamente existente en la memoria; de esta fase del proceso dependerá el éxito del aprendizaje y la recuperación del material en cuestión. El almacenamiento considera tanto mecanismos neurales como áreas cerebrales donde la información se retiene a lo largo del tiempo. La consolidación es el proceso mediante el cual información temporal y lábilmente almacenada adquirirá un recuerdo más estable y duradero. Esta fase de la memoria implica una serie de expresión de genes y síntesis de proteínas que se traducirán en cambios a nivel sináptico. Finalmente, la recuperación es el proceso

mediante el cual el material inicialmente codificado es evocado. Estudios de tomografía por emisión de positrones han demostrado que regiones temporales mediales son áreas elocuentes para la realización de estas cuatro operaciones de la memoria explícita (Schacter & Wagner, 2013).

La memoria semántica implica el conocimiento general del mundo, incluyendo conocimiento como definiciones, conceptos y vocabulario, no tiene forzosamente un referente temporal y no se asocia al contexto en el cual la información fue adquirida; también se le conoce como memoria de hechos. Esta información se encuentra almacenada de manera ampliamente distribuida en el neocórtex, incluyendo particularmente regiones laterales y ventrales de los lóbulos temporales (Schacter & Wagner, 2013).

La memoria episódica incluye información adquirida relacionada con eventos pasados de la vida del propio sujeto, es susceptible a localizarse temporalmente y asociarse con otros eventos. También se le conoce como memoria autobiográfica o de eventos. El estudio de la memoria episódica ha revelado que ésta es un proceso constructivo que depende de la integración de información perceptual y sensorial compleja; funcionalmente presenta la particularidad de contribución de regiones frontales, específicamente corteza prefrontal izquierda, así como lóbulo temporal medial para la fase de codificación, con mayor activación cuando los estímulos son posteriormente evocados con éxito. De lo previo se propone que el proceso de aprendizaje episódico implica la interacción del control cognitivo garantizado por áreas prefrontales con mecanismos asociativos garantizados por el lóbulo temporal medial. De igual forma, en el proceso de recuperación de la memoria episódica la corteza prefrontal trabaja en colaboración con la región temporal medial; la primera en sus porciones anterior y lateral actúa a manera de una regulación *top-down* que activa a su vez a la corteza temporal medial, particularmente regiones hipocampales para lograr la recuperación de la información a través de la facilitación de activación neocortical de representaciones empleadas durante en proceso de codificación (Schacter & Wagner, 2013).

Así se observa que la memoria no es una función psicológica discreta, sino que está ampliamente relacionada con otras funciones como lenguaje, gnosias y praxias. El estudio de estas formas de actividad mental, atención y memoria, ha sido posible a través de la

incorporación de nuevas técnicas como las electrofisiológicas, que permiten dar cuenta del fundamento neurobiológico y las bases fisiológicas que las garantiza.

### **1.3 Potenciales Relacionado a Eventos**

#### **1.3.1 Definición**

Los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE) forman parte de una técnica electrofisiológica ampliamente utilizada para el abordaje de poblaciones clínicas debido a su bajo nivel de invasión y su alta resolución temporal con respecto a otras técnicas, aunque con pobre resolución espacial. Los PRE se definen como los cambios en la actividad eléctrica cerebral relacionados en tiempo y fase con un estímulo que los genera y se encuentran vinculados a procesamiento de tipo sensorial, perceptual, motor o cognoscitivo. Los PRE permiten estudiar la relación dinámica entre proceso cognoscitivo y actividad cerebral en tiempo real de ejecución, lo que a su vez se traduce en la generación de información en cuanto a temporalidad y secuencia del proceso cognoscitivo con respecto a un plano temporal de gran resolución. Lo previo asumiendo que reflejan actividad postsináptica simultánea de grupos de neuronas corticales (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

Específicamente, las bases fisiológicas que sustentan a los PRE son campos eléctricos asociados a la actividad que presentan poblaciones neuronales de células piramidales de la corteza cerebral. Para poder realizar el registro de los PRE las neuronas pertenecientes a determinada población neuronal interviniendo en un proceso sensorial o cognoscitivo deben de activarse de manera sincrónica y con una configuración espacial de campos abiertos que permita que los campos eléctricos individuales se sumen para formar un dipolo. Mencionada configuración espacial debe de formar un campo con cargas positivas y negativas entre las cuales sea posible que la corriente fluya y sea susceptible a ser registrada (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

#### **1.3.2 Componentes**

Los PRE reflejan una serie de cambios de voltaje de la actividad eléctrica cerebral visualizados a manera de picos positivos y negativos que se observan en periodos de

tiempo sucesivos a partir o previo a la presentación del estímulo, a los cuales se le denomina **componentes**. Los componentes de los PRE se clasifican en exógenos y endógenos. Los primeros se presentan antes de los 100 ms de latencia, son insensibles a los cambios en el estado psicológico del sujeto y están directamente determinados por las características físicas de los estímulos que los generan; ya sea por su intensidad, color, tamaño, frecuencia, etc. Los componentes endógenos aparecen después de los 100 ms y están sujetos a cambios en el estado psicológico, al significado de los estímulos, a las demandas en el procesamiento de información requeridas para determinada tarea y a las estrategias, decisiones o expectativas del participante (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

Los componentes pueden ser descritos en términos de polaridad, amplitud, latencia, distribución topográfica, generador y función asociada en términos de procesamiento. La amplitud se mide en microvoltios ( $\mu\text{V}$ ) y refleja la cantidad de neuronas en sincronía que participan para la generación del potencial. La polaridad puede ser positiva o negativa. La latencia se define como el tiempo transcurrido entre presentación del estímulo y aparición del pico máximo del PRE y da información sobre la velocidad de conducción de las fibras nerviosas implicadas en el procesamiento y de la eficiencia de los relevos sinápticos que garantizan la transmisión nerviosa; se mide en milisegundos (ms). La distribución topográfica es aquella región del cráneo en la cual es posible registrar el componente con su mayor amplitud (Castro, 2011; Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

Con base en los intereses del presente proyecto a continuación se describen 6 componentes a respuestas sensoriales auditivas de relevancia para la investigación en neurociencia cognoscitiva y neuropsicología.

### **1.3.2.1 N100**

Este componente puede ser obtenido a través de paradigmas visuales o auditivos. La N100 auditiva está conformada por 3 subcomponentes:

- I. Componente fronto-central con pico máximo a los 75ms con generadores ubicados en la corteza auditiva. Cognitivamente está relacionado con atención selectiva temprana; particularmente con tareas en las cuales es necesario comparar un estímulo atendido con respecto a otro previamente almacenado en la memoria.

- II. Componente con pico máximo ubicado en el vértex a los 100 ms, sus generadores son desconocidos.
- III. Componente con distribución lateral con pico máximo a los 150 ms con generador en el giro temporal superior.

#### 1.3.2.2 N200 (MMN y N2b)

Componente cuya aparición se observa a los 200 ms posteriores a la presentación de estímulos tanto visuales como auditivos. Se genera ante estímulos que se desvíen del contexto precedente establecido por estímulos frecuentes. Tiene varios subcomponentes que lo conforman:

- I. Componente N2a: Componente obtenido con el empleo de paradigmas auditivos, también recibe el nombre de **Onda Negativa de Disparidad o Mismatch Negativity** (MMN por sus siglas en inglés). Su pico máximo de aparición se localiza entre los 160 a 220ms y se observa en electrodos centrales de la línea media principalmente con una distribución cortical anterior. Cognitivamente se relaciona con atención involuntaria; específicamente refleja la percepción de estímulos infrecuentes independientemente de si el sujeto debe atender o ignorar la información percibida. Refleja un proceso automático de comparación entre el estímulo entrante con respecto a la huella sensorial del estímulo previo.
- II. Componente N2b: se obtiene cuando el estímulo infrecuente es relevante para la tarea en curso, es decir, cuando se debe atender selectivamente a estímulos infrecuentes en un paradigma *oddbal*, esto es, al percibirse una desviación en el estímulo con respecto a una expectativa generada y almacenada mentalmente por el estímulo estándar o frecuente. Únicamente se observa ante la atención consciente de los estímulos, reflejando así un procesamiento voluntario. En paradigmas visuales el pico con mayor amplitud se presenta en regiones posteriores y ante estímulos auditivos se observa en regiones centrales; se hipotetiza que sus generadores son la corteza temporal superior (en el caso de información auditiva) y la corteza frontal. Hay evidencia de que este componente covaría con el componente

P3b (descrito más adelante). Funcionalmente se asocia con procesamiento de categorización de estímulos.

- III. Componente N2c: con distribución frontocentral relacionado también con tareas de categorización.
- IV. Componente N2pc: este componente aparece nuevamente cuando el estímulo infrecuente es relevante para la tarea; por ejemplo, en paradigmas de búsqueda visual con lateralidad específica a consecuencia de un cambio atencional. Su distribución es occipito-temporal en corteza contralateral. Funcionalmente su presencia refleja la fase de focalización en la atención espacial con respecto a la localización del estímulo, es decir, refleja focalización atencional espacial.

### 1.3.2.3 P300

La onda P300 también conocida como P3, de manera general se presenta ante estímulos (visuales o auditivos) inesperados o que contienen información que es relevante para la tarea en curso. Es uno de los PRE más estudiado, debido a la facilidad con que se puede generar experimentalmente y a su gran amplitud: de 5 a 20  $\mu\text{V}$ . El paradigma *oddball* es el clásicamente empleado para obtener esta onda y consiste en una serie de estímulos de dos tipos: frecuentes e infrecuentes ante los cuales se le solicita al sujeto que responda a los segundos (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

La P300 refleja actividad de una red fronto-parietal de atención y memoria de trabajo que incluye actualización de contexto y distribución de recursos atencionales. La amplitud de la P300 incrementa cuando el estímulo codificado promueve un almacenamiento exitoso y facilita la recuperación en tareas de reconocimiento (Pietto, Parra, Trujillo, Flores, García et al., 2016).

Investigaciones han sugerido que el componente P300 no es unitario, sino que está compuesto por al menos dos componentes:

- I. P3b: es una onda positiva que posee un predominio de distribución en regiones parietocentrales con latencia promedio de 300 a 500 ms tras la aparición de los estímulos infrecuentes o blanco. Su latencia y amplitud varía según las

manipulaciones experimentales que se apliquen a la tarea. Para la latencia se sabe que clásicamente la P300 va de los 300 hasta los 900 ms (para estimulación auditiva) y depende de la facilidad con la cual el estímulo pueda ser categorizado como frecuente e infrecuente; de manera tal que cualquier manipulación que posponga la categorización de los estímulos se traducirá en un incremento en la latencia. Dichas manipulaciones incluyen el aumento en el tiempo empleado para el procesamiento sensorial de bajo nivel o para la categorización en sí misma. Debe aclararse que la P300 no es sensible a operaciones posteriores a la categorización del estímulo, por lo tanto, no se modifica por la cantidad de tiempo que se necesite para seleccionar y ejecutar una respuesta ante la categorización previamente realizada. A mayor dificultad para categorizar el estímulo, mayor será la latencia observada; por lo anterior se plantea a P3b como una medida de tiempo/velocidad de evaluación del estímulo (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011; Solís Vivanco, 2011).

Con respecto a la amplitud, la P3b es sensible a la probabilidad del blanco/objetivo (del inglés *target*). La amplitud es inversamente proporcional a la probabilidad de aparición del objetivo, considerando no sólo la probabilidad global sino la local, es decir, que la amplitud de P3b es mayor cuando un objetivo está precedido por una gran cantidad de “no objetivos”. Es importante mencionar que la amplitud de P3b es mayor en la medida en la que los sujetos emplean mayor esfuerzo para realizar una tarea, pero ésta disminuye si el sujeto no está seguro de si un estímulo es objetivo o no objetivo. Por lo anterior, la P3b es utilizada como una medida de distribución de recursos cognitivos (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

En resumen, el componente P3b refleja un proceso denominado actualización de contexto que implica una actualización en la memoria del modelo actual del ambiente, el cual se ve modificado en función de la información entrante (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).

- II. P3a: se presenta ante una modificación en la instrucción de la tarea cuando se introduce un tercer evento novedoso en el paradigma de *oddball*. La novedad del tercer estímulo se determina en el contexto de los otros dos estímulos.

Dicho estímulo novedoso produce una gran positividad entre los 250 y 350 ms, de menor latencia que la de P3b y con distribución de predominio frontal o frontocentral. Cognitivamente, la P3a refleja la captura involuntaria de procesos atencionales por eventos sobresalientes, lo que funcionalmente sugiere la presencia del reflejo de orientación, detección de la novedad y distracción; reflejando así mecanismos atencionales *bottom-up* (Escera, 1997; Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011; Solís, 2011).

Existen investigaciones que sugieren adicionalmente la participación de mecanismos de control *top-down*, en los cuales existe un bloqueo voluntario de los distractores para priorizar la ejecución de una tarea primaria, especialmente si esta es de alta complejidad y demanda (Sussman, Winkler, Schroger, 2003).

#### **1.3.2.4 RON**

Este componente se le conoce como Negatividad de Reorientación (RON: *Reorientation Negativity* por sus siglas en inglés) y su aparición se observa entre los 400 y 700 ms posteriores a la aparición de un estímulo distractor irrelevante. Topográficamente, su registro es predominantemente frontal y procesualmente sugiere la redirección de los recursos atencionales a la tarea primaria posterior a una distracción irrelevante, es decir, sugiere un mecanismo controlado de reorientación atencional inexistente cuando el distractor es relevante para la tarea o cuando hay que dar una respuesta ante este (Correa-Jaraba, Cid-Fernández, Lindin & Díaz, 2016).

El diseño de investigaciones donde se manipula la relevancia e irrelevancia del estímulo distractor ha permitido observar que la aparición de RON en aquellas condiciones donde el distractor es irrelevante, es frontal y temprana temporalmente hablando; mientras que cuando el distractor es relevante su aparición es tardía y en regiones parietales (Berti, 2008). Berti (2008) relaciona al componente temprano de RON con la capacidad de cambiar el foco atencional de un distractor hacia la demanda procesual de la tarea relevante en *curso-switching* atencional. Mientras que la RON tardía se relaciona con un aspecto atencional más general de distribución de recursos, anticipación-preparación y evaluación posterior a la distracción. Sin embargo, ha existido dificultad en replicar el componente bifásico de RON reportado por este autor.

De forma consensuada, la RON refleja la presencia de un monitoreo constante a los cambios presentes en el ambiente por mecanismos regulatorios *top-down* que sugieren un proceso cerebral de reorientación de la atención tras la distracción y de forma general el proceso de control cognitivo /atencional (Solís-Vivanco, 2011).

#### **1.4 Enfermedad de Alzheimer Familiar: hallazgos neuropsicológicos y electrofisiológicos**

La pérdida de memoria de tipo episódica en modalidad verbal y visual, y especialmente de memoria declarativa, es la característica cognitiva más relevante debido a que muestra un alto patrón de heredabilidad siendo observable incluso en pacientes portadores asintomáticos; sin embargo, no se ha logrado tipificar neuropsicológicamente dichas fallas mnésicas (Lee, Flaquer, Stern, Tycko & Mayeux, 2004; Lopera, 2012; Ringman, et al., 2005). Al igual que para la EA esporádica, en la EAF la queja subjetiva de memoria representa un indicador clínico de relevancia principalmente en fases preclínicas e iniciales de la enfermedad (Ardila et al., 2000), con el cual se establece la propuesta de tres etapas pre-clínicas en portadores de mutación para PSEN1: fase asintomática sin queja subjetiva de memoria, fase asintomática con queja subjetiva de memoria y fase de trastorno neurocognitivo leve (Sepulveda-Falla, Glatzel & Lopera, 2012).

Un biomarcador se define como una característica somática que es susceptible a ser medida y evaluada objetivamente para establecerse como indicador de cambio biológico normal o patológico y como respuesta a una intervención terapéutica farmacológica. La utilidad del empleo de biomarcadores estriba en el diagnóstico, estadiaje y progresión de una enfermedad; así como en el monitoreo de la respuesta terapéutica (Martín-Carrasco, 2009; Micheel & Ball, 2010).

Hallazgos neuropsicológicos como los cambios observados en tareas léxico-semánticas y en la expresión verbal se han propuesto como marcadores cognitivos preclínicos de la EAF. Estudios con portadores de la mutación E280A para PSEN1 mostraron un menor rendimiento en tareas de denominación de caras de personajes famosos, así como dificultades en la producción de categorías semánticas al realizar una prueba de lenguaje espontáneo (descripción de lámina de robo de galletas del test de Evaluación de Afasia de

Boston) al compararlos con un grupo control sin la mutación (Arango-Lasprilla, Cuetos, Valencia, Uribe & Lopera, 2007; Cuetos, Arango-Lasprilla, Valencia & Lopera, 2007). La anomia es un marcador preclínico cognitivo con alteraciones principalmente en la denominación de palabras de baja frecuencia (Ardila et al., 2000). Las tareas de denominación han demostrado ser sensibles en la detección de cambios del rendimiento lingüístico; el dato clínico diferenciador encontrado ha sido la presencia de una tasa mayor de errores de tipo semántico. Particularmente la aparición de parafasias semánticas, además de defectos clínicos caracterizados por denominar un objeto por otro de la misma categoría semántica o encontrados en el mismo contexto semántico, mencionar la categoría semántica en lugar de la etiqueta lexical específica y enunciar atributos de los objetos pertenecientes a la categoría junto con circunloquios (Tirado, Munoz, Aguirre, Pineda & Lopera, 2004).

También de carácter lingüístico, se han postulado cambios en el lenguaje expresivo específicamente una disminución en la tasa de producción de unidades semánticas, al igual que disminución del contenido informativo en el discurso; como posibles marcadores clínicos para el diagnóstico de EAF en población preclínica portadora de mutación para PSEN1 (Cuetos, Arango-Lasprilla, Uribe, Valencia & Lopera, 2007).

Se han propuesto también a las alteraciones mnésicas como marcadores preclínicos cognitivos: la presencia de intrusiones principalmente de tipo semánticas y fenómeno de contaminación en tareas de memoria verbal, así como alteraciones en memoria visual a corto plazo, específicamente en la memoria de conjunción (*memory binding*), han mostrado ser sensible para la discriminación entre portadores y no portadores de mutación para PSEN1. Particularmente la memoria de conjunción visual a corto plazo, se postula como marcador preclínico sensible para la detección de cambios cognitivos patológicos característicos de la enfermedad del tipo “desconexión”. A diferencia del daño de tipo estructural neuronal como sería el caso de la atrofia hipocampal, para la cual tareas de aprendizaje asociativo verbal (por ejemplo, pares asociados de palabras) han demostrado ser particularmente sensibles (Alberca et al., 2000; Parra, Abrahams, Logie, Méndez, Lopera & Della, 2010; Parra et al., 2011; Tirado, Munoz, Aguirre, Pineda & Lopera, 2004; Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda y Lopera, 2008).

Otros déficits neuropsicológicos reportados en portadores de mutación para PSEN1 están las quejas subjetivas de memoria, problemas mnésicos en la fase de evocación (particularmente en la evocación espontánea de información verbal), anomia leve, dificultades en la concentración y fallas en la comprensión de material verbal complejo (Ardila et al., 2000). El estudio de Ringman y colaboradores (2005) demostró que la edad en la que se realiza la evaluación a portadores asintomáticos es relevante, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento mnésico y visoconstructivo de portadores y no portadores en un promedio de 5 a 10 años previos a la media de edad familiar de inicio del padecimiento; mientras que antes no se observan diferencias significativas en el rendimiento de estos dos grupos.

La información existente sobre marcadores electrofisiológicos específicamente para la población de sujetos en riesgo y portadores asintomáticos de EAF es limitada. Golob y colaboradores (2009) tras estudiar a una población con diagnóstico de EAF por mutación A431E PSEN1, L235V PSEN1 y V171I APP observaron mayores latencias y menor amplitud en los componentes N100, N200 y P300 en portadores asintomáticos en comparación con no portadores, lo que sugiere un enlentecimiento en el procesamiento cortical (alteraciones funcionales) de la información en portadores de la mutación hasta 10 años antes del inicio de la sintomatología degenerativa típica de la EAF. Para el componente P200 se observó un aumento en su amplitud, aunque con incremento en su latencia de aparición; esta última variable al realizar un nuevo análisis estadístico (*output model*) clasificó correctamente entre aquellas personas portadoras y no portadoras de las mutaciones estudiadas. Conductualmente no se reportaron diferencias significativas en tiempo de reacción ni en la exactitud para la discriminación de los sonidos empleados en el paradigma. En las conclusiones de esta investigación se menciona la necesidad de practicar evaluaciones neuropsicológicas para tener una evaluación cognitiva exhaustiva que complemente los hallazgos electrofisiológicos.

Con hallazgos consistentes a los previamente descritos en la investigación de Golob en la parte conductual, está lo reportado por Bobes y colaboradores (2010) quienes al estudiar portadores sintomáticos, portadores presintomáticos y familiares sin mutación E280A en el gen para PSEN1 en una tarea de concordancia semántica observaron que el grupo de portadores presintomáticos tuvo una ejecución conductual sin diferencias con respecto al

grupo de no portadores así como una N400 de amplitud y latencia normal. Con respecto a la topografía de N400, esta fue significativamente diferente en portadores presintomáticos con respecto al grupo sin mutación demostrándose cambios en la distribución cortical de sus generadores (disminución de activación de región temporal inferior derecha y áreas del cíngulo medial acompañado de incremento en la fuerza de generadores en hipocampo izquierdo y áreas parahipocampales). El patrón observado era muy similar al de los participantes con demencia tipo EAF solo que con densidades mayores de activación, indicando reclutamiento de áreas contralaterales homólogas en comparación con el patrón de activación observado en no portadores. El cambio en los generadores de N400 estuvo acompañado de un incremento en la amplitud de P250 en los portadores asintomáticos al compararlos con el grupo de no portadores. Estos resultados sugieren un reclutamiento compensatorio de poblaciones neurales con buen funcionamiento para balancear la disfunción de otras poblaciones neuronales afectadas debido a los cambios neuropatológicos tempranos característicos de la enfermedad, lo que se traduce en reorganización funcional de circuitos relacionados con el procesamiento semántico la cual puede ser detectada previo a la instauración de los síntomas demenciales.

Pietto y colaboradores (2016) trabajaron con personas en riesgo para desarrollar EA: un grupo con DCL principalmente amnésico (de único dominio y multidominio) y otro grupo con DCL portadoras de la mutación E280A para PSEN1; cada grupo con sus respectivos controles pareados por edad y escolaridad. Los hallazgos electrofisiológicos estadísticamente significativos en ambos grupos clínicos con respecto a sus controles fueron disminución de la amplitud del componente N1 y P2 en región parieto-occipital y fronto-central respectivamente al realizar una tarea de memoria visual (*memory binding: shape and color binding process*) así como disminución de la amplitud del componente P3b en región parieto-occipital en la condición de memoria: *shape-only* (donde el único atributo relevante para la tarea fue memorizar la forma de los estímulos) este último sin correlación con los resultados conductuales.

La disminución significativa en los dos grupos clínicos con DCL del componente N1 sugiere dificultades para dirigir la atención hacia aquellos estímulos relevantes para la tarea en curso y alteración en el análisis de atributos visuales relacionados con procesamiento visual temprano. De igual forma, la disminución en N2 indica déficits en la

evaluación de estímulos y en el proceso de detección de características de estos (atención selectiva). La ausencia de correlación entre resultados electrofisiológicos de P3 y resultados conductuales se han interpretado como una alteración procesual por debajo del umbral detectable para el diseño de la tarea empleada (Pietto et al., 2016).

A manera de conclusión, se sugiere la presencia de dificultades en el procesamiento sensorial temprano en los participantes con DCL (pese a tener diferentes riesgos de conversión) asociado probablemente con la evaluación del estímulo y detección de características relevantes para la tarea a desarrollarse. También se mencionan problemas en mecanismos atencionales que dan sustento a la conjunción (*binding*) en la memoria visual a corto plazo ejecutada por redes fronto-centrales y parieto-occipitales; postulando una disminución en la eficiencia del control atencional en circuitos fronto-parietales requeridos para codificar y consolidar la conjunción de mencionado tipo de memoria (Pietto et al., 2016).

## 2. Justificación

La enfermedad de Alzheimer (EA) es, dentro de los trastornos neurodegenerativos, el más común afectando entre 20 y 30 millones de personas en todo el mundo (Weggen & Beher, 2012). La estadística actual reporta que los casos de EAF representan alrededor de un 5% de todos los casos de EA registrados (Lopera, 2012; Shea et al., 2015). Pese a su prevalencia, la investigación en formas familiares con sujetos portadores asintomáticos de mutación para PSEN1 es escasa debido a las dificultades que *per se* representa identificar a dicha población e incluirla en protocolos de investigación. Lo anterior se traduce en información limitada sobre características electrofisiológicas y neuropsicológicas de la EAF en etapas presintomáticas (Sepúlveda-Falla, Glatzel & Lopera, 2012).

Neuropsicológicamente, la EA esporádica presenta un inicio insidioso de deterioro cognitivo progresivo con un patrón predominantemente amnésico y funcional acompañado de modificaciones conductuales y signos neurológicos clásicos (McKhann et al., 2011). Electrofisiológicamente, el trabajo con potenciales relacionados a eventos reporta un incremento de la latencia de componentes tardíos-cognitivos acompañado de disminución significativa en la amplitud. Estos cambios electrofisiológicos se correlacionan con los resultados de la evaluación neuropsicológica principalmente con la severidad del déficit (Vaitkevicius, Kaubrys & Audronytè, 2015).

No obstante, la información que se tiene sobre aspectos electrofisiológicos y neuropsicológicos en población asintomática portadora de mutación para PSEN1 es muy limitada. Considerando esto, la justificación de la presente investigación estriba en aportar datos relevantes en los siguientes 3 niveles: a) teórico, al brindar información sobre el desempeño neuropsicológico y electrofisiológico de atención y memoria en portadores asintomáticos de mutación para PSEN1, b) metodológico, por el empleo de una técnica electrofisiológica poco utilizada que complementa con una excelente resolución temporal los hallazgos en la evaluación neuropsicológica para la cual se emplearon instrumentos que permitieron un análisis cualitativo y cuantitativo del perfil mnésico-atencional en portadores asintomáticos de mutación para PSEN1 y c) clínico y social dado que los datos que se obtuvieron, coadyuvarán en identificar y cualificar la patología en etapas preclínicas, promoviendo al diagnóstico precoz así como a una mejor comprensión de la EAF y secundariamente, de la EA.

Lo anterior se hace relevante en el contexto del inicio temprano de la intervención clínica con el fin de aumentar el éxito terapéutico (Dubois, et al., 2016) y la calidad de vida de los pacientes y cuidadores de familias con EAF.

### 3. Planteamiento del Problema y Preguntas de Investigación

La EAF es una enfermedad neurodegenerativa genéticamente determinada por la presencia de una mutación específica que altera la codificación proteica y que a su vez genera cambios funcionales y estructurales a nivel neuronal que se reflejan en cambios neurológicos, neuropsiquiátricos y neuropsicológicos. De las alteraciones cognitivas más reportadas se encuentran las mnésicas existiendo en el caso de la información verbal, disminución en el volumen de codificación, problemas para la recuperación espontánea de la información verbal inicialmente codificada, y presencia significativamente alta de intrusiones. Para la información visual se han observado dificultades en la memoria a corto plazo de conjunción, caracterizadas por una pérdida de la habilidad para representar objetos integrados como un todo en el almacén a corto plazo, así como problemas en la evocación espontánea del material (Parra et al., 2011; Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda y Lopera, 2008).

Desde la electrofisiología el trabajo con esta población es mucho más limitado. Investigaciones realizadas con el componente N400 y tareas de decisión léxica han observado que los portadores asintomáticos de mutación para PSEN1 tiene una ejecución conductual sin diferencia con respecto a controles no portadores, sin embargo, las fuentes generadoras de estos componentes presentan una redistribución topográfica, lo que sugiere una compensación funcional que permite un desempeño normal en las tareas semánticas (Bobes et al., 2010; Sepulveda-Falla, Glatzel & Lopera, 2012).

Hasta el momento no hay trabajos que analicen conjuntamente aspectos mnésico-atencionales desde un enfoque neuropsicológico (cualitativo y cuantitativo) y electrofisiológico (a través del estudio de componentes tempranos: N100, MMN, N200 y tardíos: P3a, P3b, RON) en portadores asintomáticos de mutación para PSEN1 con respecto a un grupo de no portadores; así como la asociación existente entre estas dos aproximaciones.

Las preguntas de investigación son las siguientes:

- ¿Existen diferencias en el rendimiento neuropsicológico de atención y memoria en un grupo de portadores de mutación para PSEN1 al compararlo con un grupo de no portadores?

- ¿Existen diferencias en los resultados conductuales obtenidos ante una tarea de *oddball* auditivo entre portadores de mutación para PSEN1 con respecto a un grupo de no portadores?
- ¿Existen diferencias en el rendimiento electrofisiológico de atención y memoria en un grupo de portadores de mutación para PSEN1 al compararlo con un grupo de no portadores?
- ¿Existirá una relación entre la ejecución neuropsicológica y electrofisiológica de atención y memoria en un grupo de sujetos en riesgo para EAF?

## 4. Objetivos e Hipótesis

### Objetivo General

Analizar la ejecución neuropsicológica y electrofisiológica para atención y memoria de un grupo de portadores de mutación para PSEN1 con respecto a un grupo de no portadores de la mutación.

### Objetivos Específicos

- Cualificar y comprar la ejecución neuropsicológica para atención y memoria de un grupo de portadores con respecto a un grupo de no portadores de mutación para PSEN1.
- Comparar los resultados conductuales en tarea de *oddball* auditivo de un grupo de portadores de mutación para PSEN1 con respecto a un grupo de no portadores.
- Describir y comprar la ejecución electrofisiológica con respecto a la latencia de la señal para atención y memoria de un grupo de portadores con respecto a un grupo de no portadores de mutación para PSEN1.
- Describir y comprar la ejecución electrofisiológica con respecto a la amplitud de la señal para atención y memoria de un grupo de portadores con respecto a un grupo de no portadores de mutación para PSEN1.
- Explorar la asociación entre la amplitud y la latencia de los componentes N100, N200, MMN, P3a, P3b y RON con las puntuaciones obtenidas en pruebas neuropsicológicas mnésico-atencionales en un grupo de sujetos en riesgo para EAF.

### Hipótesis

- Los portadores de mutación para PSEN1 mostrarán un desempeño menor en pruebas neuropsicológicas mnésico-atencionales en comparación con el grupo de no portadores.

- El rendimiento conductual en una tarea de *oddball* auditivo no mostrará diferencias estadísticamente significativas entre un grupo de portadores y no portadores de mutación para PSEN1.
- Existirán diferencias estadísticamente significativas en la latencia de variables electrofisiológicas (componentes N100, N200, MMN, P3a, P3b y/o RON) entre portadores y no portadores de mutación para PSEN1.
- Existirán diferencias estadísticamente significativas en la amplitud de variables electrofisiológicas (componentes N100, N200, MMN, P3a, P3b y/o RON) entre portadores y no portadores de mutación para PSEN1.
- Existirá una correlación entre el desempeño neuropsicológico y las variables electrofisiológicas para tareas mnésico-atencionales en ambos grupos.

## 5. Método

**5.1 Diseño:** El tipo de estudio es transversal descriptivo, comparativo y relacional de muestras independientes. El diseño de la investigación es cuasiexperimental con estudio de caso de una sola medición.

**5.2 Muestra:** El estudio se realizó con un total de 14 sujetos en riesgo para EAF de los cuales tras practicárseles estudios de diagnóstico molecular se detectaron 5 portadores de mutación para PSEN1 y 9 no portadores de la mutación; siendo todos familiares directos por consanguinidad de primer o segundo grado de pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS) con diagnóstico de EAF con determinación genética de mutación para PSEN1 (Dubois et al., 2014; Dubois et al., 2016). El diagnóstico molecular estuvo a cargo de la Dra. Petra Yescas Gómez, adscrita al Departamento de Neurogenética del INNNMVS.

El estudio fue aprobado por los comités de Bioética y Científico del INNNMVS y se apegó a los principios básicos y operacionales aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996, Edimburgo 2000, Fortaleza 2013; donde el participante tiene garantizado los siguientes puntos (WMA, 2011):

- el derecho a decidir sobre su participación en el protocolo mediante la firma de un consentimiento informado,
- que el bienestar del participante siempre precederá los intereses de la investigación y
- que el protocolo ha sido rigurosamente evaluado metodológica y éticamente.

Al ser un estudio no invasivo, los instrumentos y aparatos que se emplearon no tuvieron efecto sobre el curso y desarrollo de la salud del participante.

Todos los participantes del estudio aceptaron participar firmando un consentimiento informado.

El muestreo del estudio fue no probabilístico por conveniencia de acuerdo a los criterios que a continuación se enlistan.

### **5.3 Criterios de selección del estudio:**

Para el grupo de sujetos en riesgo para EAF

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Participantes mayores de 18 años</li> <li>➤ Familiares asintomáticos directos consanguíneos de primer y segundo grado de pacientes del INNNMVS con diagnóstico de EAF con determinación genética de mutación para PSEN1</li> <li>➤ Escolaridad mínima de 6 años</li> <li>➤ Puntuación en el Miniexamen del Estado Mental (MMSE) <math>\geq</math> a 23 el día de la evaluación (Ardila et al., 2000; Folstein y Folstein, 1975)</li> <li>➤ Firma de consentimiento informado aceptando participar en el estudio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Antecedentes de intervención neuroquirúrgica</li> <li>➤ Presencia de otro diagnóstico neurológico o psiquiátrico</li> <li>➤ Presencia de diagnóstico de depresión moderada o severa (punto de corte 16 en el Inventario de Depresión de Beck) (Beck, 1978; Jurado et al., 1998)</li> <li>➤ Presencia de hipoacusia o problemas auditivos similares.</li> <li>➤ Uso de psicofármacos</li> <li>➤ Abuso y dependencia alcohol o drogas.</li> </ul>

Criterios de eliminación para ambos grupos:

- Dificultades en la obtención de información debido a falta de cooperación del participante.
- Registro electroencefalográfico con presencia de artefactos que dificultaran la obtención de los PRE.
- Evaluación electrofisiológica o neuropsicológica inconclusa.
- Abandono o rechazo del participante del estudio.

**5.4 Variables:** Las definición conceptual y operacional de las variables consideradas en la presente investigación son:

<b>Variables Control</b>	
<i>Deterioro cognitivo</i>	<u>Definición conceptual:</u> Alteraciones en las funciones mentales superiores que incluyen deterioro en uno o más de los siguientes dominios cognitivos: atención, memoria, lenguaje, gnosis, praxias, funcionamiento ejecutivo y cognición social (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

	<u>Definición operacional:</u> La ausencia de deterioro cognitivo se controló mediante la aplicación del Mini Examen del Estado Mental ( <i>Minimal State Examination</i> , MMSE por sus siglas en inglés) con punto de corte $\geq$ a 23.
<i>Depresión</i>	<u>Definición conceptual:</u> Trastorno mental frecuente caracterizado por la presencia de sentimientos de tristeza y culpa, así como falta de autoestima y de capacidad de concentración. Se observa pérdida de la capacidad de experimentar placer o interés agregándose trastornos del sueño, del apetito y sensación de cansancio (OMS, 2016).
	<u>Definición operacional:</u> Para conocer la presencia y severidad de síntomas depresivos se empleó la puntuación natural del Inventario de Depresión de Beck con puntaje máximo aceptado de 15 puntos.
<b>Variable Organísmica</b>	
<i>Presencia de mutación para PSEN1</i>	<u>Definición conceptual:</u> Mutación localizada en el cromosoma 14q24.3 que codifica para la proteína denominada presenilina 1 de al menos 7 segmentos transmembranales compuesta por 467 aminoácidos. Existen diversas mutaciones para la PSEN1 (depende de la localización de la mutación con respecto al codón) y se conocen como <i>miss sense</i> o falso sentido debido a que dan como resultado una proteína ligeramente diferente a la normal (Lopera 2012; Ryan & Rossor, 2010).
	<u>Definición operacional:</u> La presencia de la mutación se obtiene a través de un estudio genético denominado Extracción de ADN que tiene por objetivo la amplificación de los exones 3 a 12 y regiones intrónicas flaqueantes del gen PSEN1 que codifica para la presenilina 1 en el cromosoma 14 (AGC, 2018).
<b>Variables Dependientes</b>	
<i>Potenciales Relacionados a Eventos (PRE)</i>	<u>Definición conceptual:</u> técnica electrofisiológica que consiste en registrar cambios en la actividad eléctrica cerebral relacionada temporalmente con un estímulo que los genera; vinculados a procesamiento de tipo sensorial, perceptual, motor o cognoscitivo. Permiten estudiar la relación dinámica entre un proceso cognoscitivo y la actividad cerebral (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011).
	<u>Definición operacional:</u> Amplitud media y latencia respecto a evento en ventanas temporales de interés para cada componente (N100, N200, MMN, P2a, P3b y RON) obtenidos a partir de un paradigma de <i>oddball</i> auditivo de tres estímulos (Wronka, 2012) con tonos frecuentes, infrecuentes y distractores en proporción.
<i>Memoria</i>	<u>Definición conceptual:</u> Proceso psicológico que se encarga de codificar, almacenar y recuperar la información que alguna vez fue

	<p>aprendida (Introzzi et al., 2007)</p> <p><u>Definición operacional:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntajes escalares obtenidos en las subpruebas de memoria del NEUROPSI Atención y Memoria, así como algunas subpruebas de la Escala de Memoria de Wechsler-III (en el apartado de Instrumentos se especifica la batería empleada).</li> <li>- N200: Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>) y latencia (ms) del pico máximo registrado entre los 150 a 250 ms de la onda con distribución de predominio frontocentral. Cognitivamente relacionado con memoria y categorización de estímulos.</li> <li>- P3b: Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>) y latencia (ms) del pico máximo registrado entre los 250 a 450 ms tras evento relevante, con un predominio de distribución en regiones parietocentrales. Relacionado con procesos de memoria de trabajo y actualización del contexto.</li> </ul>
Atención	<p><u>Definición conceptual:</u> Factor responsable de extraer los elementos esenciales para la actividad mental, es el proceso que mantiene una estrecha vigilancia sobre el curso preciso y organizado de la actividad mental. Otorga direccionalidad y selectividad a los procesos mentales superiores (Luria, 1989).</p> <p><u>Definición operacional:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntajes escalares obtenidos en las subpruebas de atención del NEUROPSI Atención y Memoria, así como puntuación percentil del Test de Atención Breve.</li> <li>- N100: Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>) y latencia (ms) del pico máximo registrado entre los 50 a 150 ms de la onda con distribución de predominio frontocentral. Cognitivamente relacionado con atención auditiva temprana.</li> <li>- Onda Negativa de Disparidad o <i>Mismatch Negativity</i> (MMN): Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>) y latencia (ms) del pico máximo registrado entre los 150 a 250 ms tras un evento novedoso, con distribución en electrodos centrales de la línea media principalmente de distribución cortical anterior. Cognitivamente se relaciona con detección involuntaria de cambios en el contexto sensorial.</li> <li>- P3a: Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>) y latencia (ms) del pico máximo registrado entre los 250 a 450 ms tras un evento novedoso con distribución de predominio frontocentral. Cognitivamente refleja la captura involuntaria de procesos atencionales por eventos sobresalientes, funcionalmente sugiere la presencia de reflejo de orientación, detección de la novedad y distracción reflejando mecanismos atencionales <i>bottom-up</i>.</li> <li>- Negatividad de Reorientación (RON): Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>) y latencia (ms)</li> </ul>

	del pico máximo registrado entre los 451 a 650 ms tras un evento novedoso, con distribución de predominio frontocentral. Cognitivamente refleja mecanismo de control atencional y redirección de recursos atencionales
--	--

## 5.5 Instrumentos:

### 5.5.1 Variables control y diagnóstico molecular

Con la aplicación del Minimental State Examination (MMSE) y el Inventario de Depresión de Beck se documentó la ausencia de deterioro cognitivo global y de sintomatología depresiva moderada o severa. El MMSE fue desarrollado por Marshall Folstein en 1975 (Folstein & Folstein, 1975), es una prueba de cribado con tiempo aproximado de aplicación de 10 minutos que evalúa orientación temporal y espacial, registro mnésico, atención y cálculo, recuerdo, lenguaje y praxis constructiva (Peña-Casanova, Gramunt y Gich, 2004).

El Inventario de Depresión de Beck (BDI por sus siglas en inglés *Beck Depression Inventory*) contempla un tiempo de aplicación aproximado de 5 a 15 minutos con formato de auto-aplicación. Evalúa 3 dimensiones significativa y altamente correlacionadas con la depresión: actitudes negativas, alteración en el funcionamiento y queja somática a través de 21 reactivos con una escala de puntuación de 0 a 3 puntos. Una puntuación mayor o igual a 16 indica la presencia de síntomas depresivos moderados o severos (Díaz y García, 1997).

El diagnóstico molecular se realizó mediante la extracción de ADN, donde a través de la trituración o la sonicación se realiza la lisis celular para exponer el ADN; posteriormente se extraen los lípidos membranales a través de la adición de un detergente. El paso siguiente es la extracción de proteínas con la adición de una proteasa. Finalmente se precipita el ADN en alcohol (Howell, 2018).

La determinación de los genotipos del gen PSEN1 se analizó mediante Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción usando la técnica molecular de Reacción en cadena de la polimerasa (RFLP-PCR del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism – Polymerase Chain Reaction*), la reacción de PCR se realizó empleando el kit de análisis:

HotStarTaq Master Mix Kit (QIAGEN), oligonucleótidos F4 y F6 a 25uM/ul, DMSO 10%, DNA genómico 200 ng/ul y se llevó a un volumen final de 30 ul.

La reacción de PCR se sometió al programa a 95°C/15 min y se realizaron 35 ciclos a 94°C por 30 seg, a 65°C por 30 segundos y 72°C por 1 minuto y una extensión final a 72°C por 10 min. Almacenándose a 4°C. El producto de PCR fue digerido con la enzima de restricción Hha1 (5U/ul, 2.5 ul Buffer Tango 10X) a un volumen final de 25ul a 37°C durante 16 hrs.

Los productos digeridos fueron resueltos por electroforesis en gel de poliacrilamida al 12%/TBE 1X, a100v/ 3.0 hrs y se empleó el marcador de DNA de peso molecular DNA Ladder (Fermentas). Los geles fueron teñidos con nitrato de plata y analizados en un sistema de fotodocumentación GelDoc (Biorad)- para determinar los genotipos de cada muestra.

### **5.5.2 Evaluación Neuropsicológica**

La evaluación neuropsicológica y electrofisiológica fue realizada por la autora de esta tesis. Se aleatorizó la aplicación de la evaluación neuropsicológica y el paradigma electrofisiológico entre los sujetos para evitar obtener resultados sesgados derivados del orden de aplicación.

La batería de evaluación neuropsicológica estuvo conformada por las siguientes pruebas y subpruebas:

a) NEUROPSI Atención y Memoria de 6 a 85 años (Ostrosky-Solís et al., 2003): instrumento que se encuentra validado y estandarizado para población mexicana; los tipos de memoria que se evalúan son sensorial, de trabajo, y memoria a corto y largo plazo para material verbal y visoespacial mediante 17 subpruebas. Permite ubicar la ejecución del paciente en rangos normal, normal alto, con alteración leve a moderada y con alteración severa.

Para la evaluación de la memoria se emplearon las siguientes subpruebas:

- Orientación: subprueba de orientación en persona, lugar y tiempo.
- Memoria de trabajo: retención de dígitos en regresión y cubos en regresión.

- Codificación de la Memoria: curva de memoria volumen promedio, pares asociados volumen promedio, memoria lógica promedio historias, Figura de Rey Osterrieth, y codificación de nombres y caras.

- Evocación de la Memoria: memoria verbal espontánea total, memoria verbal claves total, memoria verbal reconocimiento total, pares asociados total, memoria lógica promedio historias, Figura de Rey Osterrieth y reconocimiento de caras.

Las subpruebas para Atención y Concentración evalúan atención selectiva, atención sostenida y control atencional. Para valorar el rendimiento atencional se emplearon las siguientes subpruebas:

- Atención y concentración: retención de dígitos progresión, cubos progresión, detección visual, detección de dígitos y series sucesivas.

Se tomaron las puntuaciones escalares de las subpruebas mencionadas como variables dependientes.

b) Escala de Memoria de Wechsler-III (Wechsler, 2004; WMS-III por sus siglas en inglés *Wechsler Memory Scale-III*). Cuenta con adaptación española y baremación en misma población en el 2004. Está diseñada para ser empleada en adultos de 16 a 89 años de edad, con tiempo aproximado de aplicación de 90 minutos con el fin de evaluar el aprendizaje, la memoria y la memoria de trabajo; se conforma por 11 subpruebas.

Para complementar la evaluación de la memoria se aplicaron exclusivamente las siguientes subpruebas:

- Dibujos I: consiste en una primera fase de codificación donde se le muestran al sujeto 5 dibujos que debe observar por 10 segundos y dibujar inmediatamente.

- Dibujos II: tras 30-35 minutos de interferencia se aplica la fase de evocación que consiste en 4 partes:

- Evocación espontánea: se le solicita al sujeto dibujar los estímulos sin volverlos a ver

- Reconocimiento: se le muestran 48 estímulos al sujeto y debe de reconocer los que codificó inicialmente
- Copia: se pide al sujeto que copie los dibujos teniéndolos a la vista.
- Identificación: se muestra una lámina con un estímulo modelo y seis opciones de respuesta dentro de las cuales debe de elegir el que sea idéntico al modelo.

Se tomó la puntuación escalar de las subpruebas y del porcentaje de retención (Puntuación natural recuerdo Dibujos II/Puntuación natural recuerdo Dibujos I\*100) como variables dependientes del estudio.

c) Test Breve de Atención (Schretlen, 1997; BTA por sus siglas en inglés *Brief Test of Attention*) se enfoca principalmente en atención auditiva y atención sostenida, consiste en 2 formas: la N y L. Se le solicita al sujeto detectar la cantidad de números o letras tras exponerlo a una serie intercalada al azar de ellos. Se obtiene la sumatoria de respuestas correctas y se calcula la puntuación normalizada para población mexicana por edad y escolaridad (Rivera et al., 2015).

Se consideró la puntuación percentil como variable dependiente en el presente estudio.

### **5.5.3 Paradigma experimental *Oddball* auditivo de tres estímulos**

Se aplicó un paradigma de *oddball* auditivo de tres estímulos (Wronka, 2012) generado en el software STIM2 (Neuroscan Inc.). El participante permaneció sentado mientras se presenta de manera binaural una serie de estímulos auditivos a los cuales se le solicitó responder conductualmente.

La tarea constó de 800 estímulos de 3 tipos con las características siguientes:

- *Frecuentes*: tono puro estándar de 1000 Hz, con duración de 200 ms, intensidad de 80 dB con 70% de proporción de aparición,
- *Infrecuentes*: tono puro estándar de 1500 Hz, con duración de 200 ms, intensidad de 80 dB y con 20% de proporción de aparición,

- *Distractores*: sonidos medioambientales (por ejemplo: sirena de auto, llanto de bebé, portazo, etc.), con duración de 1000 ms, intensidad de 80 dB y con 10% de proporción de aparición.

Los 3 tipos de tonos se presentaron de forma pseudoaleatoria existiendo al menos un tono frecuente o infrecuente entre dos tonos distractores. El intervalo interestímulo fue de 1500 ms y la ventana de respuesta de 1400 ms.

La tarea consistió en presionar el número 1 al escuchar tonos frecuentes y presionar el número 2 al escuchar tonos infrecuentes. Antes de la ejecución de la tarea existió un periodo de entrenamiento para garantizar la comprensión de esta.

#### **5.5.4 Registro de EEG y obtención de PRE**

Simultáneo a la realización de la tarea experimental se registró un electroencefalograma (EEG) continuo y digitalizado con el software SCAN 4.5 Acquire (Neuroscan Inc.). El ancho de banda fue de 0.1 a 30 Hz, con una tasa de muestreo de 1000 Hz por medio de amplificador digital monopolar NuAmps (Neuroscan Inc.). Se colocaron 19 electrodos de estaño montados en una gorra elástica (ElectroCap Inc.) de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958) (Fp1, Fp2, F3, F4, Fz, F7, F8, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1 y O2). Las impedancias se mantuvieron por debajo de los 5 K $\Omega$  durante el registro. Como referencia se emplearon los lóbulos de las orejas cortocircuitados y los movimientos oculares fueron registrados por dos electrodos colocados en el canto externo y supra-orbital del ojo derecho. La actividad ocular se redujo en el EEG con un algoritmo de software SCAN 4.5 Edit (Neuroscan Inc.).

Para la obtención de los PRE se aplicó un filtro fuera de línea con un ancho de banda de 0.5 a 30 Hz. Se eliminaron del análisis aquellos segmentos de épocas que 1) tuvieran respuesta errónea o 2) con artefactos de  $\pm 50 \mu\text{V}$  para cualquier electrodo. Se generaron épocas del EEG de 900 ms considerando 100 ms de intervalo preestímulo, corregidas en inclinación (*linear detrend*) y respecto a la línea base (*baseline correction*).

Los grandes promedios para los tonos frecuentes, infrecuentes y distractores se calcularon con un número similar de épocas por participante con al menos 36 épocas cada uno. Para obtener el componente P3a y P3b se restó al gran promedio de tonos

frecuentes el gran promedio de tonos distractores y al gran promedio de tonos frecuentes el gran promedio de tonos infrecuentes, respectivamente, para cada sujeto.

### **5.5.5 Análisis de datos electrofisiológicos**

Tras la obtención de los potenciales se decidió definir y analizar los siguientes 6 componentes: N100, N200 y P3b y MMN, P3a y RON. El componente N100 fue obtenido con base en el gran promedio de estímulos frecuentes promediando los valores de amplitud desde 20 ms previos hasta 20 ms posteriores al pico de la onda máxima negativa entre 50 – 150 ms detectada en Cz.

Los componentes N200 y P3b fueron obtenidos con base en la resta del gran promedio de tonos infrecuentes al gran promedio de tonos frecuentes. Las amplitudes medias se obtuvieron promediando los valores de voltaje desde 20 ms previos hasta 20 ms posteriores al pico de la onda máxima negativa entre 150 – 250 ms detectada en Cz, para el caso de N200. Para P3b se promediaron los valores de voltaje desde 50 ms previos hasta 50 ms posteriores al pico de la onda máxima positiva entre 250 – 450 ms detectada en Pz.

Los componentes MMN, P3a y RON fueron obtenidos con base en la resta del gran promedio de tonos distractores al gran promedio de tonos frecuentes. Se promediaron los valores de amplitud desde 20 ms previos hasta 20 ms posteriores al pico de la onda máxima negativa entre 150 – 250 ms detectada en Fz para obtener la MMN. Para la adquisición de P3a se promediaron los valores de amplitud desde 50 ms previos hasta 50 ms posteriores al pico de la onda máxima positiva entre 250 – 450 ms detectada en Fz. Finalmente, para la RON promediaron los valores de amplitud desde 50 ms previos hasta 50 ms posteriores al pico de la onda máxima negativa entre 451 – 650 ms detectada en Fz.

Para cada tipo de tono se obtuvieron medias de tiempo de reacción en milisegundos y se calculó número de aciertos para el total de ensayos. Los segmentos con respuestas incorrectas fueron excluidos del análisis.

**5.6 Procedimiento:** Tras tener acceso a una base de datos de paciente con antecedentes genéticamente comprobado de mutación para PSEN1 provenientes del Departamento de

Genética y del Laboratorio de Neuropsicología y Grupos de Apoyo del INNNMVS se inició el reclutamiento de las familias al protocolo de investigación.

El primer paso fue hacer contacto vía telefónica con miembros de primer y segundo grado de pacientes anteriormente tratados en el INNNMVS con determinación genética de mutación para PSEN1. Se les hizo una breve invitación al protocolo y se les dio una cita conforme a la disponibilidad de los participantes.

En esta cita se les explicó los objetivos de la investigación y se les invitó formalmente a participar, en caso de acceder se procedía a la firma del consentimiento informado. Una vez realizado este paso, se desarrolló una breve historia clínica para garantizar que el participante cumpliera con todos los criterios de inclusión al estudio y se aplicaron las escalas que evaluaban las variables control (MMSE y BDI).

En aquellos casos en los que se descartó la presencia de deterioro cognitivo y depresión moderada, se procedió a iniciar la fase de evaluación donde de forma contrabalanceada se aplicó la batería neuropsicológica para atención y memoria y el paradigma de *oddball* auditivo (tras un periodo de entrenamiento).

Una vez concluida la evaluación se solicitó al Departamento de Genética que asistiera a tomar una muestra sanguínea a los participantes para realizar la determinación genética. Se dio por concluida la participación de la persona en la investigación y se acordó una cita de devolución oral de los resultados neuropsicológicos. Finalmente, se realizó el análisis de los datos obtenidos.

**5.7 Análisis estadístico:** Considerando el número de participantes que conformaron la muestra, así como la distribución de los datos, se emplearon estadísticos no paramétricos para el análisis. El estudio de las variables sociodemográficas y de control se llevó a cabo con análisis descriptivos (mínimo, máximo, media, desviación estándar) y de comparación de medianas (U de Mann-Whitney).

Para comparar las variables dependientes de estudio (puntuaciones neuropsicológicas y electrofisiológicas: amplitud de los 6 componentes en derivaciones Fz, Cz y Pz y latencias de los componentes únicamente en las derivaciones donde la literatura indica la presencia de éstos con mayor robustez) se llevaron a cabo pruebas U de Mann-Whitney. Para

conocer la relación entre variables neuropsicológicas y electrofisiológicas se aplicó la prueba de correlación de Spearman.

Los análisis se realizaron empleando el software IBM SPSS Statistics versión 20, el nivel de significancia estadística establecido fue de  $p \leq 0.05$ .

## 6. Resultados

### 6.1 Datos Sociodemográficos y Neuropsicológicos de Atención y Memoria

La muestra estuvo conformada por un total de 14 participantes originalmente catalogados como sujetos en riesgo asintomáticos para EAF. Tras el estudio de diagnóstico molecular, 5 de los participantes resultaron portadores de mutación para PSEN 1 y los restantes 9 fueron catalogados como controles no portadores de la mutación.

Como se observa en la Tabla 1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en variables sociodemográficas y control (estado cognitivo general y síntomas depresivos) entre el grupo de portadores y no portadores de la mutación para PSEN 1. El promedio de edad de toda la muestra fue de 36 años, mientras que la escolaridad promedio fue de licenciatura incompleta. El rendimiento en el MMSE para ambos grupos estuvo dentro de parámetros normales y considerando el estado afectivo emocional se observó ausencia o presencia leve (no significativa clínicamente) de sintomatología depresiva. El 71% de la muestra estuvo conformada por participantes del sexo femenino.

Tabla 1.

*Comparación de datos sociodemográficos, MMSE y BDI entre portadores y no portadores de mutación para PSEN1.*

	Portadores (N=5)				No Portadores (N=9)				U	p
	Mín	Máx	Media	D.E	Mín	Máx	Media	D.E		
<b>Edad</b>	29	39	33.80	4.55	25	54	38.89	9.66	14.00	.256
<b>Años de escolaridad</b>	10	17	13.80	3.11	6	17	12.89	3.55	21.50	.893
<b>MMSE</b>	24	30	28.00	2.35	25	30	28.33	2.06	18.00	.534
<b>BDI</b>	1	12	5.80	4.21	0	14	3.89	4.57	14.00	.252
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres		X <sup>2</sup>	p
<b>Sexo</b>	2		3		2		7			

*Nota:* MMSE= Mini Examen del Estado Mental, BDI= Inventario de Depresión de Beck, U= U de Mann-Whitney, X<sup>2</sup>=chi cuadrada de Pearson.

La evaluación neuropsicológica arrojó un perfil mnésico-atencional en el cual de forma general se observó un mejor rendimiento en el grupo de no portadores con respecto a los portadores. La ejecución en todas las subpruebas del grupo de no portadores fue normal,

oscilando entre puntuaciones escalares de 9 a 12. El grupo de portadores rindió en un parámetro entre normal y presencia de alteración leve a moderada, obteniendo puntuaciones escalares que oscilaron entre 6 y 11.

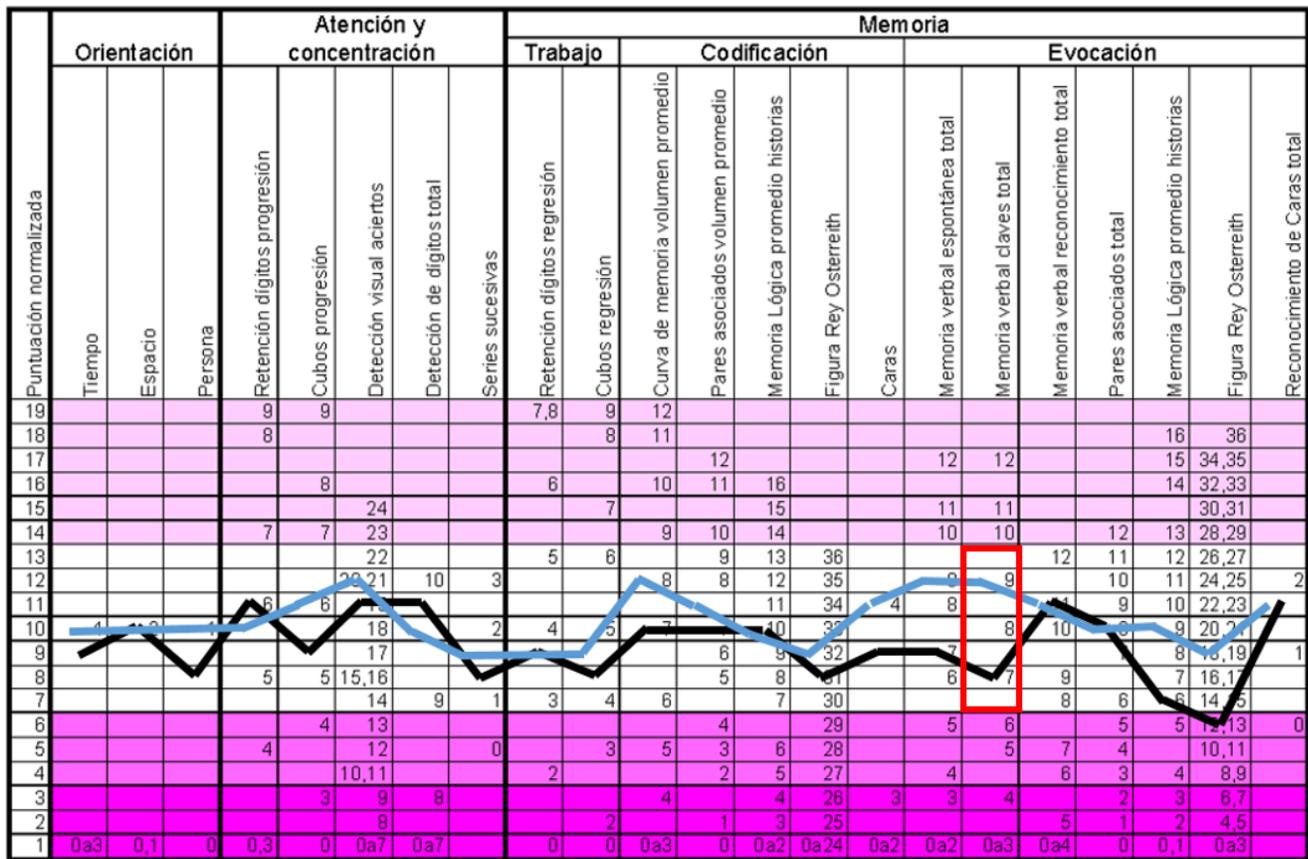
Al comparar ambos perfiles, la única diferencia estadísticamente significativa que se documentó en el NEUROPSI Atención y Memoria fue en la subprueba de Evocación: Memoria Verbal Claves Total, en la cual el grupo de no portadores presentó una ejecución mayor (ver Tabla 2 y Figura 8). En la subprueba de evocación de Figura de Rey se observaron alteraciones leves a moderadas en la evocación espontánea de material visual para el grupo de portadores sin embargo no alcanzó significancia estadística (ver Figura 8).

Tabla 2.

*Comparación del rendimiento de las subpruebas del NEUROPSI Atención y Memoria entre Portadores vs No Portadores de Mutación para PSEN1.*

Subprueba	Portadores		No Portadores		U de Mann-Whitney	p
	Mediana	Rango promedio	Mediana	Rango promedio		
<b>Orientación tiempo</b>	10	6.80	10	7.89	19.00	.602
<b>Orientación espacio</b>	10	7.50	10	7.50	22.50	1.000
<b>Orientación persona</b>	10	6.60	10	8.00	18.00	.180
<b>Retención dígitos progresión</b>	11	7.90	8	7.28	20.50	.785
<b>Cubos progresión</b>	8	5.10	11	8.83	10.50	.094
<b>Detección visual aciertos</b>	12	6.10	13	8.28	15.50	.337
<b>Detección de dígitos total</b>	12	8.40	12	7.00	18.00	.452
<b>Series sucesivas</b>	7	6.90	8	7.83	19.50	.683
<b>Retención dígitos regresión</b>	10	7.70	9	7.39	21.50	.891
<b>Cubos regresión</b>	7	6.50	10	8.06	17.50	.482
<b>Codificación Curva de memoria volumen promedio</b>	8	5.40	13	8.67	12.00	.155
<b>Codificación Pares asociados volumen promedio</b>	10	6.50	10	8.06	17.50	.501
<b>Codificación Memoria lógica promedio historias</b>	11	6.90	10	7.83	19.50	.688
<b>Codificación Figura de Rey</b>	7	6.20	9	8.22	16.00	.377
<b>Codificación Caras</b>	11	6.20	11	8.22	16.00	.155

<b>Evocación Memoria verbal espontánea total</b>	8	5.20	11	8.78	11.00	.121
<b>Evocación Memoria verbal claves total</b>	6	4.30	12	9.28	6.50	.031*
<b>Evocación Memoria verbal reconocimiento total</b>	11	7.00	11	7.78	20.00	.733
<b>Evocación Pares asociados total</b>	10	7.00	12	7.78	20.00	.737
<b>Evocación Memoria lógica promedio historias</b>	5	5.30	10	8.72	22.50	.140
<b>Evocación Figura de Rey</b>	6	4.90	9	8.94	9.50	.081
<b>Evocación Reconocimiento de caras total</b>	12	7.00	12	7.78	20.00	.676



Normal alto
  Normal
  Leve a moderado
  Severo

Figura 8. Perfil mnésico atencional del NEUROPSI Atención y Memoria de portadores y no portadores de mutación para PSEN 1. Se presentan los valores promedio por grupo. Perfil de NO portadores en color azul claro, perfil de portadores en color negro. Se utilizaron los promedios de las puntuaciones escalares para la creación del perfil de cada grupo.      p<.05 en prueba de U de Mann-Whitney.

Otras diferencias estadísticamente significativas se observaron en las subpruebas de Dibujos 2 evocación espontánea y porcentaje de retención de la Escala de Memoria de Wechsler-III (ver Tabla 3). En la subprueba de Dibujos 2 evocación espontánea, el grupo de portadores presentó dificultad para la evocación voluntaria del material visual codificado exitosamente, obteniendo un volumen promedio de evocación significativamente menor que los no portadores. Con respecto a la variable de porcentaje de retención, el porcentaje promedio de retención de los no portadores fue del 92% del material inicialmente codificado versus un 44% por parte del grupo de portadores.

Tabla 3.

*Comparación del rendimiento en el Test Breve de Atención y la Escala de Memoria de Wechsler-III entre Portadores vs No Portadores de Mutación para PSEN1.*

Subprueba	Portadores		No Portadores		U de Mann-Whitney	p
	Mediana	Rango promedio	Mediana	Rango promedio		
<b>Test Breve de Atención (pc)</b>	60	7.50	60	7.50	22.50	1.000
<b>Dibujos 1</b>	8	5.30	9	8.72	11.50	.136
<b>Dibujos 2 evocación espontánea</b>	5	3.20	10	9.89	1.00	.003**
<b>Evocación reconocimiento</b>	6	5.40	11	8.67	12.00	.155
<b>Copia</b>	11	7.90	10	7.28	20.50	.789
<b>Porcentaje de retención</b>	4	3.30	11	9.83	1.50	.005**

*Nota.* Las medianas reportadas son de puntuaciones escalares de las subpruebas empleadas. *pc*= percentil. \**p*<.05, \*\**p*<.01

Al realizar un análisis de aspectos cualitativos de la ejecución se consideraron otras variables de las subpruebas empleadas como fueron número de errores, intrusiones, perseveraciones, falsos positivos y falsos negativos, así como curva de aprendizaje. Como se observa en el Anexo 1, no se documentaron diferencias estadísticamente significativas para este tipo de variables al comparar al grupo de portadores con respecto al de no portadores. La curva de aprendizaje para todos los participantes, independientemente del diagnóstico molecular, fue ascendente. Para el grupo de portadores se documentó un volumen total promedio de 7 palabras en la curva de memoria mientras que para el grupo de no portadores el volumen total promedio fue de 8 palabras.

Existió una tendencia a la significancia estadística en el número de perseveraciones en la curva de memoria en la fase de codificación ( $U=10.50$ ,  $p=.102$ ) y para el número de falsos positivos de memoria verbal en la fase de reconocimiento ( $U=12.50$ ,  $p=.093$ ) (ver Anexo 1). Para el grupo de portadores la media de perseveraciones cometidas en la codificación de una lista de palabras fue de 3.8 mientras que para los no portadores fue de 1.2. En el caso de la cantidad de falsos positivos en la tarea de reconocimientos de la evocación de la lista de palabras los portadores tuvieron un promedio de 0 falsos positivos mientras que los no portadores fue de .66.

## 6.2 Datos Conductuales y Electrofisiológicos de Atención y Memoria

Conductualmente la ejecución de ambos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas en la capacidad para discriminar y clasificar entre tonos frecuentes (1000 Hz) e infrecuentes (1500 Hz). Tampoco se observaron diferencias en lo relacionado con la inhibición de respuestas ante la presencia de estímulos distractores. Donde sí existieron diferencias entre grupo fue en el tiempo de reacción para dar una respuesta ante cada uno de los estímulos, observándose que los portadores daban una respuesta más rápida con respecto a los no portadores tanto para estímulos frecuentes como infrecuentes (ver Tabla 4).

Tabla 4.

*Medias, desviaciones estándar y comparaciones del tiempo de reacción y número de respuestas correctas para estímulos frecuentes, infrecuentes y distractores.*

Variable	Portadores Media (D.E.)	No Portadores Media (D.E.)	U de Mann-Whitney	$p$
Tiempo de reacción ante estímulos frecuentes	343.17 (50.06)	444.16 (96.75)	7.00	<b>.039*</b>
Tiempo de reacción ante estímulos infrecuentes	424.89 (59.12)	527.79 (68.38)	5.00	<b>.020*</b>
Respuestas correctas a estímulos frecuentes (560)	527.80 (23.76)	531.00 (26.46)	22.00	.947
Respuestas correctas a estímulos infrecuentes (160)	137.00 (16.82)	136.67 (20.54)	21.50	.894
Respuestas correctas a estímulos distractores (80)	73.40 (5.41)	76.89 (4.73)	13.50	.225

Nota. \* $p<.05$

Para el abordaje del perfil mnésico-atencional desde el punto de vista electrofisiológico las comparaciones realizadas para la latencia de aparición y la amplitud del potencial entre portadores y no portadores con los componentes estudiados: N100, N200, MMN, P3a, P3b y RON se muestran en la Tabla 5 y 6.

Existieron diferencias significativas en la latencia de aparición del componente N100 en la derivación Cz donde el grupo de portadores tuvo una latencia menor de aparición del potencial ( $x=91.60$  ms) con respecto al grupo de no portadores ( $x=103.11$ ). Sobre la amplitud de los PRE se documentaron diferencias estadísticamente significativas en el componente N200 en las derivaciones Fz y Cz y en el componente RON en las derivaciones Cz y Pz para los cuales se observó una disminución evidente de la amplitud del potencial en el grupo de portadores con respecto al de no portadores.

Tabla 5.

*Medias, desviaciones estándar y comparaciones de latencias de los PRE's para portadores y no portadores.*

Componente	Derivación	Portadores Media (D.E.)	No portadores Media (D.E.)	U de Mann-Whitney	p
N100	Cz	91.60 (8.76)	103.11 (9.65)	8.50	<b>.052*</b>
N200	Cz	201.20 (9.44)	182.44 (31.25)	18.00	.543
P3b	Pz	372.40 (23.04)	343.11 (58.98)	17.00	.463
MMN	Fz	164.40 (10.14)	182.44 (17.26)	9.00	.069
P3a	Fz	341.60 (63.93)	351.11 (53.14)	20.00	.739
RON	Fz	532.40 (48.53)	514.44 (35.05)	13.00	.423

*Nota.* Se reportan únicamente las latencias de aparición de los potenciales de interés en las derivaciones donde se espera tener un registro de mayor amplitud con base en la literatura. \* $p < .05$

Tabla 6.

*Medias, desviaciones estándar y comparaciones de amplitudes para N100, N200, P3b, MMN, P3a y RON en derivaciones centrales entre portadores y no portadores.*

Componente	Derivación	Portadores Media (D.E.)	No portadores Media (D.E.)	U de Mann-Whitney	p
N100	Fz	- 5.19 (2.25)	- 7.10 (2.24)	12.00	.162
	Cz	- 4.16 (2.24)	- 6.19 (2.08)	11.00	.125
	Pz	- 2.65 (1.76)	- 3.15 (1.22)	18.00	.549
N200	Fz	- .49 (2.11)	- 4.38 (2.91)	6.00	<b>.028*</b>
	Cz	- .31 (2.18)	- 4.36 (2.98)	5.00	<b>.020*</b>
	Pz	- .06 (2.32)	- 2.54 (1.69)	9.00	.072

P3b	Fz	1.99 (4.48)	1.03 (3.69)	20.00	.739
	Cz	3.70 (4.47)	1.78 (2.78)	15.00	.317
	Pz	5.23 (3.08)	3.71 (2.77)	17.00	.463
MMN	Fz	- 2.52 (2.31)	- 2.63 (2.66)	22.00	.947
	Cz	- 1.87 (2.49)	- 3.03 (2.66)	15.00	.317
	Pz	- 1.82 (1.71)	- 2.38 (1.64)	18.00	.549
P3a	Fz	3.81 (3.47)	4.22 (4.21)	22.00	.947
	Cz	5.25 (4.24)	4.94 (4.08)	21.00	.841
	Pz	4.11 (1.99)	4.20 (2.99)	21.00	.841
RON	Fz	- .95 (1.74)	- 2.79 (1.95)	13.00	.205
	Cz	.11 (1.47)	- 2.49 (1.99)	6.00	<b>.028*</b>
	Pz	.39 (.62)	- 1.53 (1.74)	7.00	<b>.039*</b>

Nota. \*p<.05

En la Figura 9 se observan los componentes obtenidos a través de los grandes promedios de cada uno de los 3 tipos de tonos. Visualmente se aprecia que, para el análisis de los tonos frecuentes, de los cuales se obtiene N100, los portadores tienen menor latencia de aparición del potencial (lo cual fue estadísticamente significativo) y una reducción de la amplitud particularmente en Cz con respecto a los no portadores (sin significancia estadística).

Para N200 y P3b, obtenidas de los tonos infrecuentes, las latencias de aparición de ambos componentes en ambos grupos son similares, sin embargo, la amplitud del potencial N200 se observa significativamente disminuida para los portadores particularmente en las derivaciones Fz y Cz. Por su parte, P3b mostró un comportamiento inverso, con mayor amplitud del potencial en portadores con respecto a no portadores particularmente en derivaciones Cz y Pz aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (ver Figura 9).

MMN, P3a y RON se obtuvieron de los tonos distractores. MMN, P3a y RON no mostraron diferencias significativas en su latencia de aparición en ningún grupo. Para MMN y P3a las amplitudes observadas en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas y a la inspección visual se observan con morfología muy similar. A diferencia de ello, el componente RON presentó diferencias estadísticamente significativas para la amplitud en derivaciones Cz y Pz, se observa disminución importante de la amplitud del potencial en el grupo de portadores con respecto a los no portadores (ver Figura 9).

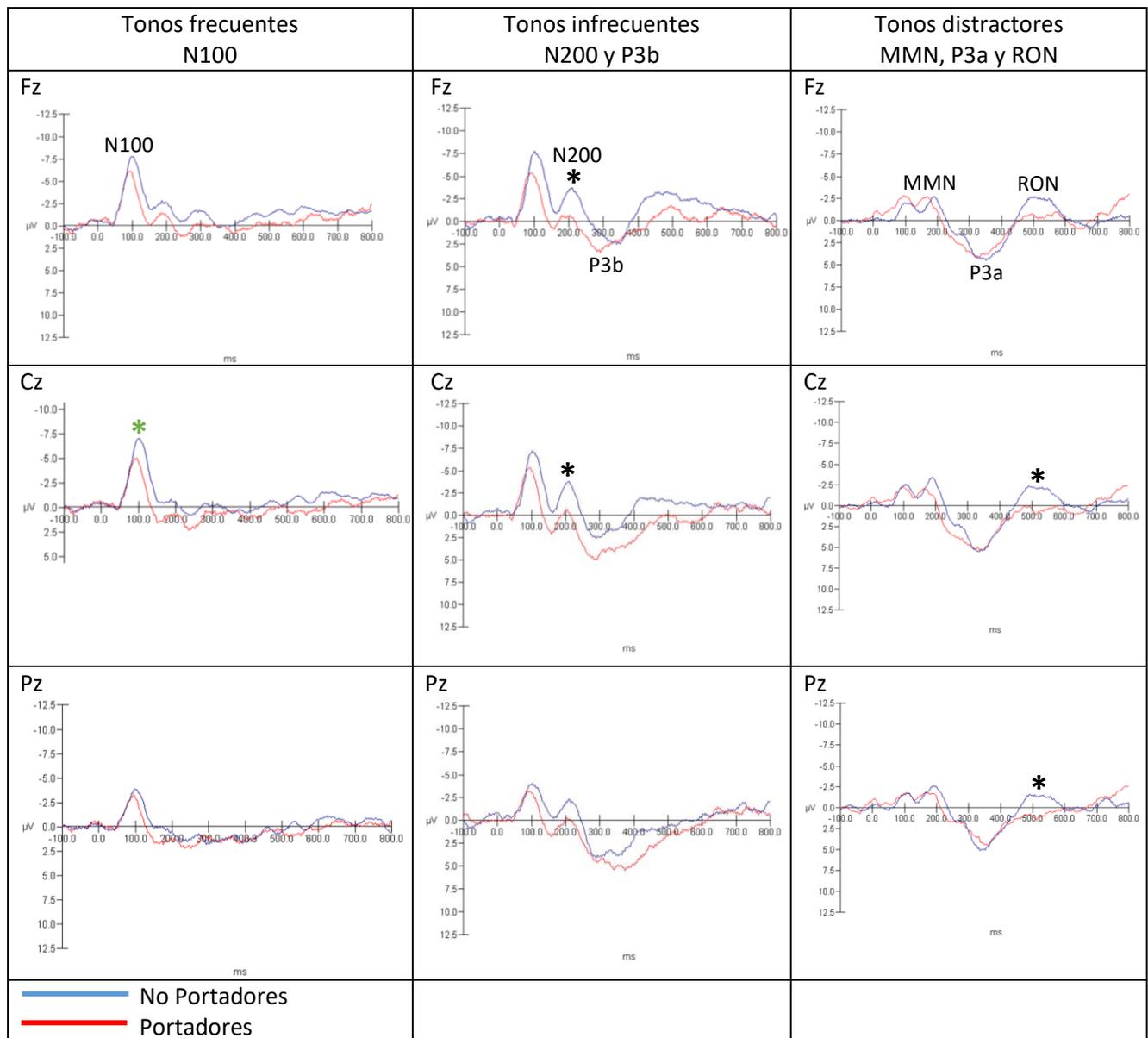


Figura 9. Potenciales relacionados a eventos para tonos frecuentes (N100), tonos infrecuentes (N200 y P3b) y tonos distractores (MMN, P3a y RON). Se reportan los potenciales en electrodos de la línea media para portadores (línea roja) y no portadores (línea azul) de mutación en PSEN1. \*= diferencias estadísticamente significativas para latencia, \*= diferencias estadísticamente significativas para amplitud.

### 6.3 Relación entre variables neuropsicológicas y electrofisiológicos de atención y memoria

Se analizó la relación existente entre datos neuropsicológicos y electrofisiológicos en los que se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos a través del empleo de una correlación de Spearman. Para el análisis se consideraron en un solo grupo los 14 participantes que conformaron la muestra, dado el tamaño de esta.

La Tabla 7 resume las correlaciones encontradas entre variables neuropsicológicas y electrofisiológicas para atención y memoria. Se encontró una relación negativa y media estadísticamente significativa entre la subprueba de Memoria verbal claves total y la amplitud de RON en Cz ( $r_s=.607$ ,  $p=.021$ ). Así mismo existió una tendencia a la significancia estadística positiva y de valor medio entre la subprueba de Memoria verbal claves total y la latencia de respuesta ante estímulos infrecuentes ( $r_s=.502$ ,  $p=.067$ ).

La subprueba Dibujos 2 evocación espontánea documentó relaciones significativas positivas y medias con las variables Tiempo de reacción ante estímulos frecuentes ( $r_s=.664$ ,  $p=.010$ ) y Tiempo de reacción ante estímulos infrecuentes ( $r_s=.597$ ,  $p=.024$ ; ver Tabla 7).

Finalmente, la subprueba de Porcentaje de retención mostró una relación positiva de magnitud media estadísticamente significativa con la Latencia para N100 en Cz ( $r_s=.652$ ,  $p=.012$ ) mientras que se observaron relaciones negativas y medias con la amplitud de N200 en Fz ( $r_s=-.615$ ,  $p=.019$ ), la amplitud de N200 en Cz ( $r_s=-.588$ ,  $p=.027$ ), la amplitud de RON en Pz ( $r_s=-.624$ ,  $p=.017$ ) y la amplitud de RON en Cz ( $r_s=-.633$ ,  $p=.015$ ).

Tabla 7.

*Correlaciones entre variables neuropsicológicas y electrofisiológicas de atención y memoria para sujetos en riesgo para EAF.*

	<b>Muestra completa (14)</b>		
	Memoria verbal claves total	Dibujos 2 evocación espontánea	Porcentaje de retención
Tiempo de reacción ante estímulos frecuentes	.431	<b>.664**</b>	.408
Tiempo de reacción ante estímulos infrecuentes	.502	<b>.597*</b>	.468
Latencia para N100 en Cz	.364	.238	<b>.652*</b>
Amplitud de N200 en Fz	-.333	-.440	<b>-.615*</b>
Amplitud de N200 en Cz	-.371	-.401	<b>-.588*</b>
Amplitud de RON en Pz	-.278	-.251	<b>-.624*</b>
Amplitud de RON en Cz	<b>-.607*</b>	-.449	<b>-.633*</b>

Nota. \*= $\leq .05$ , \*\*= $\leq .01$

## 7. Discusión

El objetivo central de la presente investigación fue describir y comparar el perfil de ejecución mnésico atencional de individuos portadores de mutación para PSEN1 en estado asintomático respecto a familiares directos por consanguinidad de primer o segundo grado sin la mutación a través del empleo de la evaluación neuropsicológica y la técnica electrofisiológica de PRE.

Los hallazgos principales de este trabajo fueron ejecuciones neuropsicológicas menores de tareas mnésico-atencional en los portadores con respecto a los no portadores; específicamente en tareas de evocación espontánea para material visual y de evocación con facilitaciones para material verbal. En el abordaje electrofisiológico, se documentó una menor latencia de aparición del componente temprano N100 y disminución significativa en la amplitud de componentes tardíos N200 y *Reorientation Negativity* (RON) en el grupo de portadores, con un rendimiento conductual similar al grupo de no portadores.

De acuerdo al orden de aparición de los resultados, para las variables sociodemográficas de la muestra; pese a no existir diferencias estadísticamente significativas entre grupos, fue posible observar un mayor porcentaje de participantes del sexo femenino en el grupo de portadores de la mutación para PSEN1. Esto es consistente con lo reportado en la literatura, siendo el sexo una de las variables no modificables que incrementan el riesgo de presentar EA (Alzheimer's Society, 2018) y también es acorde con lo observado para la EAF (Lopera, 2012).

El análisis de los resultados de la evaluación neuropsicológica documentó diferencias estadísticamente significativas para las subpruebas de evocación de material verbal mediante claves semánticas, la evocación espontánea de información visual y el porcentaje de retención de la misma, para las cuales el grupo de portadores tuvo una ejecución menor con respecto al grupo de no portadores. Estas tres mediciones evalúan el rendimiento mnésico en la fase de evocación diferida, siendo un hallazgo consistente con lo reportado por la literatura (Ringman et al., 2005) la cual reporta dificultades en la recuperación diferida de memoria principalmente de tipo verbal de forma muy temprana en la EAF por mutación para PSEN1.

En la presente investigación, el análisis procesual de la ejecución a lo largo de las fases de la memoria estudiadas permitió detectar que en pruebas de reconocimiento el grupo de portadores fue capaz de reconocer casi el 100% de los estímulos que se les presentó en la fase de codificación, recuperando un volumen mayor al que codificaron de forma inicial y logrando tener una ejecución idéntica a la del grupo de no portadores. El análisis cualitativo de la alteración puntual en tareas de evocación libre y con ayuda semántica mencionadas antes, aunada a la ejecución normal en pruebas de reconocimiento, sugiere una falla ejecutiva particularmente en la recuperación voluntaria y consciente de la información, más que una falla mnésica primaria. La falla mnésica primaria existiría si se observase un patrón amnésico donde la pérdida de información fuera el síntoma cardinal. Sin embargo, en el caso del perfil observado en el grupo de portadores, las fallas mnésicas se dan en la evocación espontánea y no mejoran ante la administración de facilitaciones semánticas, pero sí ante el reconocimiento de la información. Esta semiología mnésica se debe a fallas secundarias a un componente ejecutivo con alteración en la recuperación voluntaria y selectiva de material inicialmente codificado, tal como lo señala Schacter y Wagner (2013).

Los hallazgos funcionales e imagenológicos encontrados por Sepulveda-Falla y colaboradores (2012), describen cambios metabólicos a manera de hiperactivación hipocampal derecha en su porción anterior en tareas de memoria verbal para la fase de codificación principalmente ante información novedosa, en portadores de la mutación. Este grupo realizó exitosamente la fase de codificación de la tarea mnésica, aunque a costa de un incremento significativo de los recursos cognitivos y metabólicos empleados. Este hallazgo funcional podría explicar el rendimiento en rangos normales en las tareas de codificación del grupo de portadores en el presente estudio.

Johnson y colaboradores (2001) reportaron en portadores asintomáticos la presencia de hipoperfusión en el complejo hipocampo-amigdalino, cíngulo anterior y lóbulo frontal en porción superior y anterior, destacando particularmente la presencia de hipoperfusión frontal como hallazgo observado en casos de EAF, no así en EA esporádica. Dichas estructuras son parte de circuitos funcionales que se relacionan estrechamente con aspectos del funcionamiento mnésico en la fase de recuperación selectiva de la información. Estos hallazgos podrían dar cuenta de lo reportado en el presente trabajo,

donde existieron fallas significativas en la evocación espontánea de información inicialmente codificada, aunque con un rendimiento normal en la fase de reconocimiento. Las porciones anterior y lateral de la corteza prefrontal trabajan en colaboración con la región temporal medial actuando como regulador *top-down* para activar específicamente regiones hipocampales y lograr así la recuperación a través de la activación (facilitación) cortical de representaciones generadas durante la fase de evocación (Schacter & Wagner, 2013).

Como se pudo observar, el perfil general de ejecución mnésico-atencional de los portadores fue cuantitativamente menor con respecto al grupo de no portadores; aunque dentro de parámetros de normalidad estadística (a excepción de la subprueba de evocación de la Figura de Rey). Lo anterior sugiere la existencia de fenómenos de compensación funcional que permitieron al grupo de portadores asintomáticos ejecutar de manera normal, aunque baja, las pruebas hasta que se instaure de forma más evidente el deterioro. En coincidencia con esto, existe evidencia electrofisiológica de Sepulveda-Falla, Glatzel y Lopera (2012) quienes observaron rendimientos cognitivos normales ante tareas semánticas y de decisión léxica en portadores asintomáticos, si bien a costa de disminución en la amplitud y redistribución de los generadores eléctricos del componente N400. Los autores interpretaron estos cambios topográficos como mecanismos compensatorios que permitieron a los portadores desempeñarse de forma normal en las tareas conductuales.

Por otra parte, se analizaron las ejecuciones mnésicas de la muestra considerando también datos como frecuencia de errores, intrusiones, perseveraciones, falsos positivos, etc, tomando en consideración el análisis de los datos realizado por Tirado y colaboradores (2008). Se ha propuesto la presencia y el tipo de intrusiones como marcador preclínico para la EAF (Tirado et al., 2008). Estadísticamente, no existieron diferencias significativas en la presente investigación. Con respecto al volumen promedio de codificación, se observó que para grupo de portadores fue menor por un elemento con respecto al grupo de no portadores. Esto es consistente con lo encontrado por Ardila y colaboradores (2000), quienes al estudiar una población clínica con portadores de la mutación para EAF, identificaron disminución en el volumen total de codificación en el caso de los portadores asintomáticos también sin diferencias estadísticas.

De igual forma, en la fase de codificación de una lista de palabras el grupo de portadores presentó una mayor frecuencia de perseveraciones con respecto al grupo de no portadores. Mientras que, en la fase de evocación de la lista de palabras, particularmente ante la tarea de reconocimiento, el grupo de portadores no presentó falsos positivos, a diferencia de los no portadores. Esto sugiere diferencias cualitativas en la fase de codificación para la cual los portadores asintomáticos tienden a mostrarse perseverativos, probablemente a manera de una estrategia funcional de codificación donde a través de la repetición se logra tener aún una codificación exitosa. La ejecución descrita en la fase de reconocimiento, donde los portadores no presentan falsos positivos, sugiere que son más eficientes que los no portadores en el reconocimiento del material inicialmente codificado. Esto reafirma que el patrón de alteración mnésica en la EAF parece ser un problema secundario a la disfunción ejecutiva de evocación voluntaria y con presencia de sintomatología frontal (ejecuciones perseverativas) (Tirado, Motta, Aguirre-Acevedo, Pineda y Lopera, 2008) y no un problema amnésico primario.

Considerando lo expuesto sobre la ejecución neuropsicológica de ambos grupos, la primera hipótesis de trabajo puede ser aceptada, dado que los portadores de la mutación presentaron un desempeño menor que el grupo de no portadores particularmente en tareas mnésicas en la fase de evocación espontánea.

Con respecto al abordaje electrofisiológico para atención y memoria, el análisis del rendimiento conductual en la tarea de *oddball* auditivo no documentó diferencias entre los grupos en la exactitud para la discriminación y clasificación de los tonos, lo cual es consistente con lo reportado en la literatura (Golob et al., 2009). Contrastando con lo reportado en otras investigaciones, se encontraron diferencias significativas en los tiempo de reacción, para los cuales el grupo de portadores tardó en promedio 100 milisegundos menos que el de no portadores al dar una respuesta motora para clasificar los tonos entre graves y agudos.

Procesualmente, este hallazgo indica capacidad similar entre portadores y no portadores para discriminar características básicas de los tonos, así como para clasificar dichos estímulos conforme a la instrucción recibida. En el caso de los portadores asintomáticos, estos hallazgos se acompañaron de una aparente mejor eficiencia tiempos de reacción y de procesamiento al realizar la tarea.

La explicación que otras investigaciones han brindado a la ausencia de diferencia en el rendimiento conductual entre este tipo de grupos reside en que en las fases presintomáticas de la EAF se experimentan alteraciones funcionales a nivel cerebral previas al desarrollo de sintomatología observable de forma conductual. Dichos cambios no únicamente se han traducido en términos de enlentecimiento del procesamiento cortical (Golob et al., 2009), sino en fenómenos compensatorios que permiten a los portadores subsanar funcionalmente el daño al tejido característico de la enfermedad con el reclutamiento de otras áreas cerebrales que les permite tener un rendimiento conductual igual al observado en no portadores (Bobes et al., 2010) e incluso más rápido, como se observó en la presente investigación.

El análisis de los resultados conductuales para la tarea de *oddball* auditivo permite descartar la segunda hipótesis planteada, en la cual no se esperaban ningún tipo de diferencias en el rendimiento entre portadores y no portadores.

Sobre el mismo abordaje electrofisiológico, teniendo en consideración específicamente la latencia de aparición de los PRE estudiados, la única diferencia estadísticamente significativa observada fue para el componente N100 en la derivación Cz el cual se presentó en promedio 12 milisegundos antes en el grupo de portadores con respecto al grupo de no portadores.

Esta aparición significativamente más temprana se puede relacionar con lo encontrado por Bobes y colaboradores (2010) quienes reportaron un mayor reclutamiento de áreas homólogas contralaterales a manera de fenómeno compensatorio en esta población clínica. En el caso de este estudio, dicho fenómeno podría traducirse en un decremento de la cantidad de tiempo que el sistema requiere para generar una respuesta ante un estímulo, debido posiblemente al reclutamiento adicional de otras áreas cerebrales para compensar los cambios funcionales que se observan por la enfermedad.

Basados en la clasificación propuesta por Golob (2009), en la que los componentes N100 y P200 dan cuenta de procesamiento temprano y sensorial, mientras que los componentes N200 y P300 señalan procesos cognitivos en términos de atención selectiva, los resultados de la presente investigación hasta este punto sugieren integridad

a razón de mecanismos compensatorios de procesamiento sensorial de bajo nivel, que son garantizados por vías de procesamiento *bottom-up* (Posner y Petersen, 2012).

Con los resultados antes comentados, es posible aceptar la tercera hipótesis de trabajo, la cual señalaba la presencia de diferencias estadísticamente significativas en las latencias de aparición de los componentes. Los resultados obtenidos aportan a la literatura científica la presencia de diferencias en términos de mayor eficiencia en el análisis sensorial temprano que depende de procesamiento *bottom-up*, y por otra parte sugiere también compensación funcional en etapas presintomáticas.

Analizando los resultados obtenidos para las amplitudes de los componentes y; consistente con lo reportado en la literatura científica, se documentaron diferencias estadísticamente significativas para el componente N200 (Golob et al., 2009) y para RON. En ambos casos el grupo de portadores presentó una disminución significativa de la amplitud del potencial. No existieron diferencias significativas para N100, P3b, MMN y P3a entre portadores y no portadores.

Para el componente N200 las diferencias se encontraron en regiones frontocentrales, mientras que para RON se localizaron en regiones centroparietales. La disminución en la amplitud del RON fue tal que incluso tuvo un cambio de polaridad, tornándose positivo; mientras que en el grupo de no portadores la amplitud fue mayor y su polaridad negativa. Neurobiológicamente, la disminución de la amplitud de un potencial sugiere la disminución del número de cuerpos neuronales que responden de forma sincronizada ante la presentación de un estímulo (Castro, 2011).

Procesualmente, el componente N200 (que cuenta con generadores en cortezas frontal y temporal) se relaciona con una fase selectiva de la atención voluntaria, donde el participante debe ser capaz de percibir desviaciones del estímulo actual con base en la expectativa previa creada por los estímulos frecuentes (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011). Se requiere entonces atender selectivamente a las características de los estímulos que son relevantes para la tarea en curso y ser capaz de comparar el estímulo presente con el estímulo previo, necesitando así del proceso de actualización de contexto y memoria de trabajo.

El componente RON se encuentra vinculado a redireccionar los recursos atencionales a la tarea primaria posterior a una distracción irrelevante (Correa-Jaraba, Cid-Fernández, Lindin & Díaz, 2016). Este acto de redireccionar considera dos aspectos: 1) la necesidad de inhibir el análisis del estímulo que por sus características tempranas se ha clasificado como irrelevante por no poseer las características particulares que el paradigma supone y 2) ser capaz de hacer un cambio eficiente del foco atencional (desenganche) a la tarea primaria y particularmente al siguiente estímulo. Sugiere entonces un procesamiento de alto nivel catalogado en términos cognitivos como control atencional y sugiere mecanismos de regulación *top-down*.

Ambos hallazgos sugieren cambios tempranos en el procesamiento cortical de la información funcional y electrofisiológicamente hablando, aunque todavía sin un impacto negativo observable en términos de conducta (como se discutió previamente). La disminución de la amplitud de N200 indica el inicio de dificultades específicamente en la selectividad del análisis de la información auditiva. Mientras que lo observado para RON sugiere particular afectación del análisis más complejo que requiere de mecanismos de regulación *top-down* y en términos neuropsicológicos implica cambio en la forma de procesamiento realizada por el segundo y principalmente tercer bloque funcional (Luria, 1989) y su dinámica interacción en los circuitos de la red de orientación y red ejecutiva descritas por Peterson y Posner (2012); aunque aún con la particularidad compensatoria que Golob y colaboradores (2009) describen en sujetos asintomáticos hasta 10 años antes de la fase sintomática de la enfermedad.

Los resultados relacionados con la amplitud de los PRE permiten aceptar la cuarta hipótesis de trabajo, que postulaba diferencias en la amplitud de los componentes entre los grupos. Si bien los resultados conductuales no señalan la existencia de alteraciones en términos de eficiencia en la realización de tareas de discriminación y categorización de estímulos auditivos, el abordaje con los PRE permitió dar cuenta del fenómeno de alteración funcional en el procesamiento cortical descrito por Golob (2009), el cual se centra adicionalmente en un procesamiento de más alto nivel que requiere de una adecuada regulación *top-down* (Posner y Petersen, 2012).

Por su parte, la exploración de la relación entre resultados neuropsicológicas y electrofisiológicas de atención y memoria para la muestra completa documentó relaciones

positivas y significativas entre la subprueba de evocación espontánea de información visual, el tiempo de reacción para estímulos frecuentes y el tiempo de reacción para estímulos infrecuentes, así como entre la latencia para N100 en Cz y el porcentaje de retención de información visual. Por otro lado, se obtuvieron relaciones negativas entre el porcentaje de retención de información visual y las amplitudes de N200 y RON; así como entre RON y la evocación de información verbal mediante claves.

La capacidad para evocar diseños bidimensionales previamente codificados tuvo una asociación positiva con el tiempo de reacción ante estímulos frecuentes e infrecuentes. De igual forma, el porcentaje total de información que se logra retener se relaciona positivamente con la latencia de aparición del componente N100. Estas relaciones indican que habrá una evocación espontánea más exitosa y de mayor volumen cuando esté presente un mayor empleo de tiempo para analizar y clasificar estímulos auditivos conductualmente y cuando electrofisiológicamente se dé la aparición del componente N100 en una ventana de tiempo acorde a lo reportado para el componente. Es decir, no de forma adelantada que sugeriría un análisis de los estímulos superficial y rápido.

De forma general, las relaciones antes descritas sugieren que mientras más eficiente sea el funcionamiento de la atención selectiva inicial de entrada de la información, mejor será la evocación libre que se tendrá del material inicialmente registrado, tanto en términos de recuperación de la información, al igual que en el volumen.

Sobre las asociaciones inversas obtenidas entre el porcentaje de retención y las amplitudes de N200 y RON, estas indican que a mayor amplitud del potencial (es decir mayor negatividad), mejor será la capacidad de retención. El porcentaje de retención es una medida que refleja la capacidad de la persona para recuperar información considerando el volumen que fue inicialmente capaz de codificar. De acuerdo a la relación observada entre N200 y el porcentaje de retención, los resultados sugieren que a mejor atención selectiva (reflejada en un componente con una amplitud adecuada) mejor será el rendimiento mnésico para la retención y evocación de la información (reflejado en un porcentaje de retención mayor).

Sobre la relación entre RON y el porcentaje de retención, nuevamente se plantea la existencia de una relación entre las capacidades atencionales particularmente de

selectividad con la eficiencia mnésica desplegada en términos de acceso y evocación adecuada de información. El proceso de evocación depende del acceso a almacenes de información en los cuales se codificó inicialmente la información susceptible a ser aprendida; a su vez requiere de gran selectividad para elegir y evocar correctamente entre las opciones pertenecientes a priori en el almacén. De manera tal que la asociación documentada en la presente investigación refleja esta relación donde a mayor amplitud de RON, que implica mayor regulación *top-down*, mejor ejecución mnésica logrando presentar un porcentaje de retención mayor.

La última relación encontrada fue entre RON y memoria verbal claves, la cual fue de nueva cuenta inversa y sugiere que a mayor negatividad del potencial RON, que a su vez refleja mejor control atencional y regulación *top-down*, mejor ejecución en tareas de evocación con el empleo de facilitadores semánticos. Procesualmente, ambas variables reflejan un proceso de control mental que lleva al sujeto a realizar adecuadamente la clasificación de un elemento tras la distracción, la cual requiere de la reorientación de la atención a la tarea primaria. Así como la capacidad para recuperar información después de recibir ayuda que regula la evocación voluntaria, selectiva y consciente a realizarse enfocándose en un contenido semántico particular. Ambos procesos, tanto la reorientación como la evocación, son de predominio prefrontal existiendo así relación entre ellos no solo en términos procesuales sino topográficos (Berti, 2008; Schacter & Wagner, 2013).

N200 y RON están relacionados con procesos atencionales, el primero con la atención selectiva (inhibiendo características irrelevantes para la tarea) y el segundo con la capacidad de reorientación y control atencional (Rodríguez, Prieto y Bernal, 2011; Solís-Vivanco, 2011). Ambos procesos tienen en común la contribución de actividad en regiones prefrontales, particularmente regiones orbitomediales. Para el caso particular del porcentaje de retención, este refleja la capacidad de cada individuo para evocar espontáneamente lo que fue inicialmente codificado; sugiriendo entonces la recuperación voluntaria del material que se codificó con anterioridad, por lo que implica contribución funcional de regiones prefrontales, específicamente dorsolaterales (Schacter & Wagner, 2013).

Otra interpretación de estas últimas correlaciones inversas refleja de forma global que procesualmente la atención y la memoria se encuentran particularmente ligadas. El control

atencional permite procesar de forma selectiva las características relevantes de los estímulos, lo que a su vez facilita una buena codificación (y en algún grado la generación y empleo de estrategias de codificación) y eventualmente, un mayor éxito en el acceso y evocación de dicha información.

Con estos resultados previamente expuestos, se acepta la quinta hipótesis de trabajo, en la cual se enuncia la existencia de correlaciones entre el abordaje neuropsicológico y el electrofisiológico para el estudio de los procesos mnésico- atencionales.

### **Aportaciones y limitaciones del estudio**

Entre las ventajas de la presente investigación se encuentra el haber contado con el diagnóstico molecular de todos los participantes de la muestra, permitiendo analizar los datos según la presencia o la ausencia de la mutación en lugar de manejarse un solo grupo de personas en riesgo.

Otra ventaja es que todos los participantes de la muestra guardaban una relación consanguínea directa siendo hermanos y primos. Esto es en general deseable dado que la literatura señala que los aspectos genéticos guardan un mayor grado de control global y similitud entre los grupos; a excepción de la presencia o ausencia de la mutación estudiada. De forma secundaria, con esta medida de consanguineidad se logró también mantener buen grado de similitud entre variables demográficas y ambientales como fueron nivel socioeconómico, escolaridad y estilos de convivencia familiar, que en muchas ocasiones son variables mediadoras del desempeño cognitivo.

Finalmente, la evaluación neuropsicológica de la atención y la memoria fue a profundidad, empleándose instrumentos de fase específica de la evaluación (Del Ser Quijano y Peña-Casanova, 1994), no así pruebas de cribado que dejan incompleta o imposibilitada la cualificación de los procesos.

Entre las limitaciones se encuentra el número reducido de participantes en la muestra, lo que impacta en la generalización de los resultados obtenidos. Sin embargo, esta limitante

ha sido el problema que generalmente se encuentra en la literatura científica al tratar de estudiar esta población debido a la dificultad para su acceso. La población con mutación para EAF representa del 5 al 10% de los casos observados de EA. En términos de cantidad, es una población numerosa, sin embargo existen variables de dinámica familiar y psicológicas individuales de cada individuo, lo que dificulta la motivación y como tal la participación de miembros de esta población en estudios presintomáticos y predictivos.

## 8. Conclusiones

Este trabajo reporta por primera vez un abordaje electrofisiológico y neuropsicológico de aspectos atencionales y mnésicos con una evaluación exhaustiva en una población de portadores y no portadores de mutación para PSEN1. Las conclusiones más relevantes de la investigación son las siguientes:

- Ψ Los perfiles generales de ejecución mnésico-atencional de portadores asintomáticos y no portadores de mutación para PSEN1 son normales con respecto a parámetros psicométricos.
- Ψ Existen deficiencias significativas cuantitativas y cualitativas en la ejecución mnésica de portadores con respecto a no portadores de la mutación para PSEN1 que sugieren fallas ejecutivas primarias que impactan de forma negativa y secundaria el rendimiento mnésico de los portadores.
- Ψ Los resultados conductuales del paradigma *oddball*, así como las latencias de los componentes electrofisiológicos, sugieren cambios funcionales compensatorios en portadores, promoviendo una velocidad de procesamiento paradójicamente mayor.
- Ψ Los resultados electrofisiológicos sugieren cambios funcionales del procesamiento cortical de la información relacionados con mecanismos de procesamiento complejo (segundo y tercer bloque funcional) y de regulación *top-down*, no así en análisis básico primario de la información, y sin que haya repercusiones en la ejecución conductual de los participantes portadores de la mutación.
- Ψ Se observaron correlaciones significativas entre variables electrofisiológicas y neuropsicológicas que consistentemente sugieren la estrecha relación entre mecanismo atencionales y mnésicos, así como el involucro de aspectos ejecutivos y de regulación *top-down* para ambos procesos.

## 9. Referencias

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, CM., Jaramillo-Elorza, MC., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, DC., Saldarriaga, A. & Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospectiva cohort study. *The Lancet*, 10, 213 – 220.
- AGD Unidad de Genética (mayo 2018). Recuperado de <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/Cartera%20Laboratorios/Biblioteca%20de%20pruebas%20GM%20ed%2003.pdf>
- Alberca, R. (2002). Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer. En R. Alberca y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 233 - 250). Madrid: Médica Panamericana.
- Alzheimer's Society. (mayo 2018). Risk factors you can't change. Recuperado de <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/risk-factors-you-cant-change>
- Arango-Lasprilla, J.C., Iglesias, J. & Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 18 (3), 137 – 147.
- Arango-Lasprilla, J.C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C. & Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (8), 892 – 900.
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J.C. et al. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with Familial Alzheimer's disease caused by the e280a single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15 (6), 515 – 528.
- Ardila, A. y Ostrosky, F. (2012). Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico. Recuperado de [http://medina-psicologia.ugr.es/moodle/file.php/7/Documentos/Libros/Ardila\\_Ostrosky\\_2012\\_Guia\\_para\\_el\\_Diagnostico\\_Neuropsicologico.pdf](http://medina-psicologia.ugr.es/moodle/file.php/7/Documentos/Libros/Ardila_Ostrosky_2012_Guia_para_el_Diagnostico_Neuropsicologico.pdf)

- Asociación Americana de Psiquiatría (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. American Psychiatric Publishing: England. pp. 320 – 342.
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1 – 29.
- Berti, S. (2008). Cognitive control after distraction: event-related brain potentials (ERPs) dissociate between different processes of attentional allocation. *Psychophysiol*, 45(4), 608-620. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00660.x
- Bobes, M.A., García Y.F., Lopera, F., Quiroz, Y.T., Galan, L., Vega, M., et al., (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping*, 31 (2), 247 – 265.
- Brandt, J., & Benedict, R. H. B. (2001). *Hopkins Verbal Learning Test–Revised*. Odessa, Fla.: PAR.
- Castro, P.A. (2011). *Extracción y Selección de Características Discriminantes para la Detección de TDAH en Registros de Potenciales Evocados Cognitivos*. Tesis licenciatura. Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
- Cohen, R.A. (2014). *The Neuropsychology of Attention*. London: Springer.
- Correa-Jaraba, K. S., Cid-Fernandez, S., Lindin, M., y Diaz, F. (2016). Involuntary Capture and Voluntary Reorienting of Attention Decline in Middle-Aged and Old Participants. *Front Hum Neurosci*, 10, 129. doi: 10.3389/fnhum.2016.00129
- Corsi, M. (2006). Atención y sueño. En A. González-Garrido y J. Ramos-Loyo (Eds.), *La atención y sus alteraciones*. México: Manual Moderno.
- Cruz Jentoft, A.J., González Montalvo, J.I. y Alarcón Alarcón, T. (2004). *Escalas de valoración geriátrica. Valoración de la función cognitiva*. Barcelona: Prous Science. pp. 19 – 23.
- Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J.C., Uribe, C., Valencia, C. & Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13 (3), 433 – 439.

- Díaz, C. y García, C. (1997). *Compendio de Pruebas Neuropsicológicas para la Investigación Clínica en Pacientes Neurológicos y Psiquiátricos*. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS". pp. 53 – 54.
- Dubois, B., Feldman, F., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L. [...] Cummings, J. (2014). Advancing reserach diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *LancetNeurol*, 13, 614 – 629.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H., Schltens, P., Aisen, P. [...] Jack Jr., C.R. (2016). Preclinical Alzheimer's diseases: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12, 292 – 323.
- Escera, C. (1997). Mecanismos cerebrales de la reorientación atencional involuntaria: Potencial de disparidad (MMN), N1 y P3a. *Psicothema*, 9 (3), 555 – 568.
- Escera, C. Alho, K., Schröger, E. & Winkler, I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with even-related brain potentials. *Audiology & Neuro-otology*, 5, 151 – 166.
- Folstein, M. & Folstein, S. (1975). Mini mental state examination. *Journal of psychiatric research*, 12, 189 – 198.
- Howell, R. (mayo 2018). Propósitos de la extracción del ADN. Recuperado de <https://www.geniolandia.com/13155370/propositos-de-la-extraccion-del-adn>
- Introzzi, I., Canet, L. Andrés, ML. y Richard's, M. (2007). Análisis de procesos de codificación y recuperación en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 2, 34 – 43.
- Jasper, H. (1958). The ten-tewnty electrode system for the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371 – 375.
- Johnson, K.A., Lopera, F., Jones, K., Becker, A., Sperling, R. [...] Rios, A. (2001). Presenilin 1 associated abnormalities in the regional cerebral perfusion. *Neurology*, 56, 1545 – 1551.
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. y Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud Mental*, 3, 26 – 31.

- Katsuki, F & Constantinidis, C. (2014). Bottom-up and top-down attention: different processes and overlapping systems. *The Neuroscientist*, 20 (5), 509 – 521.
- Lee, J.H., Flaquer, A., Stern, Y., Tycko, B. & Mayeux, R. (2004). Genetic influences on memory performance in familial Alzheimer disease. *Neurology*, 62 (3), 414 – 421.
- Lee, G., Lu, P., Medina, L., Rodríguez-Agudelo, Y. et al. (2013). Regional brain volumen differences in symptomatic and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84 (2), 154 – 162.
- Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer Familiar. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12 (1), 163 – 188.
- Luria, A.R. (1989). El cerebro en acción. México: Ediciones Roca.
- Martín-Carrasco, M. (2009). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*, 1 (2), 101 – 114.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C. R., Kawas, C.H. [...] Phelps, C.H. (mayo 2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendation from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263 – 269.
- Medicina Molecular (diciembre 2015). *Proteína precursora de beta amiloide (APP)*. Recuperado de [http://medmol.es/moleculas/1102\\_43/](http://medmol.es/moleculas/1102_43/)
- Micheel, CM. & Ball, JR. (2010). *Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoint in Chronic Disease*. Washington: National Academies Press.
- Munka, L & Berti, S. (2006). Examining task-dependencies of different attentional processes as reflects in the P3a reorienting negativity components of the human event-related brain potential. *Neuroscience letters*, 396, 177 – 181.
- Organización Mundial de la Salud. (diciembre 2015). *Envejecimiento y ciclo de vida*. Recuperado de <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
- Ostrosky-Solís, F., Gómez, ME., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. y Pineda, D. (2003). *NEUROPSI Atención y Memoria 6 a 85 años*. México: Manual Moderno.

- Parra, M.A., Abrahams, S., Logie, R.H., Méndez, L.G., Lopera, F. & Della, S.S. (2010). Visual short-term memory binding in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 133, 2702 – 2713.
- Parra, M.A., Sala, S.D., Abrahams, S., Logie, R.H., Mendez, L.G. & Lopera, F. (2011). Specific deficit of color-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49 (7), 1943 – 1952.
- Peña-Casanova. J. (1999). *Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos*. Barcelona: Fundación "la Caixa". pp. 46 – 63.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N. y Gich, J. (2004). *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neurología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson.
- Petersen, S.E. & Posner, M.L. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73 – 89.
- Pietto, M., Parra, M.A., Trujillo, N., Flores, F., García, A.M., Bustin, J., Richly, P., Manes, F., Lopera, F., Ibáñez, A. & Baez, S. (2016). Behavioral and Electrophysiological Correlates of Memory Binding Deficits in Patients at Different Risk Levels for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53, 1325 – 1340.
- Proteína tau (diciembre 2015). Recuperado de [https://maldealzheimer.files.wordpress.com/2013/01/alzheimer\\_proteinatau.jpg](https://maldealzheimer.files.wordpress.com/2013/01/alzheimer_proteinatau.jpg)
- Ringman, J.M., Díaz-Olavarrieta, Rodríguez, R., Chávez, M.A. Fairbanks, D. [...] Kawas, C. (2005). Neuropsychological function in nondemented carriers of presenilin-1 mutation. *Neurology*, 65, 552 – 558.
- Rivera, D., Perrin, P.B., Aliaga, A., Graza, M.T., Saracho, C.P., Rodríguez, W., Justo-Guillen, E. [...] Arango-Lasprilla, J.C. (2015). Brief Test of Attention: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 663 – 676.
- Rodríguez, M., Prieto, B., y Bernal, J. (2011). Potenciales relacionados con eventos (PRE): aspectos básicos y conceptuales. En J. Silva (Eds.), *Métodos en Neurociencias Cognoscitivas* (41 – 67). México: Manual Moderno.
- Ryan, N.S. & Rossor, M.N (2010). Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomarkers in Medicine*, 4 (1), 99 – 112.

- Schacter, D.L. & Wagner, A.D. (2013). Learning and Memory. En E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel, S.A. Siegelbaum & A.J. Hudspeth (Eds.), *Principles of Neural Science* (pp. 1441 - 1460). México: Mc Graw Hill.
- Schretlen D. (1997). *Brief test of attention professional manual* Psychological Assessment Resources, Odessa. FL.
- Schroger, E. (1997). On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34, 245 – 257.
- Sepulveda-Falla, D., Glatzel, M. & Lopera, F. (2012). Phenotypic Profiles of Early-Onset Familial Alzheimer's Disease Caused by Presenilin-1 E280A Mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32, 1 – 12.
- Shea, Y-F., Chu, L-W., Chan, AO-K., Ha, J., Li, Y. & Song, Y-Q. (2015). A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences, *Journal of the Formisan Medical Association*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.08.004>
- Siegelbaum. S.A. & Kandel, E.R. (2013). Prefrontal Cortex, Hippocampus, and the Biology of Explicit Memory Storage. En E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel, S.A. Siegelbaum & A.J. Hudspeth (Eds.), *Principles of Neural Science* (pp. 1487 – 1520). México: Mc Graw Hill.
- Solis, R. (2011). *Estudio de la atención involuntaria, mediante potenciales relacionado con eventos, en paciente con enfermedad de Parkinson* (Tesis doctoral). Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.
- Squire, L. & Kandel, E. (2000). *Memory: from mind to molecules*. New York: Scientific American Library.
- Sussman, E., Winkler, I., & Schroger, E. (2003). Top-down control over involuntary attention switching in the auditory modality. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10 (3), 630 – 637.
- Sweatt, D. (2003). *Mechanisms of memory*. California: Academic.

- Tirado, V., Munoz, C., Aguirre, C., Pineda, D.A. & Lopera, F. (2004). Performance of carriers and non-carriers of the E280A mutation for familial Alzheimer's disease in a naming test. *Revista de Neurología*, 39 (4), 322 – 326.
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D.C., Pineda, D.A. & Lopera, F. (2008). Analysis of intrusive errors in a memory test as possible pre-clinical marker of familial Alzheimer's disease, in E280A presenilin-1 mutation carrier. *Revista de Neurología*, 47 (6), 290 – 294.
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J.L. y Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*, 51 (8), 471 – 480.
- Vaitkevicius, A., Kaubrys, G. & Audronytė, E. (2015). Distinctive Effect of Donepezil Treatment on P300 and N200 Subcomponents of Auditory Event-Related Evoked Potentials in Alzheimer Disease Patients. *Medical Science Monitor*, 21, 1920 – 1927.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de Memoria de Wechsler-III*. Madrid: TEA Ediciones.
- Weggen, S. & Beher, D. (2012). Molecular consequences of amyloid precursor protein and presenilin mutations causing autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4 (9), 1 – 14.
- WMA, Declaration of Helsinki-ethical principles for medical research involving human subjects. (mayo 2018). Recuperado de <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct1975/>
- Wronka, E., Kaiser, J. & Coenen, A. (2012). Neural generators of the auditory evoked potential component P3a and P3b. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 75, 51 – 64.
- Ziegler-Graham, K., Brookmeyer, R., Johnson, E. & Arrighi, H.M. (septiembre, 2008). Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimer's & Dementia*, 4 (5), 316 – 323.

## 10. Anexo

Anexo 1.

Comparación de frecuencias de errores, intrusiones, perseveraciones, falsos positivos y falsos negativos entre Portadores vs No Portadores de Mutación para PSEN1.

Subprueba	Portadores		No Portadores		U de Mann-Whitney	p
	Mediana	Rango promedio	Mediana	Rango promedio		
<i>Detección visual intrusiones</i>	.00	8.40	.00	7.00	18.00	.180
<i>Detección de dígitos 1era mitad Intrusiones</i>	.00	8.40	.00	7.00	18.00	.180
<i>Detección de dígitos 2nda mitad Intrusiones</i>	.00	8.80	.00	6.78	16.00	.224
<i>Codificación Curva de memoria Intrusiones</i>	.00	7.00	1.00	7.78	20.00	.718
<i>Codificación Curva de memoria Perseveraciones</i>	3.00	9.90	1.00	6.17	10.50	.102
<i>Codificación Curva de memoria Porcentaje de primacia</i>	75.00	8.10	75.00	7.17	19.50	.667
<i>Codificación Curva de memoria Porcentaje de Recencia</i>	75.00	7.80	75.00	7.33	21.00	.829
<i>Codificación Curva de memoria Categoría 3</i>	3.00	5.50	4.00	8.61	12.50	.170
<i>Codificación Pares asociados Errores</i>	1.00	7.10	2.00	7.72	20.50	.785
<i>Codificación Pares asociados Intrusiones</i>	1.00	7.90	.00	7.28	20.50	.766
<i>Codificación Pares asociados Perseveraciones</i>	.00	7.30	.00	7.61	21.50	.853
<i>Evocación Memoria verbal espontánea Intrusiones</i>	.00	6.40	.00	8.11	17.00	.378
<i>Evocación Memoria verbal espontánea Perseveraciones</i>	.00	6.40	.00	8.11	17.00	.378
<i>Evocación Memoria verbal claves Intrusiones</i>	.00	6.40	.00	8.11	17.00	.378
<i>Evocación Memoria verbal claves Perseveraciones</i>	.00	7.50	.00	7.50	22.50	1.00
<i>Evocación Memoria verbal reconocimiento Falsos positivos</i>	.00	5.50	.00	8.61	12.50	.093
<i>Evocación Pares asociados Errores</i>	.00	5.80	1.00	8.44	14.00	.197

<b>Evocación Pares asociados Intrusiones</b>	.00	7.40	.00	7.56	22.00	.925
<b>Evocación Pares asociados Perseveraciones</b>	.00	7.50	.00	7.50	22.50	1.00
<b>Evocación Reconocimiento de caras Falsos positivos</b>	.00	7.40	.00	7.56	22.00	.925
<b>Evocación Dibujos 2 reconocimiento Falsos Positivos</b>	4.00	8.30	2.00	7.06	18.50	.582
<b>Evocación Dibujos 2 reconocimiento Falsos Negativos</b>	1.00	9.30	1.00	6.50	13.50	.214

*Nota.* Las medianas reportadas se obtuvieron a partir de las frecuencias. En fondo amarillo las casillas con tendencia a la significancia estadística.