

Labos, Edith (abril 2005). *Estudio de la memoria episódica en la E.A. : Detección temprana de la Enfermedad de Alzheimer*. En: Encrucijadas, no. 31. Universidad de Buenos Aires. Disponible en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad de Buenos Aires: <<http://repositorioubu.sisbi.uba.ar>>

ESTUDIO DE LA MEMORIA EPISODICA EN LA E.A.

Detección temprana de la Enfermedad de Alzheimer

Si bien aún no existe la cura definitiva para la Enfermedad de Alzheimer (E.A.), existen recursos que permiten optimizar la vida cotidiana de los pacientes. El diagnóstico temprano y la detección de poblaciones de riesgo es fundamental para la aplicación de diferentes paliativos. En nuestro país se están elaborando instrumentos propios adaptados a las características de nuestra población, con el objetivo de contar con herramientas válidas de diagnóstico neuropsicológico capaces de predecir las funciones cognitivas de los sujetos.

Edith Labos

Doctora en Fonoaudiología, Fac. de Medicina, UBA. Directora del Laboratorio de Investigación de Funciones Cognitivas de la Fac. de Medicina, UBA (Licenciatura en Fonoaudiología). Directora del Curso de Posgrado “Neuropsicología de la atención y la memoria” (Fac de Medicina, UBA). Membre (cherger) del Laboratorio de Ciencias Cognitivas Jaques Lordat, Universidad de Toulouse, Francia.

El fin del siglo marcó el término de la denominada década del cerebro, período de extraordinario avance e interés en el conocimiento del cerebro y su funcionamiento. Década que generó recursos de alta tecnología de gran alcance en el diagnóstico de enfermedades neurológicas, produciendo un gran impacto en el campo de la Neuropsicología clínica y una mayor comprensión de las articulaciones entre el cerebro y la cognición.

El área particular que nos ocupa se refiere a los cuadros de enfermedad demencial, y en particular la Enfermedad de Alzheimer (EA), cuya incidencia es cada vez mayor en nuestra población. Esto se explica por el aumento en el promedio de vida cuya progresión –1980/2025– marca un incremento del 87,92% (Jorm y col., 1990) de sujetos con esta enfermedad. En nuestro país la población de riesgo (sujetos mayores de 65 años) se ha incrementado en la última década un 89% y en los mayores de 85 años un 231%.

Nuestro grupo de trabajo desarrolla desde 1995, en el contexto de los Proyectos UBACyT, diversas investigaciones con el objetivo de caracterizar el déficit cognitivo y su evolutividad –en especial de las funciones del lenguaje y la memoria– a lo largo de la enfermedad. Actualmente continuamos desarrollando un proyecto cuyo objetivo es la detección de marcadores biológicos y cognitivos predictores que posibiliten su detección temprana.

La E.A. es producto de una enfermedad degenerativa y progresiva del Sistema Nervioso que afecta generalmente a sujetos mayores de 60 años, representando casi el 70% de las tipologías clínicas de las demencias. Se caracteriza por trastornos incipientes y evolutivos de la memoria, de evolución lenta, con compromiso progresivo de otros sistemas cognitivos y conductuales, que paulatinamente van afectando la vida del sujeto, hasta el deterioro total de sus funciones psíquicas y desempeño cotidiano. El proceso de la

enfermedad se extiende en años, llegando a un máximo de 20. Como es sabido, sus consecuencias son dramáticas para el sujeto y su entorno familiar y social.

Se han unificado sus criterios diagnósticos que surgen de la adaptación y modificación de los difundidos en el Manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM – IV. 1994), sintetizados en tres variables.

1 – Desarrollo de múltiples trastornos cognitivos manifestados por:

a) Alteración de la memoria

b) Alteración de otras funciones cognitivas como lenguaje, manipulación de objetos, fallas de reconocimiento, trastornos en la planificación o abstracción.

2 – Alteración significativa del funcionamiento familiar, social o laboral.

3 – Inicio gradual y disminución cognitiva continuada respecto al nivel previo de funcionamiento.

Muy interesante es el siguiente párrafo de Iván Izquierdo en “Los caminos de la Memoria”, Página/12, mayo 30 de 1998.

“...en los pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer, cuyas lesiones producen verdaderos agujeros, desaparecen algunas neuronas o conexiones neuronales y así con ellas se van memorias que estaban almacenadas allí. A pesar de esos agujeros los pacientes se acuerdan de muchas cosas detalladas de la infancia”.

Los avances de los conocimientos sobre las características de la enfermedad no resultan suficientes hasta la actualidad para efectuar un diagnóstico clínico en sus estadios incipientes.

Como sabemos, la memoria es una función que declina con los años, de manera selectiva para ciertas formas del sistema, aunque no afecta a todos los sujetos por igual. De allí que es muy difícil discriminar los trastornos propios de la edad, de aquellos síntomas incipientes indicadores de enfermedad demencial o discriminarlos de cuadros depresivos. Considerando que las consultas a distintos especialistas por trastornos de la memoria son cada vez más frecuentes en nuestro medio, se avanza en la creación de instrumentos diagnósticos y marcadores biológicos y cognitivos predictores de la misma.

El 16 de noviembre del 2002, La Nación publicó una interesante nota sobre la enfermedad de Alzheimer: “El mal más temido que la muerte”, haciendo referencia a la pérdida paulatina de la memoria en la E.A., y al temor de padecerla en las personas afeadas.

En el artículo citado, se menciona el trabajo de Herman Bushke de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, y de la creación de un sencillo instrumento de posible predicción y detección temprana de la enfermedad. El test evaluaría la capacidad del sujeto de recordar palabras que pertenecen a distintas categorías semánticas, tales como animales, flores, bebidas o transportes, y sus resultados, sumados al conjunto de datos clínicos se anticipan con alto valor predictivo en la detección de la E.A.

Las pruebas creadas por Bushke y colaboradores citadas en el artículo mencionado, resultan efectivamente de una gran eficacia para el estudio de la Memoria, y constituyen nuestro modelo de base para el estudio de sus trastornos incipientes y en la detección de población de riesgo.

El “modelo multicomponente” de la memoria

Las investigaciones actuales sobre la memoria confirman que lejos de configurar una estructura única se enmarca en diferentes sistemas de memoria con un funcionamiento prácticamente autónomo.

Schacter y Tulving (1996) consideran como principio básico que la memoria es el nombre genérico de varios sistemas cerebrales/ cognitivos/ conductuales, separables pero interrelacionados. En una revisión de modelos anteriores (1994) proponen la distinción de 5 sistemas de memoria o subsistemas diferenciados: Memoria de Trabajo, Memoria Semántica, Memoria Episódica, un sistema de Representación Perceptual y Memoria Procedural. Técnicas como la Emisión de positrones (PET) y la Resonancia Magnética Funcional comprueban que los mencionados subsistemas tienen diferentes modalidades de actividad, sustratos neurales diferenciados y asimismo diferencias onto y filogenéticas de desarrollo.

Esta visión es la contemplada en el “modelo multicomponente” de la memoria, cuya importancia en el marco de la neuropsicología clínica, reside en la consideración de que cada subsistema es factible de ser evaluado en forma independiente. Tal especificidad en la evaluación ha llevado a identificar al subsistema de memoria episódica como uno de los más afectados en los estadios iniciales de la E.A. y su déficit podría considerarse como predictor de enfermedad.

Este subsistema de memoria de largo plazo, opera en el dominio de las experiencias personales, recolecta eventos pasados que pueden contener distintos tipos de información, objetos, palabras, caras, lugares etc. Interactuando con el subsistema de memoria semántica, hace posible la adquisición y recuerdo de información sobre hechos autobiográficos que han ocurrido en un tiempo y lugar particular “travel back, into the personal past” (Tulving, 1995). Se considera el subsistema de adquisición más tardía y el primero que declina en el envejecimiento. Asimismo diversos trabajos corroboran que es el sistema que más tempranamente se deteriora en la E.A.

Las escalas psicométricas tradicionales de evaluación de la memoria episódica no permiten discriminar la naturaleza del trastorno. El aporte de la (neuro-) psicología cognitiva ha contribuido a mejorar las técnicas de evaluación de la memoria proponiendo distintas estrategias que permitan identificar los distintos subsistemas involucrados en los procesos mnésicos.

En este contexto, Grober y Buschke (1987) elaboran una técnica de evaluación que permite manipular las condiciones de codificación y recuperación de los estímulos a recordar.

Los autores se basaron en el trabajo de Tulving y colegas (1972, 1984) que mostraron que la presentación de facilitaciones categoriales durante el recuerdo, lo mejoran, y que la mejoría es mayor cuando las facilitaciones están presentes durante la codificación y el recuerdo. Tulving introdujo también el concepto de especificidad de la codificación, según el cual la eficacia de las facilitaciones de recuerdo, dependen de las condiciones en que la información fue codificada.

La Prueba de Memoria de Palabras de Grober y Buschke, a diferencia de las escalas psicométricas tradicionales, permite detectar el déficit específico en el subsistema de memoria episódica descartando trastornos de índole atencional. Para lograr dicho objetivo, la prueba en cuestión pone en “manos” del examinador, el control de los procesos de codificación y recuperación realizados por el sujeto.

“Versión Verbal de Memoria de Palabras”

Sobre la base de esta prueba cuyos estímulos son imágenes de objetos de distintas categorías semánticas, Martial Van der Linden (2003) ha elaborado una interesante versión verbal (utilizando 48 estímulos verbales seleccionados según su tipicidad) que permite controlar en el sujeto estrategias de codificación y recuperación eficaces durante cuatro fases diferenciadas del aprendizaje y el recuerdo.

La prueba denominada “Versión Verbal de Memoria de Palabras” ha sido normatizada por nuestro grupo de trabajo para la población rioplatense, en su versión para la lengua española que cuenta con estímulos verbales seleccionados según los valores paramétricos de nuestra lengua.

Esta prueba que permite controlar las operaciones de codificación y recuperación, comprende las siguientes fases:

- 1- Una fase de control de la codificación sobre la base de facilitaciones semánticas (recuerdo facilitado inmediato), donde se asegura el aprendizaje de los 16 ítems blanco ya que no se pasa a la etapa siguiente hasta que el sujeto no haya recordado cada uno de los estímulos.
- 2- Una fase de tres recuerdos libres y tres recuerdos facilitados para los ítems no evocados o erróneos en el Recuerdo Libre.
- 3- Una fase de reconocimiento.
- 4- Una fase de recuerdo libre/facilitado diferido (luego de 20 minutos).

La utilización de una prueba de recuerdo facilitado con claves semánticas durante la fase de codificación es de gran importancia para asegurarse que fue realizada una codificación semántica eficaz. El logro del Recuerdo Facilitado (clave semántica), permite comprobar que el sujeto ha comprendido la tarea y entrenado la recuperación. La fase de Reconocimiento permite verificar la correcta codificación y almacenamiento de los estímulos, y controlar las posibles disociaciones con los procesos de recuperación.

Nuestros resultados preliminares en una población de 239 sujetos sanos apareados por edad e instrucción (57,02+-16,63), que cumplían con criterios de inclusión establecidos muestran (análisis de Variancias, prueba estadística de Kruscal-Wallis) una declinación paulatina de ciertas fases del recuerdo en el envejecimiento. Los sujetos añosos conservan su capacidad de codificar y almacenar información a largo plazo (resultados óptimos en el reconocimiento de los estímulos) pero declinan progresivamente su capacidad de recuperación y aprendizaje, en especial después de los 70 años. El nivel de instrucción parecería constituir un factor decisivo a la hora de medir los desempeños, ya que los sujetos con mayor instrucción (+ de 7) presentan mejores desempeños después de los 50 años, que aquellos de menor instrucción.

Los resultados obtenidos en 62 sujetos con diagnóstico de DCL (Deterioro Cognitivo Leve, Petersen 1995) y EA (criterios NINCDS ADRDA), permiten obtener un perfil característico de respuestas –a pesar de las variaciones intersujetos– con alteraciones selectivas y

progresivas en las distintas fases del recuerdo libre y diferido, según la severidad de la enfermedad. Los resultados estadísticos (Test estadístico de Mann-Whitney) muestran que excepto 2 variables del Recuerdo Facilitado (RF1 y RF2), todas las demás variables presentan diferencias significativas, ($p < 0,001$), entre controles y pacientes con DCL, y entre controles y pacientes con EA. Por otro lado comparamos los resultados entre pacientes con un puntaje mayor o igual a 26 en la escala de Folstein Minimental (MMSS) y los controles mayores de 50 años. Los datos obtenidos registran diferencias significativas ($p < 0,02$ para Reconocimiento y $p < 0,01$ para el resto). A pesar del mejor rendimiento general de los pacientes con menor deterioro cognitivo (MMSS \geq 26) en relación con los controles, los resultados mostraron diferencias a favor de los controles con valores significativos, incluyendo la fase de reconocimiento de los estímulos verbales. El alcance de estos resultados constituiría un avance en la determinación de la población de riesgo ya que permite detectar anomalías incipientes de la memoria episódica verbal en posibles estadios preclínicos de la enfermedad.

En conclusión, los hallazgos sugerirían el valor predictor de las alteraciones de la Memoria Episódica en la E.A., corroborando la importancia de la evaluación de la Memoria en la enfermedad demencial. Asimismo permite validar propuestas teóricas acerca de su funcionamiento normal y patológico y, en fin, profundizar en los distintos mecanismos e interacciones en el marco de la normalidad y patología de los procesos mnésicos.

El modelo propuesto por la Psicología Cognitiva se proyecta con buenos resultados en la Neuropsicología clínica contemporánea, y ha posibilitado la creación de instrumentos de evaluación eficaces para su estudio.

Si bien no se cuenta aún con terapéuticas que curen el mal de Alzheimer, existen recursos farmacológicos y no farmacológicos que logran paliar sus consecuencias y optimizar la vida cotidiana de los pacientes y su familia. El diagnóstico temprano y la detección de poblaciones de riesgo es fundamental para la implementación de estos recursos.

Sabemos que se está lejos aún de descubrimientos capitales en esta enfermedad, pero es sin duda el trabajo conjunto e interdisciplinario que permitirá avances significativos. En este sentido, estamos elaborando instrumentos propios que se adapten a las características de nuestra población, a su lengua, y a sus distintos niveles de instrucción, de modo de contar con herramientas válidas de diagnóstico neuropsicológico, imprescindibles a la hora de “pre-decir”, sobre el estado de las funciones cognitivas de un sujeto.

Bibliografía

- American Psychiatric Association, (1994), Diagnostic criteria from DSM-IV Washington D.C.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E., Roth, M. (1968), “The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral grey matter of elderly subjects”. Br J Psychiatry, 114: 197-811.
- Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. (1975), “Mini-mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”. J Psychiatr Res; 12: 189 – 198.
- Grober, E. y Bushke, H. (1987), “Genuine memory deficits in Dementia”. Developmental

Neuropsychology, 3, 13-36.

–Labos E., Ruiz C., Trojanowski S., Mauriño A. (2003), “Standardization for the rioplatensic Spanish of the verbal versión of the Grober and Buschke Memory of words test”. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*. Vol. 4.

–Labos, E., Saferstein, D. and col. (2003), “About the accuracy of Cognitive Scales with patients with Mild Cognitive Impairments and Alzheimer disease”. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*. Vol. 4.

–Mangone, CA (1991), “Metodología diagnóstica de la Demencia tipo Alzheimer.” *ALCMEON, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiática*.; 1 (4) 445-465.

–McKhann G; Drachmann D; Folstein M; et al. (1984), “Clinical diagnosis of Alzheimer’s Disease”. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of health and human Services Task Force on Alzheimer’s Disease *Neurology*: 34: 939-944.

–Petersen RC, (2000) “Diagnosis of Dementia: diagnostic criteria, rating and early detection”. En *Dementia Update. Educational Pro-gram Syllabus*. American Academy of Neurology.

–Reisberg B; Ferris S; DeLeonM; Crook T. “The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia.” *Am J Psychiatry* 1982; 9: 1136-39.

–Schacter, D.L., & Tulving E., (1996) *Les systèmes de moire chez l’animal et chez l’homme*. Marseille. Solal

–Tulving, E. (1972), “Episodic and semantic memory”. En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York, Academic Press.

–Tulving, E. (1984), “Precis of elements of episodic memory”. *The Behavior and Brain Sciences*, 7, 223 -268.

–Van der Linden, M., Coyette, F., Wijns, C., et les membres du sous-groupe mémoire du GRECO (2003), “Elaboration d'une version verbale de la procédure de rappel libre rappel indicé de Grober et Buschke”. In M. Van der Linden, B. De weer, S. Adam, F. Coyette & J. Poitrenaud (Eds.), *Evaluation de la mémoire épisodique: Mise au point et étalonnage de 3 épreuves*. Marseille, Solal. A paraître.