

CONFERENCIAS MAGISTRALES

Conferencia Inaugural

¿EXISTEN DOS SISTEMAS LINGÜÍSTICOS DIFERENTES EN EL CEREBRO?

Alfredo Ardila

Department of Communication Sciences and Disorders. Florida International University. Miami, Florida, EEUU.

En esta presentación se enfatiza que el lenguaje humano incluye dos dimensiones diferentes: léxico/semántica (vocabulario) y gramatical (morfosintaxis), correlacionadas con dos patrones evolutivos diferentes. El sistema léxico/semántico tiene sus raíces en los sistemas de comunicación animal y ha existido desde los primeros homínidos y quizás aun antes (Ardila, 2011, 2012; Merritt, 1994). La emergencia de la gramática en la evolución humana representa no simplemente un cambio cuantitativo sino más exactamente cualitativo, probablemente asociado con la aparición de las llamadas funciones ejecutivas metacognitivas (Ardila, 2008). La emergencia de la gramática en verdad representa el salto más crucial en la evolución del lenguaje humano. Estos dos sistemas se correlacionan con la actividad de dos áreas cerebrales en el hemisferio izquierdo (temporal y frontal) (www.fmriconsulting.com/brodmann/); y se encuentran mediados por formas distintas de aprendizaje (memoria explícita y memoria implícita) (Fabbro, 2001; Macoir, Fossard, Nespoulous, Demonet, & Bachoud-Lévi, 2010; Paradis, 2004) y aparecen a edades diferentes durante la ontogenia.

Desde los reportes iniciales acerca de los trastornos del lenguaje asociados con patologías cerebrales, fue evidente que existen dos síndromes afásicos básicos, denominados en formas diferentes. Este es el aspecto más importantes en los síndromes afásicos: la afasia no es un síndrome único y unificado, sino más exactamente dos síndrome clínicos muy diferentes, y aun opuestos. Estos dos síndromes afásicos han sido asociados con dos operaciones lingüísticas diferentes: selección (el lenguaje como paradigma; es decir, el sistema léxico/semántico) y secuenciación (el lenguaje como sintagma, es decir, el sistema gramatical) (Jakobson, 1971; Jakobson & Halle, 1956; Luria, 1972/1983).

Es frecuente distinguir dos sistemas diferentes de memoria: memoria declarativa (dividida en memoria semántica y episódica/experiencial y memoria procedimental) (Tulving, Fergus, & Craik, 2004). Se ha observado que los aspectos léxico/semánticos y gramaticales del lenguaje están fundamentados en diferentes circuitos neuroanatómicos en el cerebro y dependen de estos dos sistemas de memoria. En tanto que los aspectos léxico/semánticos dependen de una memoria declarativa semántica (conocimiento acerca del significado de las palabras, la gramática depende de una memoria procedimental. La memoria procedimental se relaciona con circuitos fronto-subcorticales y diferentes estudios han mostrado el papel no solo del lóbulo frontal sino también de los ganglios basales en el aprendizaje y uso de la gramática. Los aspectos léxico/semánticos por otra parte,

se aprenden en forma explícita y dependen de la corteza retro-rolandica y el hipocampo. La gramática, sin embargo, se aprende en forma incidental.

Se ha propuesto que una diferencia importante entre los humanos y los primates no humanos se relaciona con el volumen del lóbulo temporal (Rilling & Seligman, 2002). Dentro del lóbulo temporal, el volumen total, el área de la superficie y el volumen de la materia blanca son significativamente mayores que los que se podría predecir de las líneas de regresión de los primates. Estos cambios en el cerebro humano podría reflejar la reorganización de los lóbulos temporales, asociados con la expansión del lenguaje. Es importante notar que en primates la circunvolución temporal superior contiene neuronas sintonizadas a los llamados de la especie. Se ha calculado que el aumento del lóbulo temporal pudo haber sucedido hace unos 200-300 mil años (Kochetkova, 1973). Se podría suponer que los homínidos existentes mucho antes del *Homo sapiens sapiens* contemporáneo pudieron haber desarrollado sistemas de comunicación léxico/semánticos de cierta complejidad. Por ejemplo, se podría especular que el hombre de Neanderthal (*Homo sapiens neanderthalensis*) pudieran haber tenido un lenguaje relativamente complejo al menos desde el punto de vista léxico/semántico.

Las funciones ejecutivas representan una de las áreas de mayor interés en las neurociencias cognitivas durante la última década. Subsisten sin embargo desacuerdos en cuanto el posible factor unitario de las llamadas funciones ejecutivas. Ardila (2008) enfatizó que la “representación de las acciones” podría constituir al menos uno de los factores

básicos de las funciones ejecutivas. Se podría especular que la representación de las acciones al igual que la percepción del tiempo (probablemente derivada de la representación de las acciones) podrían depender de una sola habilidad subyacente (probablemente “secuenciación”).

A través de la historia diversos autores han argumentado que el pensamiento, el razonamiento y otras formas de cognición compleja (“metacognición”) dependen de la internacionalización de las acciones. Vygotsky (1934/1962) representa el autor más clásico que ha sugerido esta forma de interpretación para la cognición compleja. Más recientemente, Lieberman (2002) sugirió que el lenguaje en particular y la cognición en general surgen de la secuencia compleja de actos motores.

El descubrimiento de las llamadas “neuronas espejo” (Rizzolatti & Arbib, 1998; Rizzolatti & Craighero, 2004;) podría contribuir en forma significativa a la comprensión de la organización cerebral de los verbos en particular y de la gramática en general. Una neurona espejo es una neurona que descarga cuando un animal ejecuta una acción y también cuando observa que la misma acción es ejecutada por otro animal. Estas neuronas parecen entonces representar un sistema que para los eventos observados con otros eventos similares, internamente generados. Una implicación obvia de las neuronas espejo es que participan en la representación interna de las acciones; y la representación interna de las acciones probablemente es el origen de la gramática. Los estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) han asociado los correlatos neuronales del habla interna con el área de Broca (McGuire et al., 1996; de Zubicaray,

Postle, McMahon, Meredith, & Ashton, 2010).

En resumen, existe evidencia proveniente de diversas fuentes de que algo así como la “representación de las acciones” podría constituir el punto de partida para el origen tanto de la gramática como de las funciones ejecutivas.

Referencias

- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68, 92–99.
- Ardila, A. (2011). There are two different language systems in the brain. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 1, 23-36.
- Ardila, A. (2012). *On the origins of human cognition*. Miami, FL: Florida International University.
- de Zubicaray, G., Postle, N., McMahon, K., Meredith, M., & Ashton, R. (2010). Mirror neurons, the representation of word meaning, and the foot of the third left frontal convolution. *Brain and Language*, 112, 77-84.
- Fabbro, F. (2001). The bilingual brain, cerebral representation of languages. *Brain and Language*, 79, 211–222.
- Jakobson, R. (1971). *Studies on Child Language and Aphasia*. The Hague: Mouton.
- Jakobson, R., & Halle, M. (1956). Two aspects of language and two types of aphasic disturbances. The Hague: Mouton.
- Kochetkova, V. I. (1973). *Paleoneurology*. Moscow: Moscow State University Press.
- Lieberman, P. (2002). On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Yearbook of Physical Anthropology*, 45, 36–62.
- Luria, A. R. (1972/1983). Sobre las dos formas básicas de afasia. En A. Ardila (Ed.), *Psicobiología del Lenguaje*. México: Trillas.
- Macoir, J., Fossard, M., Nespoulous, J. L., Demonet, J. F., & Bachoud-Lévi, A.C. (2010). The application of rules in morphology, syntax and number processing: A case of selective deficit of procedural or executive mechanisms? *Neurocase*, 16(4): 358-376.
- McGuire, P. K., Silbersweig, D. A., Murray, R. M., David, A. S., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (1996). Functional anatomy of inner speech and auditory verbal imagery. *Psychological Medicine*, 26, 39-38.
- Merritt, R. (1994). *Origin of Language*. New York, NY: Wiley.
- Paradis, M. (2004). *A Neurolinguistic Theory of Bilingualism*. Philadelphia, PA: John Benjamins.
- Rilling, J. K., & Seligman, R. A. (2002). A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe. *Journal of Human Evolution*, 42, 505-533.
- Rizzolatti, G., & Arbib, M. A. (1998). Language within our grasp. *Trends in Neurosciences*, 21, 188-194.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192.
- Tulving, E., Fergus, I., & Craik, M. (2004). *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Vygotsky, L. S. (1934/1962). *Thought and language*. Cambridge, MA: MIT Press.
- www.fmriconsulting.com/brodmann/

*Conferencia Presidencial***FUTURO DEL ALZHEIMER FAMILIAR
EN ANTIOQUIA:
UN DRAMA QUE HA FACILITADO EL
ORIGEN, CRECIMIENTO Y
DESARROLLO DEL GRUPO DE
NEUROCIENCIAS**

Francisco Lopera Restrepo
Grupo de Neurociencias, Universidad de
Antioquia, Medellín, Colombia.

El Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia que oficialmente cumple 20 años en agosto del 2012, surgió y creció alrededor de un proyecto de investigación sobre la cohorte poblacional más grande del mundo con una forma de enfermedad de Alzheimer con herencia autosómica dominante de inicio temprano grupo familiar que ha sido estudiado y seguido por 27 años.

Se estima que hay 5.000 miembros en este grupo familiar afectado por la mutación E280A en el gen de la PSEN1 en el cromosoma 14. Estas 5.000 personas pertenecen a 25 familias, 14 de las cuales se ha demostrado que tienen un efecto fundador y descienden de un antepasado común. Aproximadamente el 31% de los familiares portadores de la mutación desarrollará la enfermedad de Alzheimer (EA) con cerca de 100% de certeza si viven hasta la década de los 40 o los 50 años.

En esta población, la edad media del deterioro cognitivo leve (DCL) es a los 44 años y la demencia a los 49 años. Aproximadamente el 73% de los miembros son presintomáticos, el 10% tienen deterioro cognitivo leve debido a la EA, y el 17% tienen Demencia tipo Alzheimer. Los resultados de nuestros estudios con los portadores presintomáticos han mostrado

diferencias en tareas cognitivas especiales y en los patrones de activación cerebral en comparación con los miembros de la familia no portadores.

Los datos recogidos durante las últimas tres décadas a partir de esta mutación han ayudado a caracterizar las fases presintomáticas de la EA, nos ha permitido identificar un grupo de Biomarcadores de la enfermedad y nos ha proporcionado una base para el inicio de estudios de tratamientos preventivos de la enfermedad de Alzheimer.

El modelo de estudio de esta cohorte ha sido aplicado al estudio de otras cohortes de enfermedades neurodegenerativas identificadas en Antioquia y ahora es una Diana ideal para el inicio de la era de estudios de terapias preventivas para la enfermedad de Alzheimer. En la conferencia se resaltarán dos puntos, el seguimiento de la cohorte con Alzheimer familiar y el surgimiento y crecimiento del Grupo de Neurociencias alrededor de este trabajo.

*Conferencia Magistral 1***EN LA MENTE DE UN PSICÓPATA:
CEREBRO, VIOLENCIA Y
EMOCIONES**

Feggy Ostrosky

Facultad de Psicología, Universidad Nacional
Autónoma de México. México, D.F., México.

La violencia es un fenómeno complicado que tiene raíces diversas, incluidos factores biológicos, psicológicos, y sociales, que se combinan en una compleja interacción. Hay evidencias reportadas de que en un grupo de individuos de alta agresividad el peso de los factores biológicos es mayor que en otros casos. El estudio de los factores biológicos predisponentes a la violencia ha cobrado mayor impulso en los últimos años gracias a la aplicación de nuevos métodos de la Psiquiatría Biológica, las Neurociencias Cognitivas, y la Genética Médica, que junto a los métodos de las Ciencias Sociales permitirán especificar la participación de los factores biológicos, en particular el funcionamiento cerebral, en la conducta violenta. Sin embargo, resulta difícil establecer con los métodos tradicionales del peritaje médico-legal, y con la práctica clínica corriente, el papel de estos factores en casos individuales. Sólo la aplicación de métodos más avanzados permitirá lograr esta meta.

El objetivo de esta conferencia es identificar marcadores de los déficits cerebrales relacionados con la conducta violenta a través de técnicas de neuro-imagen, neuropsicológicas, de electro-fisiología y genéticas. Se plantea que el poder establecer el patrón o patrones cerebrales asociados a este tipo de conducta podría permitir la detección de aquellos individuos más vulnerables a los efectos desfavorables del ambiente y que

por tanto están en riesgo de presentar conductas agresivas y violentas.

*Conferencia Magistral 2***RESONANCIA FUNCIONAL EN
REPOSO**

Xavier Castellanos

*New York University Langone Medical Center
Child Study Center. New York, New York, EEUU*

Introducción. El estudio de fluctuaciones lentas espontáneas cerebrales está revolucionando nuestro conocimiento acerca de condiciones clínicas como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La medición de las correlaciones entre regiones cerebrales cercanas o lejanas nos indican los circuitos funcionales que son la base de todo procesamiento neuronal.

Métodos. Se revisará el método de resonancia funcional en estado de reposo, es decir, sin realizar ninguna tarea y en la cual el sujeto permanece quieto por 6 minutos. También se presentará el conocimiento acerca de redes neuronales que han sido mejor definidas a través de este método en una muestra de 1.000 personas sanas. Diversas aplicaciones se han realizado en el TDAH, incluyendo algunas de nuestro laboratorio. Resultados: Redes neuronales involucradas en TDAH incluyen el sistema frontoparietal, límbico, visual, somatomotor y también la red "por defecto". Conclusiones. La habilidad de coleccionar datos funcionales en reposo a través del mundo esta proporcionándonos la oportunidad de entender la fisiología del cerebro durante el desarrollo típico y en condiciones del TDAH.

*Conferencia Magistral 3***ANOMALÍAS DEL METABOLISMO DE
CARBONO ÚNICO (C1)
EN LAS DEMENCIAS**

Gustavo Román

*National Alzheimer Center. Houston, Texas,
EEUU.*

La homocisteína es un aminoácido sulfurado cuyos niveles séricos normales son de menos de 10 micromoles por litro ($\mu\text{mol/L}$). Las causas más frecuentes de elevación de la homocisteína son la edad, el cigarrillo, la insuficiencia renal y la deficiencia de vitaminas del grupo B, en particular ácido fólico (folato), piridoxina (vitamina B6) y muy especialmente deficiencia de cobalamina (vitamina B12). La elevación de la homocisteína causa daño endotelial y lesiones vasculares aterotrombóticas debido a su fuerte efecto oxidativo. Además, la homocisteína degrada e inhibe la formación de colágeno, elastina y proteoglicanos pues afecta la estabilidad de los puentes de cisteína disulfídicos y limita el aporte del aminoácido lisina para la formación de proteínas. Por cada aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ en el nivel sérico de homocisteína (por encima de 10 $\mu\text{mol/L}$) hay un aumento del 20% en el riesgo de accidentes coronarios en forma independiente de los factores de riesgo vascular tradicionales. La elevación de homocisteína también es un factor de riesgo para el accidente vascular cerebral y para la formación de lesiones periventriculares de la sustancia blanca. En el sistema nervioso central la elevación de homocisteína se ha asociado a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, a la parálisis supranuclear progresiva, así como a la Esclerosis Lateral Amiotrófica,

posiblemente por efecto exitotóxico mediado por el ácido homocisteico. El análisis combinado de estudios prospectivos de cohortes (N=2569 sujetos) muestra que la hiperhomocisteinemia aumenta en más del doble el riesgo relativo de desarrollar enfermedad de Alzheimer [Riesgo relativo global = 2.5 (IC 95% 1.38–4.56, $p < 0.01$). La elevación de la homocisteína indica que existe un bloqueo de la vía metabólica que conlleva a la formación de grupos metilo (CH_3) a partir de la S-adenosil-metionina (SAM). Este paso metabólico del carbono único es de importancia crítica para la metilación del ADN, la formación de neurotransmisores y la mielinización. Existe también un mecanismo epigenético mediante el cual la homocisteína produce hipometilación que afecta los astrocitos y contribuye a la demencia. Hay evidencia que la suplementación de cobalamina y folato lentifica la progresión del déficit cognitivo mínimo hacia demencia de Alzheimer.

*Conferencia Magistral 4***UN MODELO NEUROPSICOLÓGICO
PARA LA EVALUACIÓN
DE NIÑOS PREESCOLARES**

Esmeralda Matute

*Instituto de Neurociencias, Universidad de
Guadalajara. Guadalajara, México.*

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2007), los trastornos de neurodesarrollo son alteraciones vinculadas a la maduración del SNC que inician en la infancia y siguen un curso evolutivo estable. No son una enfermedad, sino una condición, que está mediada por el

ambiente en que se desenvuelve el individuo. Estos trastornos se deben a alteraciones directamente vinculadas a la formación del sistema nervioso central (i.e., defectos en el tubo neural), anormalidades cromosómicas (i.e., Síndrome de Down), trastornos neuroendocrinos (i.e., hipotiroidismo congénito), condiciones fetales y neonatales de alto riesgo de producir alteraciones sistémicas (i.e., hipoxia) entre otras. En general, estos trastornos pueden ser clasificados de acuerdo a sus manifestaciones cognitivas y comportamentales en una gran variedad de subtipos que van desde los trastornos generalizados del desarrollo a trastornos específicos de aprendizaje. Ante esta heterogeneidad se ha llegado a estimar un alta prevalencia que. Es claro que aun falta mayor investigación epidemiológica sobre neurodiscapacidades tempranas que facilite el diseño de programas de prevención y tratamiento.

En este contexto, hemos estado trabajando desde hace ya varios años en una propuesta para evaluar el desarrollo cognitivo en niños preescolares, la cual presentaremos en esta conferencia. En un primer momento hablaremos sobre los elementos ligados al neurodesarrollo que justifican ampliamente la intervención en las etapas más tempranas posibles tales como la plasticidad neuronal en las primeras etapas de la vida, la mayor vulnerabilidad de los organismos jóvenes y el desarrollo epigénico.

Nuestro objetivo central es proponer una evaluación de características cognitivas y comportamentales que se saben reflejan la integridad del sistema nervioso central (SNC) y con ello facilitar no solo la detección temprana de alguna anomalía o un retraso en el desarrollo sino también

coadyuvar en el diseño de programas de intervención temprana.

La evaluación neuropsicología infantil es abordada dentro de un contexto cambiante; en donde destaca un cerebro en proceso de maduración y un niño que va adquiriendo habilidades y conocimientos que se modifican con el paso del tiempo. Consideramos el neurodesarrollo como dependiente de influencias genéticas y epigenética ya que el cerebro inmaduro recibe estímulos del ambiente y responde en términos de diferenciación; de igual forma, el aumento en la complejidad neuronal conlleva a un aumento en la complejidad cognitiva y comportamental; así, el neurodesarrollo se basa en una interacción entre por una parte la maduración cerebral y por la otra la estimulación ambiental. Es decir, la influencia del medio es crucial para la expresión de la maduración del SNC.

A partir de este marco, pasamos a nuestra propuesta: Analizar un comportamiento para ver la emergencia de nuevas habilidades para después hacer inferencias acerca de la maduración neural subyacente en niños de 2 a 5 años de edad, y en su caso detectar de manera oportuna alteraciones específicas en el desarrollo cognitivo y comportamental. Los comportamientos que se toman en cuenta son aquellos que son pertinentes para marcar cambios en el desarrollo a estas edades. Nuestra propuesta es que la utilización de medidas específicas en comparación con medidas globales (Ej.: cocientes de desarrollo) facilita la evaluación y diagnóstico de trastornos ligados al neurodesarrollo y con ello los programas de atención pueden desarrollarse de manera más precisa. Dado lo anterior, proponemos que como en cualquier evaluación neuropsicológica, se

atiendan aquellas funciones que se saben reflejan la integridad del sistema nervioso central pero de manera específica atendemos aquellas cuyos cambios sean observables a estas edades. Así, proponemos, la evaluación de funciones receptoras, funciones expresivas, funciones de procesamiento, funciones ejecutivas y teoría de la mente, en cada una de las cuales, están incluidas diversas áreas neuropsicológicas que se sabe que ante una alteración en el sistema nervioso central éstas resultarán modificadas y las alteraciones podrán ser observables a estas edades.

Dentro de las funciones receptoras se evalúa la percepción táctil, visual y auditiva así como el lenguaje receptor. Las funciones expresivas son atendidas a través de la evaluación de la motricidad fina y gruesa, las habilidades constructivas y gráficas, así como el lenguaje expresivo. Se incluye además la memoria tanto en su fase de codificación como de recuerdo diferido, el pensamiento y razonamiento, las habilidades visoespaciales y la atención. Dentro de las funciones ejecutivas se atiende la inhibición, planeación, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y el autocontrol. Se incluye un apartado para evaluar la teoría de la mente y otro para evaluar los precursores de la lectura, la escritura y la aritmética.

Nuestra propuesta es discutida a la luz de las propuestas teóricas más actuales y se brindan ejemplos para su mejor comprensión.

Conferencia Magistral 5

CONGLOMERADOS DE CLASES LATENTES DE LA EMPATÍA EN EXCOMBATIENTES DEL CONFLICTO COLOMBIANO Y LA SENSIBILIDAD AL CASTIGO Y A LA RECOMPENSA

David A. Pineda

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

Las neurociencias sociales configuran un nuevo campo de investigación que intenta establecer la relación entre algunos circuitos cerebrales y aquellas conductas que se despliegan durante la interacción social de los seres humanos. El objetivo principal del área sería buscar la forma en que los cerebros humanos se representan y mantienen las relaciones sociales, mediante activaciones emocionales y la construcción de creencias cognitivas.

La empatía es uno de los conceptos básicos en neurociencias sociales, que se refiere a la capacidad de los circuitos cerebrales para generar la movilización de emociones y las representaciones cognitivas, que permiten colocarse en la situación emocional del otro.

La empatía tendría dos componentes: uno cognitivo (representar las emociones del otro), y otro emocional (sentir lo que el otro está sintiendo).

Los instrumentos para medir la empatía están diseñados para cubrir estos dos aspectos del constructo. El índice de reactividad interpersonal (IRI, sigla del inglés Interpersonal Reactivity Index) es un cuestionario que supone la evaluación de los dos componentes de la empatía. Hay una versión en español del IRI que tiene una consistencia interna aceptable (0,63 a 0,73) y que muestra una estructura de 4

dimensiones, de acuerdo con el análisis de factores: escala de fantasía (EF), escala de toma de perspectiva (ETP), escala de preocupación empática (EPE), y escala de estrés personal (EEP).

La conducta adaptativa supone la capacidad de ajustar y regular el comportamiento de acuerdo con la realimentación positiva (refuerzo) o negativa (castigo), que proporciona el ambiente social. La escala de autoinforme de sensibilidad al castigo y a la recompensa (SPSRQ, sigla del inglés *Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire*), permite evaluar las diferencias individuales sobre la inhibición de la conducta frente a claves de castigo y el despliegue de conducta frente a claves de reforzamiento.

El análisis de clases latentes es un enfoque estadístico novedoso que permite contrastar modelos que se derivan de relaciones no observables de forma directa (latentes) entre variables. Las clasificaciones obtenidas derivan directamente de la respuesta a los ítems de las escalas o tareas, pero las relaciones son modeladas de correlaciones latentes, construidas estadísticamente por probabilidades de homogeneidad o aproximación, mediante métodos bayesianos de ajuste de máxima verosimilitud.

Lo que se describirá en la conferencia son los conglomerados de clases latentes derivados del IRI-versión en español aplicado a 594 excombatientes irregulares del conflicto colombiano. Se analizan los perfiles de cada uno de los conglomerados con relación a las 4 dimensiones de la empatía. Además se compara cada uno de esos conglomerados en relación con las puntuaciones en la escala SPSRQ, que se supone evalúa la inhibición y la activación

de la conducta frente al castigo y la recompensa. Con esto se intenta dar algunas explicaciones relacionadas con el despliegue o inhibición de la conducta violenta, estructurada como principal elemento cohesionador de la actividad de confrontación, dirigida a la eliminación del otro.

Conferencia Magistral 6

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Facundo Manes

Instituto de Neurociencias de la Fundación Favoloro. Buenos Aires, Argentina.

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta los lóbulos frontales, temporales o ambos. Los diferentes subtipos de DFT subyacen sobre diferentes patrones histopatológicos de acumulación proteica, presentando inclusiones positivas para la proteína tau, TDP-43, o FUS (“fused in sarcoma”), entre otros. Los factores genéticos serían importantes en casi todos los casos pero con un patrón de influencia poligénica en la mayoría. Aproximadamente el 40 % de los pacientes tendrían una historia familiar positiva para demencia (incluyendo otras causas de demencia además de la DFT) y el patrón autosómico dominante solo representaría el 10 % de los casos. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica la proteína tau, la progranulina, la CHMP2B y la “Valosin-containing protein”. Es la segunda causa de demencia en la población menor de 65 años, aunque puede presentarse también en personas mayores. Dentro de la DFT se incluyen dos variantes: la conductual y la temporal. La primera se manifiesta

principalmente por cambios en la personalidad y alteraciones en la conducta social. Dentro de la variante temporal se agrupan la Afasia Primaria Progresiva No Fluente, la Demencia Semántica y la Variante Logopénica Progresiva recién descrita. Los pacientes con afasia primaria progresiva se caracterizan por la presencia de déficits lingüísticos desde los estadios iniciales, con alteraciones conductuales más leves, en general, que las exhibidas por los pacientes con la variante frontal. En el 2011 el International bvFTD Criteria Consortium (FTDC) ha publicado nuevos criterios de la variante frontal (1) y de la variante temporal de la DFT (2).

El proceso de validación de la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvDFT) consistió en revisar retrospectivamente las historias clínicas de pacientes con diagnóstico patológico de degeneración frontotemporal lobar y comparar la sensibilidad de los criterios propuestos y del criterio anterior. En base a la literatura y a la experiencia clínica se observó que los criterios anteriores eran muy flexibles e inespecíficos y ninguno de estos se refería a la atrofia. En los nuevos criterios se propone una jerarquía diagnóstica para la bvDFT: posible, probable y definitiva.

Possible bvDFT requiere tres de las siguientes características clínicas: desinhibición, apatía o inercia, falta de empatía, conductas perseverativas o compulsivas, hiperoralidad y un perfil neuropsicológico del tipo disejecutivo.

Probable bvDFT requiere cumplir criterios de posible bvDFT y además un impacto funcional progresivo en la vida diaria y atrofia característica en la neuroimagen (a) Atrofia desproporcionada en las regiones frontales mediales y/o orbitales/insular con

o sin atrofia de las regiones temporales anteriores o b) Hipometabolismo o hipoperfusión predominantemente frontal o frontotemporal evidente en PET o SPECT).

El *diagnóstico definitivo de la bvDFT* requiere de una confirmación patológica o de la presencia de una mutación genética. Los beneficios de los nuevos criterios son los siguientes: menor cantidad de criterios diagnósticos, no más distinciones entre síntomas principales y de soporte, definiciones operacionalizadas más claras, incorporación de los nuevos hallazgos en genética y neuroimágenes, jerarquía diagnóstica (posible/probable/definitiva). Los nuevos criterios mostraron una mayor sensibilidad para detectar posible y probable bvFTD que los criterios previos en pacientes con confirmación patológica.

Variante Frontal: Rascovsky et al 2007⁽⁹⁾.

Posible	3 de 6 síntomas conductuales/cognitivos
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desinhibición conductual temprana (2-3 años). 2. Apatía o inercia temprana (2-3 años). 3. Pérdida de empatía o consideración (2-3 años). 4. Conducta perseverativa, estereotipada, compulsiva o con rituales. 5. Cambios en la alimentación o hiperoralidad. 6. Perfil Neuropsicológico: déficits ejecutivos con relativa preservación de la memoria y las habilidades visoespaciales.
Probable	Criterios de posible + 1 de los siguientes
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atrofia frontal con o sin atrofia temporal anterior en RMN o TAC. 2. Hipoperfusión frontal o hipometabolismo en SPECT o PET.
Definitiva	POSIBLE o PROBABLE + 1 de los siguientes
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de una mutación conocida. (MAPT / PGRN / CHMP2B / VCP) 2. Evidencia histopatológica de DFT en biopsia o en estudio post-mortem (tautopatía, TDP-43).

En el trabajo publicado en *Neurology* en el 2011 (2) se presentó una clasificación de la afasia primaria progresiva (APP) para mejorar la uniformidad de los casos reportados y la reproducibilidad de los trabajos de investigación. Los criterios para las tres variantes de la APP (no fluente/agramática, semántica, logopénica) fueron desarrollados por un grupo de

investigadores internacionales a partir de 3 encuentros en diferentes lugares (la primera vez en Buenos Aires). Este trabajo sugiere que una vez que los pacientes sean diagnosticados con APP, el paso siguiente consiste en dividirlos en las tres variantes en base en las características clínicas de cada subtipo. Además esta clasificación luego puede ser especificada teniendo el soporte de las neuroimágenes ya que cada variante tiene en general un patrón de atrofia específico o de datos genéticos o histopatológicos.

Las principales características clínicas de las variantes de la APP son:

No fluente/agramática:

- Errores gramaticales y simplificación en la producción del lenguaje
- Habla no fluente y laboriosa (apraxia del habla)
- Comprensión alterada de sentencias sintácticamente complejas
- Comprensión de palabra aislada relativamente conservada
- Conocimientos de objetos conservados
- Errores fonológicos (sustituciones, agregados)
- Déficits en la denominación, particularmente de verbos de acción.

Neuroimagen:

- Predominante atrofia fronto-insular posterior izquierda

Semántica:

- Habla fluente
- Déficits en la denominación, particularmente en ítems de baja familiaridad o frecuencia.
- Déficits en la comprensión de palabras únicas

- Déficits en el reconocimiento de objetos (particularmente en objetos de baja familiaridad o frecuencia)
- Producciones correctas gramaticalmente
- Comprensión de palabra aislada alterada
- Repetición conservada
- Dislexia superficial

Neuroimagen:

- Predominante atrofia temporal anterior.

Logopénica:

- Habla fluente, lenta
- Déficits en la recuperación de palabras únicas en el lenguaje espontáneo y en la denominación
- Anomias evidenciadas por latencias (Errores fonológicos).
- Repetición alterada para sentencias y frases
- Producciones gramaticalmente correctas pero simples
- Comprensión de palabra aislada y del conocimiento de objetos relativamente conservada

Neuroimagen:

- Predominante atrofia posterior izquierda perisilviana o parietal.

*Conferencia Magistral 7***EFFECTOS FENOTÍPICOS DE
NEURODEGENERACIÓN NO
AMILOIDOGÉNICA EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
FAMILIAR POR MUTACIONES EN
PRESENILINA-1**

Diego Sepúlveda-Falla

Instituto de Neuropatología, Universidad de
Hamburgo. Hamburgo, Alemania.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común y la forma más común de demencia, se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y deterioro cognitivo, y actualmente se calcula que más de 35 millones de personas se ven afectadas (Querfurth, & LaFerla, 2010). La edad es el factor de riesgo más importante, con incidencia y prevalencia se duplica cada cinco años a partir de 65 años de edad en adelante (van der Flier, Pijnenburg, Fox, & Scheltens, 2011). La demencia tipo Alzheimer se caracteriza clínicamente por pérdida de la memoria; sin embargo, el diagnóstico definitivo de la EA requiere de diagnóstico neuropatológico. Actualmente están en estudio biomarcadores imaginológicos y bioquímicos para facilitar un diagnóstico temprano (McKhann et al., 2011). Desde el punto de vista neuropatológico la EA se caracteriza por atrofia cerebral, placas amiloides y ovillos neurofibrilares (ONF). Las placas seniles resultan de la agregación de péptido beta amiloide (A β) el cual es producto del corte sucesivo de la proteína precursora amiloide (APP) por parte de la enzima Beta secretasa (BACE) y del complejo preoteínico gamma-secretasa. Entre más largo sea el péptido A β mayor potencial tiene para la oligomerización, agregación y

toxicidad (Shepherd, McCann, & Halliday, 2009.). Por su parte, la hiperfosforilación de la proteína tau (pTau) induce su agregación en ONF, también presentes en otras enfermedades neurodegenerativas. Varias formas de estrés celular y envejecimiento la edad pueden acelerar la agregación de A β y pTau (David et al., 2010). Se ha propuesto que disfunción sináptica o mitocondrial, junto con alteración en cascadas metabólicas tales como la de la insulina, se ven afectados en la EA y podría preceder a la formación placas seniles (Querfurth, & LaFerla, 2010).

Desde el punto de vista genético, existen dos variantes principales de EA, la EA familiar (EAF), de herencia autosómica dominante y aparición temprana (menos de 60 años de edad), y EA esporádica (EAE), sin patrón de herencia discernible y caracterizada por aparición tardía de la enfermedad (después de 60 años de edad) (Bertram, Lill, & Tanzi, 2010). Sin embargo, varios genes de riesgo genético han sido identificados para la EAE; el más importante es la presencia del alelo ApoE e4, cuyos portadores tienen de tres a diez veces más riesgo de desarrollar EA. Con respecto a EAF, menos del 1% de la EA es causada por mutaciones autosómicas dominantes en tres genes, APP, presenilina 1 y presenilina-2 (PS1, PS2) (van der Flier et al., 2011). Vale resaltar que PS1 o PS2 pueden constituir el núcleo catalítico del complejo gamma-secretasa (Bergmans, & de Strooper, 2010). Casi el 90% de los casos de EAF son causados por mutaciones en PS1 (PS1-EAF) mostrando amplia variabilidad fenotípica incluyendo mioclonías, convulsiones, síntomas extrapiramidales, trastornos de conducta, paraparesia espástica, afasias y ataxia cerebelosa. Aparte del daño común

observado en la EA, los casos de PS1-EAF pueden presentar cuerpos de Lewy, cuerpos de Pick, daño cerebeloso, esclerosis hipocampal y degeneración del tracto corticoespinal (Larner, & Doran, 2006; Menendez, 2004). La variabilidad clínica y fisiopatología representa un reto para la investigación en el EAF porque es difícil saber hasta qué punto un hallazgo no es idiosincrático y representa una clave en la fisiopatología de la enfermedad.

En el noroeste colombiano se encuentra el grupo familiar más numeroso del mundo portador de una mutación para EAF, la E280A en PS1, actualmente conformado por más de 5000 individuos. La mayoría de los casos de PS1 E280A tienen un inicio de la enfermedad entre los 45 y 50 años de edad, sin embargo algunos casos la inician a los 30 o a los 65 años de edad, indicando un rango de 30 años en la edad de inicio (Acosta-Baena et al., 2011). Clínicamente, los pacientes de E280A EAF presentan las mismas variaciones fenotípicas descritas en el espectro de mutaciones de PS1 (Lopera et al., 1997). A partir de pruebas cognitivas se ha determinado que la memoria está afectada varios años antes del inicio de la demencia o de déficit cognitivo leve (Acosta-Baena et al.; Ardila et al., 2000). Adicionalmente los portadores asintomáticos de PS1 E280A muestran hiperactivación en el hipocampo anterior derecho en la la fMRI cuando codifican nuevas asociaciones (Quiroz et al., 2010). Desde el punto de vista neuropatológico la E280A EAF se caracteriza por mayor severidad incluyendo mayor número de depósitos de A β en general y de A β 42 en corteza cerebral, hipocampo, cerebelo, mesencéfalo y los ganglios basales (Lemere et al., 1996).

En los últimos años nos hemos dedicado a caracterizar el perfil de neurodegeneración de la E280A EAF comparada con la EAE. Inicialmente identificamos las diferencias esperadas en la extensión y severidad de los depósitos de A β asociados con mayores niveles de A β 40 y A β 42. Adicionalmente, evaluamos la distribución de la agregación de pTau, encontrando que E280A EAF presenta menor cantidad de ONF pero mayor cantidad de neuritas distróficas, incluso identificamos algunas neuritas distróficas asociadas a placas amiloides en el cerebelo. Éste último hallazgo es exclusivo de E280A EAF puesto que así los pacientes de EAE presenten daño cerebeloso no presentan pTau, lo que habla de un proceso neurodegenerativo diferente que podría estar asociado a la ataxia cerebelosa también presente en pacientes de E280A EAF (Sepulveda-Falla et al., 2011). Este estudio se continuó con dos aproximaciones diferentes. En la primera identificamos que efectivamente los perfiles de agregación de A β y pTau en 5 áreas cerebrales son diferentes en E280A EAF comparados con EAE. Básicamente, en E280A EAF la agregación de A β y pTau es más severa y está más uniformemente distribuida en las áreas estudiadas. Al estudio bioquímico encontramos diferencias en el patrón de fosforilación de pTau y en la activación de las enzimas responsables de ésta. Con mayor activación de GSK3beta en EAE y mayor activación de ERK1/2 en E280A EAF. Esto sugiere un efecto diferencial de la mutación en PS1 en la hiperfosforilación de Tau (Barrera-Ocampo, Trujillo-Rodriguez, Lopera, Glatzel, & Sepulveda-Falla, 2012).

En la segunda aproximación exploramos la correlación entre la ataxia cerebelosa y PS1 E280A. Encontramos que los

portadores de PS1 E280A presentan disfunción cerebelosa antes de la aparición de demencia y mayor prevalencia de signos cerebelosos durante ésta. Adicionalmente presentan mayor pérdida de células de Purkinje y mitocondrias anormales. Estos hallazgos están asociados con transporte anormal de las mitocondrias a la sinapsis y reducción severa de la expresión de canales de calcio. Dado que anteriormente se ha reportado un rol para la PS1 en el metabolismo del calcio independiente de su papel en el procesamiento de proteínas como gamma-secretasa, es probable que la ataxia en los pacientes de PS1 E280A se deba a una patología específica en células de Purkinje como consecuencia de la regulación anómala del Calcio (Sepulveda-Falla et al., en preparación). Esto último puede estar asociado con otro de nuestros hallazgos con respecto a diferencias en la respuesta a proteínas mal plegadas y estrés de retículo endoplasmático (ERE) entre ambas formas de EA. Los pacientes de E280A EAF presentan activación de cascadas de ERE tardío que pueden estar asociadas a procesos de autofagia y apoptosis (Sepulveda-Falla et al., 2010). Finalmente hemos encontrado recientemente una regulación a la baja en BACE en cerebros de E280A EAF comparados con EAE (Pera et al., en revisión), lo que podría estar asociado con algunos experimentos realizados sobre el efecto de la mutación en la expresión de proteína priónica y la asociación de esta con BACE.

Todos nuestros hallazgos en E280A EAF apuntan a procesos de neurodegeneración paralelos al generado por la agregación de A β . Desde un punto de vista fisiopatológico, la relación entre el fenotipo clínico cerebelar y la degeneración de células de Purkinje es

similar a la encontrada entre el fenotipo epiléptico y la esclerosis hipocampal por pérdida de células piramidales (Velez-Pardo, 2004). Vale la pena señalar que ambos tipos celulares son altamente dependientes de una acertada regulación del Calcio. Probablemente otras variaciones fenotípicas en E280A EAF se puedan asociar de la misma manera a procesos de neurodegeneración específicos.

La hipótesis más aceptada de la etiopatogénesis de la EA indica que la neurodegeneración es resultado de los efectos tóxicos de A β . Por lo tanto, su producción es el mecanismo más investigado hasta el momento (Selkoe, 2011). Recientemente se han caracterizado tres variantes neuropatológicas en la EAE que se asocian con la severidad del cuadro cognitivo (Murray et al., 2011). Esto indica que en la EA hay otros mecanismos celulares que modifican la agregación de A β y pTau. Teniendo en cuenta esto, la aclaración de los mecanismos alternativos de neurodegeneración en E280A EAF puede ser relevante para un mejor entendimiento de la neurodegeneración en la EA en general.

Referencias

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gomez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., et al. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurology* 10(3), 213-220.
- 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.
- Barrera-Ocampo, A., Trujillo-Rodriguez, D., Lopera, F., Glatzel, M., & Sepulveda-Falla, D. (2012). Differential profile of Tau pathology and Tau kinases activation in PS1 E280A familial Alzheimer's disease. 32nd Blankenese Conference, Blankenese, Deutschland.
- Bergmans, B. A., & de Strooper, B. (2010). Gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies. *Lancet Neurology*, 9(2), 215-226.
- Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, 68(2), 270-281.
- David, D. C., Ollikainen, N., Trinidad, J. C., Cary, M. P., Burlingame, A. L., & Kenyon, C. (2010). Widespread protein aggregation as an inherent part of aging in *C. elegans*. *PLoS Biology*, 8(8), e1000450.
- Larner, A. J., & Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *Journal of Neurology*, 253(2), 139-158.
- Lemere, C. A., Lopera, F., Kosik, K. S., Lendon, C. L., Ossa, J., Saido, T. C., et al. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine*, 2(10), 1146-1150.
- Lopera, F., Ardilla, A., Martinez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., et al. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA*, 277(10):793-799.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dementia*, 7(3), 263-269.
- Menendez, M. (2004). Pathological and clinical heterogeneity of presenilin 1 gene mutations. *Journal of Alzheimers Disorders*, 6(5), 475-482.
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurology*, 10(9), 785-796.
- Pera, M., Alcolea, D., Sánchez-Valle, R., Guardia-Laguarta, C., Badiola, N., Suárez-Calvet, M., et al. (en revisión). Distinct pattern of APP processing in the CNS in autosomal-dominant Alzheimer disease. *Neurology*.
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4):329-344.
- Quiroz, Y. T., Budson, A. E., Celone, K., Ruiz, A., Newmark, R., Castrillon, G., et al. (2010). Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 68(6), 865-875.
- Selkoe, D. J. (2011). *Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics*. *Nature Medicine*, 17(9), 1060-1065.
- Sepulveda-Falla, D., Barrera-Ocampo, A., Hagel, C., Korwitz, A., Vinueza-Veloz,

M., Zhou, K., et al. (en preparación). Cerebellar ataxia is associated with altered calcium homeostasis and mitochondrial transport independent of cerebellar beta-amyloid deposition in PS1 E280A patients.

Sepulveda-Falla, D., Castro-Gomez, M., Villegas, A., Garcia-Ospina, G., Glatzel, M., & Lopera, F. (2010). Endoplasmic reticulum stress in Presenilin-1 E280A familial Alzheimer's disease patients. 40th Annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego CA, USA.

Sepulveda-Falla, D., Matschke, J., Bernreuther, C., Hagel, C., Puig, B., Villegas, A., et al. (2011). Deposition of hyperphosphorylated Tau in cerebellum of PS1 E280A Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*, 21(4), 452-463.

Shepherd, C., McCann, H., & Halliday, G. M. (2009). Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 37-52.

van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & Scheltens, P. (2011). Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. *Lancet Neurology*, 10(3), 280-288.

Velez-Pardo, C., Arellano, J. I., Cardona-Gomez, P., Jimenez, D. R., Lopera, F., de Felipe, J. (2004). CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*, 45(7), 751-756.

Conferencia Magistral 8

DESARROLLO DEL LENGUAJE A TRAVÉS DE LA VIDA: UNA PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA

Mónica Rosselli

Departamento de Psicología, Florida Atlantic University. Davie, Florida, EEUU.

El lenguaje humano es un sistema de comunicación de doble articulación que permite posibilidades ilimitadas de combinaciones. El lenguaje representa dos sistemas lingüísticos diferentes con una organización cerebral bien definida en el hemisferio izquierdo. El primer sistema relacionado con el análisis semántico y lexical estaría sustentado por el lóbulo temporal (área de Wernicke) y el segundo relacionado con la morfosintaxis tendría una ubicación en el lóbulo frontal (área de Broca) (Ardila, 2011). Esta organización cerebral del lenguaje que se observa en el adulto medio, cambia con la edad y no es exactamente igual en los niños ni en los adultos mayores.

El objetivo de esta presentación es analizar el desarrollo del lenguaje y sus correspondientes cambios cerebrales desde el nacimiento hasta la senectud. Se utiliza una perspectiva del desarrollo para comprender los cambios expresivos y comprensivos del lenguaje a través de la vida. Se combina la investigación con métodos de neuroimagen y aquella con resultados neuropsicológicos para relacionar los cambios observables en el desarrollo del lenguaje con las correspondientes modificaciones cerebrales asociadas a la edad. Se menciona además

el efecto de otras variables demográficas y ambientales que puede contribuir en asociación con la edad al desarrollo del lenguaje.

Los recién nacidos responden a los estímulos auditivos en el intervalo de frecuencias del lenguaje humano, mostrando preferencia por los sonidos verbales. Esta orientación a los sonidos verbales, permite de los 2 a los 8 meses, el desarrollo del "diálogo" madre / padre-hijo. Utilizando el paradigma de habituación, se ha observado que los seres humanos con edades comprendidas entre los 22 y los 140 días pueden detectar cambios en las sílabas vocal-consonante (CV), que son detectadas mejor en el oído derecho (hemisferio izquierdo) que en el oído izquierdo (hemisferio derecho) lo que sugiere una superioridad verbal del hemisferio izquierdo sobre el hemisferio derecho desde el nacimiento (Hiscock & Kinsbourne, 1995).

Dehaene-Lambertz et al. (2002) utilizaron técnicas de neuroimagen para demostrar que los niños de apenas 3 meses activan áreas restringidas perisilvianas del hemisferio cerebral izquierdo cuando escuchan la lengua materna. Estas áreas del cerebro son similares a las implicadas en el lenguaje en el cerebro adulto. Los autores sugieren que la corteza cerebral del bebé ya está estructurada en varias regiones funcionales. Al igual que en los adultos, al escuchar el discurso se activa una gran porción del lóbulo temporal, con un predominio del hemisferio izquierdo. Otros autores, utilizando la literatura electrofisiológica, han cuestionado esta posición teórica de la organización cerebral innata del lenguaje y han postulado un proceso de desarrollo más dinámico, argumentando que, aunque los componen-

tes de los potenciales relacionados con eventos (ERP), a los estímulos auditivos muestran lateralización izquierda a edades tempranas (3 meses a 3 años), una distribución simétrica cerebral se observa más tarde, desde los 6 a los 12 años (Dick et al., 2008). Por lo tanto, según estos autores, la lateralización temprana del lenguaje debe ser entendida en el contexto de los cambios de activación cerebral observados a lo largo de la vida.

La influencia de las experiencias ambientales en la organización cerebral del lenguaje es evidente en el fenómeno conocido como "reorganización perceptual" (perceptual narrowing). Mientras que los bebés nacen con una capacidad de reconocimiento universal de los fonemas (nativos y no nativos), al final del primer año se observa un descenso en el reconocimiento de fonemas no nativos (a los que no están expuestos). Dos teorías han dado explicaciones a este fenómeno perceptual. En primer lugar las teorías regresivas del desarrollo neural (Low & Cheng, 2006) explican este fenómeno por la eliminación selectiva de algunas conexiones (poda sináptica). Otros autores, sin embargo, proponen que el estrechamiento perceptual que se observa a nivel funcional es probablemente debido a la formación de nuevas conexiones (Lewkowicz & Ghazanfar, 2011).

El lenguaje continúa su desarrollo acelerado durante el segundo año de vida. Es así como, entre los 12 y los 18 meses, el niño produce las primeras palabras reconocibles y se observa un aumento en la comprensión de palabras. A esta edad existe una disociación clara entre la expresión y la comprensión del lenguaje con una superioridad significativa de la comprensión (Fenson et al., 2000).

Observándose variabilidad entre los grupos (Jackson-Maldonado, 1992). Entre los 18 y los 30 meses hay un aumento en el tamaño del vocabulario y en la comprensión de palabras fuera de contexto, las palabras se combinan para crear frases y el lenguaje se utiliza para solicitar información.

La gran velocidad en el desarrollo del lenguaje que se observa hacia los 2 años de edad se ha relacionado con cambios en la estructura de la neurona (crecimiento axonal e incremento en el número de dendritas) con aumento en el proceso de conectividad y mielinización en el cerebro en general permitiendo a esta edad una conducción nerviosa más rápida y eficiente (Matute et al., en proceso). El recién nacido cuenta con apenas unas pocas conexiones neuronales que con la edad se hacen no solo más numerosas sino que forman circuitos mucho más complejos (Courchesne y Pierce, 2005). Se ha encontrado además que el pico máximo de mielinización de las áreas de Broca y Wernicke ocurre hacia los 18 meses (Su et al., 2008).

Entre los 2 y los 5 años de edad se aprenden las reglas morfosintácticas en oraciones simples y se observa un inicio en el uso de oraciones complejas. También hay un aumento en la longitud de la frase de 2.0 a 4.5 o más palabras en promedio (Dick et al., 2008). A esta edad el lenguaje comienza a utilizarse para referirse a acontecimientos pasados y futuros, así como para imaginar y jugar. El lenguaje a esta edad es el enlace con el desarrollo de otras habilidades no lingüísticas como serían la atención, la memoria, las habilidades sociales, etc. Los estudios de neuroimagen han mostrado que esta edad se caracteriza por un aumento de la conectividad entre el lóbulo temporal (áreas

del lenguaje) y el lóbulo frontal, y entre las áreas del lenguaje del lóbulo temporal y el hipocampo (Toga et al., 2006). El hipocampo madura en paralelo con los lóbulos frontales, y su influencia es clara en el desarrollo cognoscitivo, incluyendo al lenguaje.

Después de los 5 años y hasta la pubertad surgen estrategias para generar e integrar información, así como la utilización de frases poco comunes (la sofisticación del lenguaje). (Rosselli, Matute, & Ardila, 2010). Las técnicas de neuroimagen funcional y estructural han demostrado que uno de los cambios madurativos más importantes que se producen en la corteza cerebral después de 5 años de edad es la disminución del volumen global de la sustancia gris, con el continuo aumento en el volumen de sustancia blanca (Lenroot & Giedd, 2006).

Lenroot y Giedd analizaron mediante resonancia magnética los cambios cerebrales que ocurren entre la niñez y la adultez temprana. Los resultados muestran el desarrollo continuo del cerebro entre la niñez y la adolescencia y entre la adolescencia y la edad adulta con un cambio dramático en el lóbulo frontal después de la adolescencia. Se han descrito además cambios específicos de activación cortical (incrementos y decrementos) asociados al desarrollo del lenguaje (Brown, 2005).

De la misma manera que la producción y comprensión del lenguaje pueden reflejar el desarrollo del cerebro en las primeras etapas de la vida, las habilidades del lenguaje pueden continuar reflejando cambios madurativos a través de la edad adulta y de la senectud. A pesar de que las habilidades lingüísticas son menos sensibles a la edad, cuando se comparan con el efecto de esta sobre las habilidades

no verbales, de todas maneras se observan transformaciones. Hay, por ejemplo un incremento del "fenómeno de la punta de la lengua" al querer decir una palabra, lo que refleja cierta anomia. También Ardila (2007) reporta disminución en el vocabulario con la edad avanzada. No todos los autores, sin embargo, encuentran un deterioro en el recobro de palabras asociado con la edad. La inconsistencia en los resultados puede reflejar diferencias metodológicas y variaciones individuales.

La prueba de denominación de Boston es una de las pruebas más utilizadas en la evaluación de las habilidades lingüísticas en los adultos. Estudios longitudinales recientes muestra decrementos en los puntajes de esta prueba, que se aceleran con la edad (Zec et al., 2007). Los cambios en las habilidades lingüísticas de los adultos mayores se han correlacionado con cambios en la activación de áreas cerebrales. Así, por ejemplo, al compararlos con adultos jóvenes, se ha encontrado una activación mayor en el hemisferio derecho durante el desempeño de tareas del lenguaje. Estos hallazgos sugieren modificaciones en la organización cerebral del lenguaje que quizá implican cambios en su lateralización (Wingfield & Grossman, 2006; Obler et al., 2010).

Una cantidad considerable de investigaciones recientes apuntan a que los sistemas cerebrales y cognitivos en el envejecimiento son más dinámicos y plásticos de lo que se pensaba anteriormente. Específicamente, los estudios que utilizan las técnicas de neuroimagen sugieren que el cerebro del adulto mayor responde a los cambios anatómicos y fisiológicos que lo caracterizan mediante una reorganización continua de sus funciones con el objetivo de

apoyar a un sistema cognitivo deficiente. Esta reorganización se observa en estudios de neuroimagen funcional como cambios en la distribución espacial de los patrones de actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas (Jurado & Rosselli, 2012).

En resumen la edad es una variable fundamental en el desarrollo del lenguaje a lo largo de la vida y se correlaciona con cambios de organización y activación cerebral. Existen, sin embargo, otras variables que contribuyen a la variabilidad en el desarrollo del lenguaje, tales como el sexo, la estimulación ambiental, y el nivel socioeconómico (Ardila & Rosselli, 1996; Hoff, 2009). Además recientemente se le ha dado importancia a la experiencia lingüística. Hablar más de una lengua puede afectar la rapidez y velocidad con que se desarrolle el lenguaje. La creación de modelos neuropsicológicos válidos del desarrollo cerebral y del lenguaje requiere de la inclusión de numerosas variables asociadas a la edad, del uso de diseños longitudinales y de la implementación de modelos estadísticos de ecuaciones estructurales.

Referencias

- Ardila, A. (2011). There are two different language systems in the brain. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 1, 23-36.
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 1003-1011
- Ardila, A., & Rosselli, M. (1996). Spontaneous language production: Age and educational effects. *International Journal of Neuroscience*, 87, 71-78.
- Brown, T., Lugar, H. M., Coalson, R. S., Miezen, F. M., Petersen, S. E., &

- Schlaggar, B. L. (2005). Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. *Cerebral Cortex*, 15(3), 275-290.
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 225-230.
- Hiscock, M., & Kinsbourne, M. (1995). Phylogeny and ontogeny of cerebral lateralization. En R. J. Davidson, & K. Hugdahl (Eds.), *Brain asymmetry*, (pp. 535-578). Cambridge, MA: MIT Press.
- Hoff, E. (2009). Language development at an early age: Learning mechanisms and outcomes from birth to five years. En R. E. Tremblay, R. G. Barr, R de V. Peters, & M. Boivin (Eds.), *Encyclopedia on early childhood development*, (pp.1-5). Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, 298(5600), 2013-2015.
- Dick, F., Leech, R., & Richardson, F (2008). The neuropsychology of language development. En J. Reed, J. & J.W. Warner-Rogers (Eds). *Child Neuropsychology: Concepts, Theory and Practice*, (pp 285-315). Chichester, United Kingdom: Wiley-Blackwell.
- Fenson, L., Bates, E., Dale, P., Goodman, J., Reznick, J. S., & Thal, D. (2000). Measuring variability in early child language: Don't shoot the messenger. Comment on Feldman et al. *Child Development*, 71(2): 323-328.
- Jackson-Maldonado, D. (1992). El lenguaje en el segundo año de vida: Diferencias individuales. *Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje*, 1, 33-49.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2012) Reorganización de las funciones cerebrales en el envejecimiento normal. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 37-58.
- Lenroot, R., & Giedd, J. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 30, 718-729.
- Low, L. K., & Cheng, H. J. (2006). Axon pruning: An essential step underlying the developmental plasticity of neuronal connections. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361, 1531–1544.
- Lewkowicz, D. J., & Ghazanfar, A. A. (2011). Paradoxical psychological functioning in early childhood development. En N. Kapur (Ed.), *The paradoxical brain*, (pp. 110-129). Cambridge University Press.
- Matute, E., Beltrán, B., Ardila, A., & Rosselli, M. (En preparación). Typical development of language in pre-school children.
- Obler, L. K, Rykhlevskaia, E., Schnyer, D., Clark-Cotton, M. R., Spiro III, A., Hyun, J. M., King, D. S., Goral, M., & Albert, M. L. (2010). Bilateral brain regions associated with naming in older adults. *Brain & Language*, 113, 113–123.

- Rosselli, M., Matute, E., & Ardila, A. (2010). *Neuropsicología del desarrollo infantil*. México: Editorial Manual Moderno.
- Su, P., Kuan, C., Kaga, K., Sano, M., & Mima, K. (2008). Myelination progression in language-correlated regions in brain of normal children determined by quantitative MRI assessment. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 72, 1751-1763.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., & Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends in Neurosciences*, 29(3), 148-159.
- Wingfield, A., & Grossman, M. (2006). Language and the aging brain: Patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *Journal of Neurophysiology*, 96, 2830-2839.
- Zec, R. F., Burkett, N. R., Markwell, S. J., & Larsen, D. L. (2007). A cross-sectional study of the effects of age, education, and gender on the Boston Naming Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 587-616.

Conferencia Magistral 9

**EL CUERPO EN EL CONTEXTO
SOCIAL: LA COGNICIÓN
CORPOREIZADA
Y SU RELEVANCIA EN LA
NEUROPSIQUIATRÍA**

Agustín Ibáñez

Laboratorio de Psicología Experimental y
Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurología
Cognitiva (INECO), Universidad Favarolo.
Buenos Aires, Argentina

La importancia de las situaciones sociales es comúnmente dependiente del contexto. Los enfoques teóricos de la cognición situada y la llamada *embodied cognition* (cognición corporeizada) proponen que el conocimiento es inseparable de la acción. Los procesos cognitivos y afectivos se encuentra intrínsecamente vinculados a la actividad situada en contextos sociales y culturales. En breve, los procesos mentales (desde la percepción hasta el comportamiento social) serían esencialmente dependientes del contexto, y la mente no podría considerarse un fenómeno abstracto, descontextualizado y universal. Los enfoques situados de la cognición social tienen importantes implicaciones prácticas. Esta conferencia destaca el impacto de dichos enfoques en programas de investigación de neurociencias y neuropsiquiatría. Varios trastornos neuropsiquiátricos se presentan con problemas de conducta, a pesar de tener un rendimiento normal en las pruebas neuropsicológicas (lo que ha sido conocido con el nombre de "misterio del lóbulo frontal de Mesulam"). El desajuste entre el deterioro de la cognición en la vida cotidiana y el rendimiento adecuado en pruebas neuropsicológicas puede explicarse en parte por el tratamiento abstracto de las tareas de evaluación estándar, que facilitan que los pacientes obtengan mejores resultados. Nuestro laboratorio ha desarrollado modelos teóricos y pruebas experimentales de cognición social más ecológicas y dependientes del contexto, que han mostrado sensibilidad en varios trastornos (demencia frontotemporal, lesiones vasculares, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos del desarrollo, ADHD y trastorno bipolar). Nosotros proponemos el *Social Context Network*

Model (SCNM), una red fronto-temporo-insular responsable del procesamiento contextual de la cognición social. La SCNM (a) actualiza el contexto y lo utiliza para hacer predicciones (áreas frontales), (b) coordina el milieu interno y externo (insula), y (c) consolida la asociación entre contexto y acción (áreas temporales). Múltiples trastornos frontales presentan un déficit en el manejo del contexto, debido a afectaciones del SCNM. Al considerar el contexto como un proceso intrínseco a la cognición social, se destaca la necesidad de un enfoque de la cognición situada en contraposición a enfoques abstractos, universales y descontextualizados. Se discute la utilización de paradigmas de cognición social dependiente del contexto, el SCNM y su posible aplicación a los trastornos neuropsiquiátricos como formas de proporcionar nuevas aportes en las dimensiones clínicas y teóricas de la neurociencia social y la neuropsiquiatría.

Conferencia Magistral 10

**MÚLTIPLES RUTAS CEREBRALES
PARA EL PROCESAMIENTO DE
CARAS FAMILIARES:
DISOCIACIONES EN
NEUROIMÁGENES EN LA
PROSOPAGNOSIA Y EL SÍNDROME
DE CAPGRAS**

María Antonieta Bobes

Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana,
Cuba

Se ha postulado que la prosopagnosia y el síndrome de Capgras constituyen una evidencia de la existencia de dos rutas independientes para el reconocimiento de

caras familiares (Ellis & Lewis, 2001). La evidencia fundamental para esta afirmación es la doble disociación existente entre el reconocimiento consciente de caras y el encubierto medido por la respuesta psicogalvánica de la piel (SCR). Los pacientes prosopagnósicos no reconocen conscientemente las caras familiares pero presentan la respuesta SCR para estas caras, mientras que los pacientes con Capgras aunque reconocen las caras conscientemente, no presentan la respuesta SCR para las mismas. Esta doble disociación se ha explicado en la modelación cognitiva como una falta de conexión del módulo de reconocimiento de la identidad con el módulo de procesamiento de la información personal (en la prosopagnosia) o con el módulo del procesamiento afectivo (en el síndrome de Capgras). Sin embargo, no hay evidencias neurofisiológicas que soporten esta afirmación. En este trabajo estudiamos con neuroimágenes de alta resolución un paciente prosopagnósico (FE) y un paciente con síndrome de Capgras (JR) y los comparamos con un grupo control. Se registraron imágenes de RMN anatómicas (T1) y de difusión (DWI) y se hizo un estudio morfométrico de la sustancia gris mediante morfometría basada en voxels y un estudio de la conectividad anatómica mediante tractografía determinista. La morfometría evidenció en el paciente con Capgras una disminución de la sustancia gris en el área orbitofrontal izquierda y en el paciente prosopagnósico lesiones extendidas en ambos lóbulos occipito-temporales que incluían las áreas selectivas a las caras (OFA y FFA). La tractografía demostró en el paciente con Capgras una disminución del número de fibras del fascículo inferior fronto-occipital (IFOF) izquierdo, mientras que el fascículo inferior longitudinal (IFL)

estaba conservado en ambos hemisferios. Esto demuestra una integridad del circuito de caras en la rama que conecta las áreas de procesamiento primario de las caras (OFA y FFA) con el lóbulo temporal anterior, donde se postula que se realiza el procesamiento de la información personal, y una desconexión con las áreas orbitofrontales, encargadas del procesamiento afectivo. El paciente prosopagnóstico presenta una imagen en espejo, con pérdida de la conectividad occipito-temporal (tracto IFL), mientras que la conectividad occipito-frontal (tracto IFOF) está conservada. Estos resultados indican que la doble disociación en el reconocimiento consciente y encubierto de caras familiares se debe a la desconexión de diferentes partes del circuito neural subyacente. Esta es la primera evidencia neurofisiológica de esta desconexión y por tanto del modelo cognitivo para el reconocimiento de caras.

Conferencia Magistral 11

**LA NEUROPSICOLOGÍA EN LA
DETECCIÓN TEMPRANA DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:
TENDENCIA ACTUALES Y RETOS
FUTUROS**

Mario A. Parra Rodríguez

Grupo de Neurociencias Cognitivas, Universidad de Edimburgo. Edimburgo, Escocia.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) atraviesa una larga etapa preclínica la cual puede durar más de 10 años (Sperling et al., 2011). En la actualidad no disponemos de métodos que permitan detectar estos cambios con niveles de confianza

aceptables (Bates, 2009; Rachakonda, Pan, & LE, 2004; Sperling et al., 2011). Particularmente en el campo de la neuropsicología se observa un rezago preocupante (Sperling et al., 2011). La mayoría de las pruebas neuropsicológicas disponibles solo detectan cambios en las etapas clínicas de la EA (ejemplo, Defecto Cognitivo Leve - DCL) cuando ya se ha producido un importante daño neuronal. Estas pruebas además muestran déficits en personas adultas mayores que no tienen demencia así como en otras formas de demencia que no son EA. Por lo tanto, las mismas no son específicas para la EA. El grupo de investigación en Neurociencias Cognitivas Humanas de la Universidad de Edimburgo ha desarrollado una prueba cognitiva que evalúa la Memoria Operativa (a corto plazo) durante el procesamiento de estímulos definidos por la conjunción de características como forma y color. Esta tarea ha mostrado ser extremadamente sensible a los efectos de la EA (Parra et al., 2009) aún en sus etapas preclínicas (Parra et al., 2010; 2011) e insensible a los efectos de la vejez normal (Parra, Abrahams, Logie, & Della Sala, 2009), a otros tipos de demencia (Della Sala, Parra, Fabi, Luzzi, & Abrahams, 2012) y a la depresión en el adulto mayor (Parra, Abrahams, Logie, & Della, 2010). En colaboración con el Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia, hemos investigado la fase preclínica de la EA de comienzo temprano (debido a la mutación E280A en el gen de la Presenilina-1) usando la prueba de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos (Parra et al., 2010; 2011). El trabajo aquí presentado reporta los hallazgos más recientes obtenidos con el uso de esta prueba en esta población. El objetivo del mismo es continuar fortaleciendo el papel de esta novedosa

metodología en la detección temprana de la EA.

Metodología

El presente trabajo reporta sobre el desempeño de 66 portadores sanos de la mutación E280A-PS1 y 169 controles no portadores en una batería neuropsicológica estándar y en la prueba de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos. La batería neuropsicológica incluye el CERAD versión Colombiana (Ardila et al., 2000). Otras pruebas usadas fueron la prueba Aprendizaje de Pares Asociados de Wechsler (Wechsler, 1945) y el Tests de Recuerdo Selectivo Libre y con Claves de Buschke (Buschke et al., 1999; Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1997). Se usaron además Cuestionarios de Quejas Subjetivas de Memoria reportadas por los portadores y por los familiares. La prueba de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos es una versión corta no experimental desarrollada recientemente. La misma presenta tres formas canónicas comunes en diferentes colores (ejemplo,

Cruz Verde, Círculo Azul y Cuadro Amarillo) en la pantalla del computador por un periodo de 6 segundos. A los sujetos se les solicita que recuerden estas combinaciones. Luego se presenta una nueva pantalla con dos conjuntos de estímulos, uno es solo formas y el otros es solo colores. Cuatros formas y cuatro colores son presentados en esta pantalla de las cuales tres formas y tres colores corresponden a los estímulos vistos en la primera pantalla y una forma y un color son nuevos (distractores). A los sujetos se les solicita que seleccionen (con el ratón del computador o señalando con el dedo) las formas que estudiaron en la primera pantalla con sus correspondientes colores. La prueba presenta 6 ensayos y demora entre 10 y 15 minutos. El porcentaje de combinaciones correctamente recordadas es la variable dependiente.

Resultados

No se observaron diferencias entre grupos en las variables demográficas o en las escalas clínicas (Tabla 1).

Tabla 1.

Variables demográficas, escalas clínicas, resultados en la pruebas neuropsicológicas estándares y en la prueba de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos en sujetos controles y en portadores (media y desviación estándar).

	Controles	Portadores	t	p
Edad	32.1 (12.0)	30.9 (9.3)	0.71	0.48
Escolaridad	7.9 (3.9)	8.7 (4.1)	-1.42	0.16
Prueba del MMSE	29.0 (1.5)	29.2 (1.5)	-0.92	0.36
Escala de depresión de Yesavage	2.9 (3.3)	3.0 (3.5)	-0.22	0.83
Escala de Barthel	49.2 (5.5)	49.2 (6.2)	0.09	0.93
Fluidez Verbal (Animal)	17.84 (5.16)	18.26 (5.08)	-0.56	0.579
Denominación	12.18 (2.07)	12.77 (1.82)	-2.02	0.044
Lista de Palabras (recuerdo inmediato)	16.69 (3.91)	17.23 (5.20)	-0.85	0.394
Lista de Palabras (recuerdo demorado)	6.30 (1.74)	6.15 (2.41)	0.51	0.609
Lista de Palabras (reconocimiento)	9.48 (1.13)	9.36 (2.39)	0.52	0.602
TMT Parte A	69.96 (44.01)	60.27 (47.76)	1.47	0.142
Figura de Rey (Copia)	28.07 (5.60)	27.56 (7.06)	0.58	0.564

Figura de Rey (Recuerdo)	16.71 (6.98)	16.64 (8.36)	0.06	0.951
Fluidez Verbal (FAS)	9.70 (3.88)	10.45 (3.67)	-1.33	0.184
Wisconsin Card Test (categorías)	3.04 (1.51)	3.39 (1.66)	-1.55	0.122
Wisconsin Card Test (intentos a 1ra categoría)	10.34 (6.41)	8.40 (3.54)	2.30	0.023
MIS Recuerdo Libre	6.78 (1.68)	6.40 (2.48)	1.33	0.186
MIS Recuerdo con Claves	0.87 (0.59)	1.12 (0.93)	-1.54	0.126
MIS Total	7.15 (1.30)	6.73 (2.18)	1.80	0.074
MCT Lista 1 (Recuerdo con Claves)	14.51 (1.99)	14.46 (2.19)	0.16	0.874
MCT Lista 2 (Recuerdo con Claves)	12.18 (3.45)	12.38 (3.11)	-0.41	0.681
MCT Lista 1 y 2 (Recuerdo con Claves)	26.08 (5.25)	25.85 (5.87)	0.29	0.770
Quejas de Memoria (familia)	9.01 (8.07)	10.98 (9.78)	-1.39	0.166
Quejas de Memorias (paciente)	13.95 (8.68)	12.55 (8.58)	1.11	0.268
Memoria Operativa para Conjunciones	54.90 (27.46)	42.85 (32.07)	2.88	0.004

Los sujetos portadores no mostraron desempeños significativamente inferiores a los controles en ninguna de las pruebas neuropsicológicas usadas en la evaluación (en el test de Denominación y Wisconsin Card Test (intentos a 1ra categoría) tuvieron mejores desempeños que los controles). Los portadores muestran desempeños significativamente inferiores a los controles en la prueba de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos.

Discusión

Los resultados actuales confirman la validez de la prueba de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos como una herramienta para la evaluación temprana y detección precoz de cambios cognitivos en el curso preclínico de la EA. Los datos aquí presentados muestran por primera vez (1) la reproducibilidad del déficit en la Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos en portadores de la mutación E280A con un una versión breve de esta prueba (adaptada para contextos clínicos), (2) la validez de esta metodología en comparación con otras pruebas que son actualmente recomendadas para la evaluación temprana de la EA (ejemplo, las pruebas de recuerdo libre y con claves de Buschke et al. (1997; 1999)) y (2) la

presencia de cambios significativos en grupos de portadores con edades promedios inferiores a los 35 años (ver Parra et al., 2010; 2011). En conjunto estos datos demuestran que las funciones de Memoria Operativa para Conjunciones de Estímulos se deterioran en la fase preclínica de la EA mucho más temprano que otras funciones que son evaluadas con pruebas tradicionales incluyendo aquellas que son recomendadas en las guías publicadas recientemente (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007; Jack, Jr. et al., 2011; Sperling et al., 2011). Estudios futuros deben investigar longitudinalmente la sensibilidad y especificidad de estos cambios en la predicción de la conversión a EA (ejemplo en pacientes con DCL) así como la relación entre estos defectos cognitivos tempranos y cambios en otros biomarcadores.

Referencias

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic

- guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 270-279.
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., rango-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. *Archive of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515-528.
- Bates, J. (2009). *Alzheimers Disease Biomarkers: Advances in biomarker discovery* Biophoenix Limited. Retrieved from: http://biophoenix.co.uk/reports/alzheimers/exec_sum.htm
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M. et al. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52(2), 231-238.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48(4), 989-997.
- Della Sala, S., Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., & Abrahams, S. (2012). Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia*, 50, 833-840.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J. et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746.
- Jack, C. R., Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C. et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 257-262.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Fabi, K., Logie, R., Luzzi, S., & Della, S. S. (2009). Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(Pt 4), 1057-1066.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R., & Della Sala, S. (2009). Age and binding within-dimension features in visual short term memory. *Neuroscience Letters*, 449, 1-5.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., & Della, S. S. (2010). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology*, 257(7), 1160-1169.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., Lopera, F., & Della, S. S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 133(9), 2702-2713.
- Parra, M. A., Sala, S. D., Abrahams, S., Logie, R. H., Mendez, L. G., & Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(7), 1943-1952.
- Rachakonda, V., Pan, T. H., & LE, W. D. (2004). Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Research*, 14(5), 347-358.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M. et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups

on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 280-292.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory test for clinical use. *The Journal of Psychology*, 19, 87-95.