



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGIA
**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD VISO CONSTRUCTIVA CON EL
TEST DE RETENCIÓN VISUAL DE BENTON EN EL DETERIORO
COGNITIVO LEVE Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGIA.

P R E S E N T A:

RAFAEL OSCAR SAN PEDRO CALIGUA.



DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ANA LUISA SOSA ORTIZ.

REVISORA DE TESIS : DRA. ALICIA VELEZ GARCIA.

MEXICO 2016

Ciudad Universitaria, CDMX



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos.

“Las ideas viene después, cuando la imagen esta terminada”

Pierre- Auguste Renoir

A mi familia Claudia; Rafael y Marlen, que saben que son lo más importante para mí.

A mi familia mas grande, Carlos, Chela, Gandhi y Josue, mi abuelito Meliton y a mi abuelita Marce, que ya no pudo verme aquí, pero siempre esta aquí.

A mi familia todavía más grande, que por falta de espacio no es posible citar a todos.

A mis amigos, Bethel, Paris, Carlos, Luis, Margoth y Ricardo, porque somos manada y no es posible no agradecerles.

A Rosalba, porque siempre me has aguantado.

Al increíble equipo del laboratorio de de demencias del INNN que siempre han sido grandes mentores y colegas para mi.

A la Dra. Sosa, por que es la mejor asesora y líder que conozco y me dio la oportunidad de aprender de ella.

A mis amigos de la facultad y de siempre, Daniel, Michel, Dannivid, Ivan, Eduardo, Ja, y algunos otros que no puedo mencionar, porque me dicen que hay que ser breve.

Lastima que los agradecimientos son de una pagina, sino dicen que se ven raro, pero es ovio que me faltaron mencionar a mas personas sin embargo no son menos importantes.

Ojala estos agradecimientos se hagan valer mas que solo en un viernes en la tarde como hoy.

Gracias a todos.

ÍNDICE GENERAL.

Abreviaturas.....	VI
Resumen.....	1
Introducción.....	2
1. Capítulo 1: La demencia tipo Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.....	2
1.1. Alzheimer y su importancia como problema de salud pública.....	2
1.2. Etiología de la enfermedad de Alzheimer.....	5
1.3. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.....	6
1.4. El deterioro cognitivo leve.....	8
1.5. Diagnóstico del deterioro cognitivo leve.....	10
1.6. Las relaciones anatómicas de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.....	12
2. Capítulo 2: La viso construcción y la enfermedad de Alzheimer.....	15
2.1. El concepto de viso construcción.....	15
2.2. La capacidad viso espacial y viso perceptual en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.....	18
2.3. La viso construcción en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.....	22
2.4. Evaluación de la capacidad viso constructiva.....	27
2.5. La prueba de retención visual de Benton.....	28
2.6. Uso clínico de la prueba de retención visual de Benton.....	29
3. Capítulo 3: Método.....	34
3.1. Planteamiento del problema.....	34
3.2. Justificación.....	35
3.3. Pregunta de investigación.....	36
3.4. Objetivo.....	36
3.5. Objetivos específicos.....	36
3.6. Hipótesis.....	36
3.7. Variables.....	37
3.7.1. Variable independiente y de comparación.....	37
3.7.2. Variable dependiente o de resultado.....	37
3.7.3. Variables confusoras o de ajuste.....	37
3.8. Población y muestra.....	37
3.9. Criterios de inclusión para el estudio.....	38
3.9.1. Para el grupo clínico.....	38
3.9.2. Para el grupo control.....	39
3.10. Criterios de exclusión.....	39
3.10.1. Para el grupo clínico.....	39
3.10.2. Para el grupo control.....	39
3.11. Criterios de eliminación.....	40
3.12. Material.....	40
3.13. Administración de la PRVBc.....	41
3.14. Calificación de la PRVBc.....	42
3.15. Recolección de datos.....	45
3.16. Procedimiento.....	45
3.17. Análisis de datos.....	46

4. Capítulo 4: Resultados	47
4.1. Pruebas de tamizaje cognitivo.....	48
4.1.1. MMSE.....	49
4.1.2. FVS y FVF.....	50
4.2. Resultados de la evaluación de la CVC con la PRVBc.....	53
4.2.1. Puntajes totales para PRVBc. Calificación 1.....	53
4.2.2. Análisis por número de errores. Calificación 2.....	54
4.2.3. Descripción de los tipos de error.....	56
Capítulo 5: Discusión	63
Capítulo 6: Conclusiones	73
Referencias	75
Anexo de figuras	83
Figura A. <i>Regiones corticales más importantes, asociadas a la EA y DCL</i>	83
Figura B. <i>Modelo propuesto por Kravitz, Saleem, Baker y Mishkin (2011), sobre la función viso-espacial</i>	84
Figura C. <i>Regiones asociadas a la CVC</i>	84
Figura D. <i>Regiones corticales asociadas con la ejecución de la PRVBc</i>	85
Figura E. <i>Regiones corticales asociadas con la integración de información viso motora</i>	86
Índice de tablas.	
Tabla 1. <i>Reportes sobre la prevalencia de demencia en México</i>	4
Tabla 2. <i>Características sociodemográficas de los participantes</i>	48
Tabla 3. <i>Descripción de los puntajes obtenidos en las pruebas de tamizaje cognitivo</i>	48
Tabla 4. <i>Comparaciones múltiples para los puntajes del MMSE</i>	49
Tabla 5. <i>Comparaciones múltiples para los puntajes de FVS</i>	50
Tabla 6. <i>Comparaciones múltiples para los puntajes de FVF</i>	51
Tabla 7. <i>Descripción de los datos para los puntajes totales de la PRVBc</i>	53
Tabla 8. <i>Comparaciones múltiples de los puntajes totales para la PRVBc en los 3 grupos</i>	53
Tabla 9. <i>Descripción de puntajes por número de errores totales obtenidos en la PRVBc para cada grupo</i>	55
Tabla 10. <i>Comparaciones múltiples de número de errores de la PRVBc</i>	55
Tabla 11. <i>Porcentaje de pacientes que presentaron por lo menos un error en la PRVBc por categoría</i>	57
Tabla 12. <i>Porcentaje de pacientes que presentaron 2 o más errores en la PRVBc por categoría</i>	57
Índice de gráficas.	
Grafica 1. <i>Casos estimados de demencia a nivel mundial</i>	2
Grafica 2. <i>Grafica de que compara la media de los puntajes obtenidos para los 3 grupos de comparación en el MMSE</i>	50
Grafica 3. <i>Comportamiento de los puntajes de la FVS en los 3 grupos. Las barras de error muestran el IC al 95%</i>	51
Grafica 4. <i>Comportamiento de los puntajes de la FVF en los 3 grupos. Las barras de error muestran el IC al 95%</i>	52

Grafica 5. Distribución de los datos de la comparación de los puntajes totales en la PRVBc.....	54
Grafica 6. Distribución del número de errores obtenidos por grupo en la PRVBc.....	56
Grafica 7. Grafica que muestra el porcentaje de pacientes que obtuvieron por lo menos un error en cada categoría de la PRVBc.....	58
Grafica 8. Grafica que muestra el porcentaje de pacientes que obtuvieron 2 o más errores en cada categoría de la PRVBc.....	59
Índice de cuadros.	
Cuadro 1. Criterios diagnósticos para la EA de acuerdo con el DSM IV (2002).....	7
Cuadro 2. Criterios diagnósticos para el DCL de acuerdo con Mayo (Petersen, 2004).....	10
Índice de figuras.	
Figura 1. Posición del DCL en relación con la EA y el envejecimiento normal. Se muestran además las 3 posibilidades de evolución.	9
Figura 2. Clasificación para el DCL. Adaptado de Petersen (2004).....	11
Figura 3. Ejemplo de error de distorsión de un participante en el ítem 1 de la PRVBc.....	42
Figura 4. Ejemplo de un error de tamaño para el ítem 4 de la PRVB.....	43
Figura 5. Ejemplo de la ejecución de un paciente con EA en el ítem 6 de la PRVBc.....	60
Figura 6. Ejemplo de la ejecución de un paciente con DCL (1) comparado contra un paciente con EA (2) en el ítem 7.....	61
Figura 7. Ejemplo de la ejecución del ítem 10 de la prueba en un paciente con DCLa y un paciente con EA.....	62

Glosario abreviaturas.

ABVD:	Actividades básicas de la vida diaria.
AIVD:	Actividades instrumentadas de la vida diaria
CP:	Capacidad práxica.
CVC:	Capacidad viso-constructiva.
CVP:	Capacidad viso-perceptual.
DCL:	Deterioro cognitivo leve.
DCLa:	Deterioro cognitivo leve amnésico.
DLB:	Demencia por cuerpos de Lewy.
EA:	Enfermedad de Alzheimer.
FDG:	Fluorodesoxiglucosa
FVE:	Función viso-espacial.
FVF:	Fluencia verbal fonética.
FVP:	Función viso-perceptual.
FVS:	Fluencia verbal semántica.
GA:	Giro angular.
GC:	Grupo control.
GFI:	Giro frontal inferior.
GFM:	Giro frontal medial
GSM:	Giro supra marginal.
GTS:	Giro temporal superior.
HNF:	Hebillas neurofibrilares.
IRM:	Imagen por resonancia magnética.
IRMf:	Imagen por resonancia magnética funcional.
LF:	Lóbulo frontal.
LO:	Lóbulo occipital.
LP:	Lóbulo parietal.
LT	Lóbulo Temporal.
LTM:	Lóbulo temporal medial.
M1:	Área motora primaria.
M2:	Área motora secundaria.
MMSE:	Minimental state examination.
MS:	Área motora suplementaria.
PCR:	Prueba de la Copia del Reloj.
PDR:	Prueba del reloj.
PET:	Tomografía por emisión de positrones
PFR:	Prueba de la figura compleja de Rey.
PN:	Placas neuríticas.
QSM:	Queja subjetiva de memoria.
RFP:	Región frontal posterior.
ROI:	Región occipital inferior.
ROM:	Región occipital medial
RPI:	Región parietal inferior.
RPS:	Región parietal superior.
SC:	Sujetos Control.
SPECT:	Tomografía computarizada por emisión de un fotón.
VA:	Áreas visuales de asociación.
VP:	Área visual primaria.
VPPF:	Vía parieto prefrontal.
VPPM:	Vía parieto pre motora.
VPTM:	Vía parieto temporo medial.

Resumen.

Una de las manifestaciones más frecuentes en la enfermedad de Alzheimer (EA) es el déficit en las capacidades viso-constructiva (CVC) y viso-espacial. Sin embargo, estos dominios cognitivos no se han explorado de forma exhaustiva en las diferentes fases de la enfermedad incluyendo estados de riesgo, como en el deterioro cognitivo leve (DCL).

El objetivo del presente trabajo fue evaluar y analizar el desempeño en la CVC en pacientes con diagnóstico de EA y DCL amnésico (DCLa). Para ello se aplicó la Prueba de Retención Visual de Benton en su forma C (PRVBc) a tres grupos: 1) sujetos controles (SC); con 2) DCL y 3) EA.

Se realizaron las comparaciones a partir de una prueba Kruskal-Wallis y pruebas independientes con U de Mann-Whitney para determinar la diferencia de 2 calificaciones en la prueba: la calificación total de la prueba y la calificación por número de errores cometidos entre los grupos estudiados.

Al realizar las comparaciones mencionadas, se encontró como era de esperarse, que los pacientes con EA y DCL obtuvieron un desempeño menor que sujetos controles (SC), siendo el grupo con DCLa el que se encontró en un nivel intermedio de ejecución.

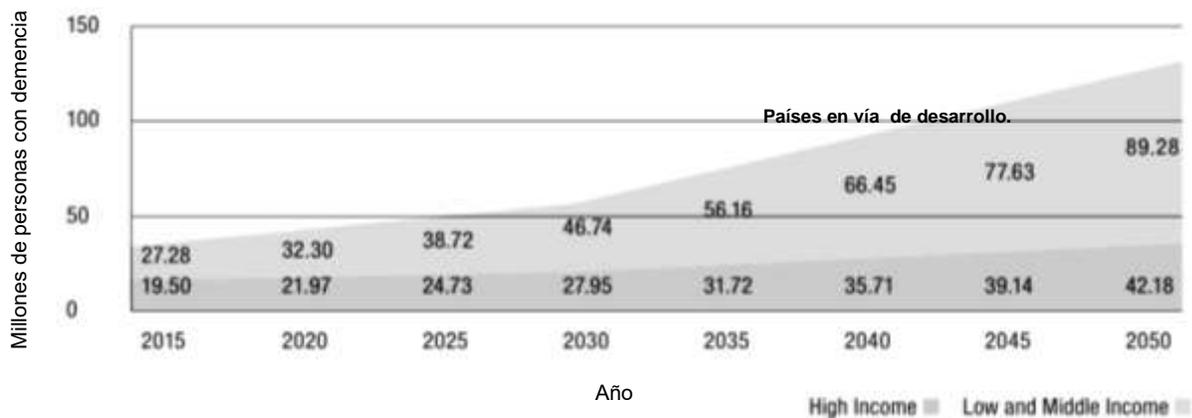
Estos resultados sugieren que la CVC puede ser un marcador cognitivo importante en la detección de pacientes con DCL y, como otros trabajos han descrito, de la EA que la PRVBc puede ser una buena herramienta para este fin. Por lo cual se propone que la CVC se estudie en forma más amplia y sistemática en las diferentes etapas de la EA y el DCLa, en forma particular como una manifestación clínica temprana de demencia.

Introducción.

Capítulo 1: La demencia tipo Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.

1.1 La enfermedad de Alzheimer y su importancia como problema de salud pública.

En la actualidad más de 35 millones de personas viven con algún tipo de demencia, de los cuales, 54% de ellos viven en países con ingreso económico medios o bajos (**Gráfica 1**) (ADI, 2015).



Gráfica 1. Número estimado de personas con demencia a nivel mundial en 2015 y las proyecciones para 2050 (Reporte de la Alzheimer's Disease International (ADI)(2015).

El riesgo de desarrollar demencia aumenta dramáticamente con la edad, por lo que la población adulta mayor está muy ligada con la incidencia y prevalencia de las demencias (Wimo et al., 2013).

Debido a la explosión demográfica de las últimas décadas, el incremento de la esperanza de vida y por tanto, al aumento en la población adulta mayor, se espera que en 2050 el número de personas mayores de 60 años con algún tipo de demencia a nivel mundial sea de aproximadamente 125 millones (Prince et al., 2013).

Actualmente, existe una mayor cantidad de adultos mayores en países desarrollados y una mayor proporción de jóvenes en países en vías y de bajo desarrollo. Es por lo que en años venideros, la población joven en estos países envejecerá y la pirámide poblacional se invertirá, por lo que se espera que la prevalencia de la demencia aumente dramáticamente en estos países, y su impacto será enorme debido a que no se contará con los recursos e infraestructura para atenderla (Llibre Rodriguez et al., 2008; Prince et al., 2013). Esto es de especial importancia para nuestro país, México, ya que al considerarse un país en vías de desarrollo y por tener una mayor población joven en la actualidad, se espera que la demencia y otras enfermedades asociadas con la edad sean un problema de salud todavía más importante en el futuro.

La demencia se considera uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial, tanto por el impacto social y económico que representa. Por ejemplo, se ha estimado que solo en 2010 el costo para la atención de esta patología ascendió a 604 000 millones de dólares a nivel mundial, y se espera que este gasto sea exponencialmente mayor en los años venideros. (Wimo et al., 2013).

Se ha descrito que la prevalencia de las demencias puede ser subestimada en lugares con poca conciencia sobre este problema de salud. Este es el caso de América Latina.

En los países latinos, la prevalencia de la demencia es mayor que en otras partes del mundo, con un 8.5% a comparación de algunas regiones de África que oscilan entre un 2 a 4% (Prince et al., 2013). Sin embargo esto puede verse modificado ya que en ambas regiones, la enfermedad es subestimada porque no se detecta el problema o en otros casos, ni siquiera se identifica como un problema de salud. En México, el trabajo multicéntrico realizado por el grupo 10/66, que incluyó a países en vías de desarrollo y que se incluyó en el reporte internacional de la enfermedad de Alzheimer (ADI, 2015) ha calculado que la prevalencia de las demencias en la población rural y urbana oscila alrededor del 7.3 % (**Tabla 1**) de la población adulta mayor (Llibre Rodriguez et al., 2008). Sin embargo, otro trabajo en Guadalajara reporta una prevalencia del 9.5% (Velazquez-Brizuela et al., 2014), mientras que la encuesta nacional de salud realizada en 2012, reporta un

7.9% (*Encuesta nacional de salud y nutrición 2012, ENSANUT, 2012*) y el estudio nacional de salud y envejecimiento reporta un 7.1%.(Mejía-Arango Silvia, 2007).

Reporte	Año	Prevalencia en la población adulta mayor con demencia (%)
ENSANUT	2012	7.9
10/66	2008	7.3
ENASEM	2001	7.1

Tabla 1. Reportes sobre la prevalencia de demencia en México.

La demencia es un término que emplea para designar de manera general, a las enfermedades que se caracterizan por el deterioro progresivo del tejido cerebral y de las funciones cognitivas que conllevan en paralelo alteraciones conductuales (Wirth et al., 2013). Existen diferentes criterios de clasificación para la demencia, entre las cuales la enfermedad de Alzheimer (EA) es el centro, por ser la más común de las demencias.

La literatura internacional reporta que la EA esporádica se presenta en un 60% a 80% de todos los casos reportados de demencia, sin embargo, algunos reportes histopatológicos concluyen que los casos mixtos pudieran ser más frecuentes. El porcentaje restante (no EA) comprende a otras demencias como la demencia vascular (DV), demencia por cuerpos de Lewy, de Demencia Frontotemporal (DFT) y sus variantes (Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo, & Prince, 2012), entre otras.

En los últimos años, el estudio clínico de la EA ha sido creciente, así como de los biomarcadores asociados. A pesar de ello, aún no contamos con una explicación definitiva de la fisiopatología de dicha enfermedad. Actualmente la investigación de grandes consorcios se está enfocando en su detección temprana, planes de nuevos ensayos clínicos apoyados con el empleo de biomarcadores, de la misma manera que los estudios, diagnósticos y de detección de estados prodrómicos (Weiner et al., 2013).

1.2 Etiología de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un padecimiento degenerativo que afecta diferentes dominios cognitivos, conductuales y funcionales del paciente. La EA se considera la más común de todas las demencias e histológicamente se caracteriza por generar un decremento anormal de tejido nervioso, presentar una acumulación de proteína β amiloide y proteína tau en regiones corticales y subcorticales (Choi et al., 2012).

Las placas neuríticas (PN) se constituyen de depósitos extracelulares de fibras insolubles de la proteína β amiloidea mientras que las marañas neurofibrilares (MNF) son agregados intracelulares constituidos por filamentos helicoidales apareados de la proteína tau (Rojas, 2008). Estos marcadores están acompañados de pérdida sináptica y neurodegeneración que se relacionan con la sintomatología cognitiva.

Una de las hipótesis dominantes para la EA, es la denominada hipótesis amiloidea. Esta propone que la enfermedad comienza con el procesamiento anormal de la proteína transmembranal precursora amiloidea y que al generar gran cantidad de péptido amiloideo de tipo A β 42, este insoluble, genera la acumulación en PN. Junto con ello, cambios a nivel micro tubular, generan la hiperfosforilación de la proteína tau, generando las MNF. Junto a ello, el estrés oxidativo e inflamatorio contribuye a la muerte neuronal, que se traduce en deterioro cognitivo y sintomatología clínica (Weiner et al., 2013). Aun así, esta hipótesis no explica la enfermedad en todas sus dimensiones, además de que es posible que estas alteraciones solo sean efectos de algún otro factor aún no descrito, ya que es posible encontrar esta acumulación anormal de proteína β amiloide en adultos mayores normales (Wirth et al., 2013).

A pesar de ello, la estrecha relación que poseen estos marcadores histológicos y la demencia, ha permitido proponer a dichas características como un criterio diagnóstico para la EA (Robillard, 2007; Trojanowski et al., 2010).

Debido a que hasta recientemente, el diagnóstico de la EA solo podía ser corroborado *post mortem*, al analizar el tejido nervioso (Choi et al., 2012), la

sintomatología clínica, sigue siendo la forma más útil para diagnosticar a estos pacientes. Junto con ella, algunos biomarcadores ha sido propuestos como apoyo en el diagnóstico, como la atrofia cerebral evidenciada por resonancia magnética, niveles de proteínas tau y β amiloide en líquido cefalorraquídeo, metabolismo de glucosa cerebral y algunos marcadores genéticos como el alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (Weiner et al., 2013).

De acuerdo a criterios empleados actualmente, el diagnóstico certero de la EA depende de contar con una evaluación clínica cuidadosa, con algún marcador biológico, ya sea de neuroimagen o líquido cefalorraquídeo, y con una evaluación neuropsicológica, que corrobore el deterioro cognitivo en algún dominio, su temporalidad y gravedad (American Psychiatric Association, 2002). Es importante considerar que pueden haber pacientes con una acumulación anormal de PN y/o MNF que nunca desarrollen un deterioro cognitivo progresivo (Seo et al., 2013).

Los casos en los que la EA se puede diagnosticar con mayor certeza son como ya se dijo, aquellos en los que se cuente con un estudio *post mortem* o aquellos pacientes que sean portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E, el cual se ha demostrado es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad (Weiner et al., 2013).

1.3 Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.

Los síntomas a los que se les presta mayor atención para el diagnóstico de la demencia son los que comprenden el dominio cognitivo. Para el diagnóstico de la EA el manual de diagnóstico psiquiátrico DSM IV (American Psychiatric Association, 2002) propone que es necesaria la disminución del rendimiento de la memoria (Criterio 1A) y al menos, una de las capacidades mentales o intelectuales siguientes (Criterio 1B): lenguaje, habilidad constructiva, y habilidad viso espacial. Esto es respecto al nivel de funcionamiento previo, basado en la pérdida parcial o global de las capacidades previamente adquiridas. Los criterios diagnóstico son mostrados en el **Cuadro 1**.

El paciente debe cumplir con:
1. Desarrollo de deficiencia cognitiva múltiple manifestada por
A. Deterioro de la memoria y
B. alguna de las siguientes alteraciones
1. afasia
2. apraxia
3. agnosia
4. deficiencia en funciones ejecutivas
2. Las alteraciones previamente señaladas, deben tener una intensidad suficiente como para repercutir en el desarrollo de las actividades ocupacionales y/o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa en esas funciones.
3. La evolución se caracteriza por una instauración gradual y deterioro continuo.
4. Las alteraciones no deben aparecer exclusivamente durante un síndrome confusional agudo
5. La evidencia clínica o pruebas complementarias, indica que se debe a una causa orgánica.

Cuadro 1. *Criterios diagnósticos para la EA de acuerdo con el DSM IV (2002).*

Mientras tanto, el diagnóstico en el DSM V (2013) cambia la nomenclatura de la enfermedad al sustituir la palabra demencia por el término de deterioro cognitivo mayor. Para el diagnóstico, toma en cuenta las siguientes características:

- El diagnóstico debe estar basado en la comprobación de la existencia de un deterioro cognitivo múltiple adquirido que afecta predominantemente a la memoria, alterando la vida social, familiar y laboral del individuo.

La EA se manifiesta en la primera etapa con los siguientes síntomas:

- Olvido de eventos completos.
- Incapacidad para recordar eficientemente.
- Dificultad para memorizar la fecha.

- Disfasia disnómica.
- Dificultad para iniciar una conversación.
- Desmotivación.
- Animo disminuido, tristeza desinterés, irritabilidad, impulsividad y alteración viso espacial.
- Trastorno del sueño y apatía.

En la segunda etapa:

- Psicosis.
- Desinhibición.
- Apatía, agitación y agresividad.

La tercera etapa evidencia daño cortical, especialmente en el hipocampo manifestándose con:

- Incontinencia urinaria e intestinal.
- Trastornos en la alimentación.
- Perdida de la autonomía e independencia y de la expresión facial.

Además la EA se manifiesta inicialmente por una discreta alteración en la ejecución normal de las actividades de la vida diaria, a medida que avanza la enfermedad se evidencian mayores alteraciones en las actividades instrumentales (AIVD) y básicas de la vida diaria (ABVD) ambas con un curso progresivo, que se traduce en discapacidad y una pérdida en la independencia, que con frecuencia ocasiona una institucionalización del paciente en las fases finales. Para el diagnóstico, entonces se requiere que el deterioro cognitivo y las alteraciones en las AIVD y ABVD sean corroboradas por un informante, y que estas alteraciones no se deban a otra patología médica.

1.4 El deterioro cognitivo leve.

El concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), fue popularizado por Petersen (2004) para referir un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la EA.

Para este autor, el deterioro cognitivo representa dentro de un continuo, un estadio intermedio entre los adultos mayores “sanos” y los que padecen EA (*Figura 1*).

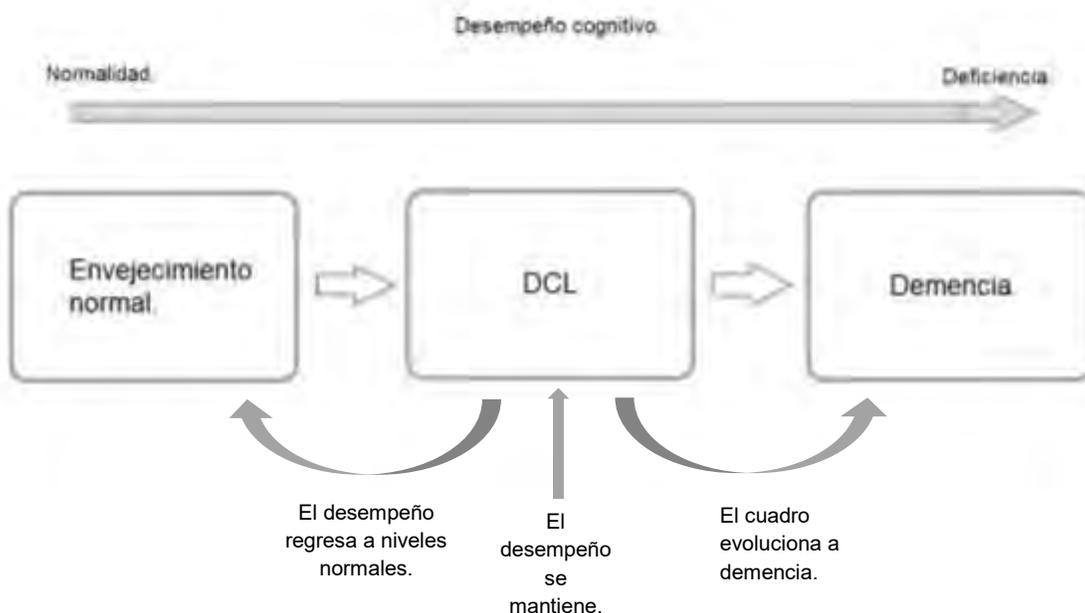


Figura 1. Posición del DCL en relación con la EA y el envejecimiento normal. Se muestran las 3 posibilidades de evolución.

De acuerdo con Morris (2001) el DCL hace referencia a una condición que generalmente afecta a individuos mayores, caracterizada por déficits aislados de la memoria, corroborados por el paciente y por el médico. Este déficit cognitivo debe ser un poco mayor a lo esperado para su edad y nivel educativo, no es normal pero dicho déficit no interfiere notablemente con sus actividades de la vida diaria y por lo tanto, no cumple con los criterios para demencia (Morris et al., 2001; Petersen, 2004).

Actualmente, la forma más común para detectar el DCL es fundamentalmente clínica, con el apoyo de pruebas de evaluación cognitiva y tamizaje cognitivo ya que el empleo de los biomarcadores existentes que permitan diferenciar a esta población clínica de sujetos sanos e identificar a aquellos con mayor riesgo de

evolucionar a demencia, sólo se recomienda usarlos dentro del contexto de estudios de investigación (Levey, Lah, Goldstein, Steenland, & Bliwise, 2006).

1.5 Diagnóstico del deterioro cognitivo leve.

El diagnóstico para el DLC de acuerdo con Petersen (2004) (**Cuadro 2**) se establece con base en los siguientes criterios:

<ul style="list-style-type: none">• El paciente presenta queja de deterioro cognitivo, corroborado por un informante.
<ul style="list-style-type: none">• Presenta un deterioro de la memoria en relación al desempeño esperado para su edad y escolaridad.
<ul style="list-style-type: none">• El resto de las funciones cognitivas están relativamente preservadas.
<ul style="list-style-type: none">• Funcionalidad conservada o levemente afectada.
<ul style="list-style-type: none">• No cumple con los criterios para demencia.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para el DCL de acuerdo a Petersen (2004).

Así, inicialmente para poder establecer el diagnóstico de DCL se requería que la memoria fuese el principal marcador de deterioro cognitivo, esto, probablemente a que este concepto surgió asociado con la EA.

Sin embargo, literatura más reciente pone de manifiesto que los dominios cognitivos afectados pueden ser: solo la memoria; la memoria junto con otro(s) dominio(s) cognitivo(s); o uno o más dominios cognitivos sin afectar a la memoria (Belden, Kahlon, Malek-Ahmadi, Tsai, & Sabbagh, 2014; Levey et al., 2006).

Algunos autores han propuesto que el dominio cognitivo afectado en el DLC puede indicar a qué tipo de demencia puede preceder. Como ejemplo de ello, algunos pacientes con DCL sin alteración de la memoria y con afectación en capacidades viso-perceptuales, viso-constructivas o viso-motoras pueden tener más riesgo de desarrollar demencia por cuerpos de Lewy (Belden et al., 2014).

Estas nuevas categorías del DCL son ampliamente referidas en la literatura (**Figura 2**). Se distingue el tipo de DCL, dependiendo si es amnésico (DCLa) o DCL no amnésico, además de diferenciar al DCL unidominio o puro (con afectación aparente en solo un dominio cognitivo, preservando los demás) y el DCL multi dominio (con más de un dominio cognitivo afectado) (Iachini, Lavarone, Senese, Ruotolo, & Ruggiero, 2009; Levey et al., 2006).

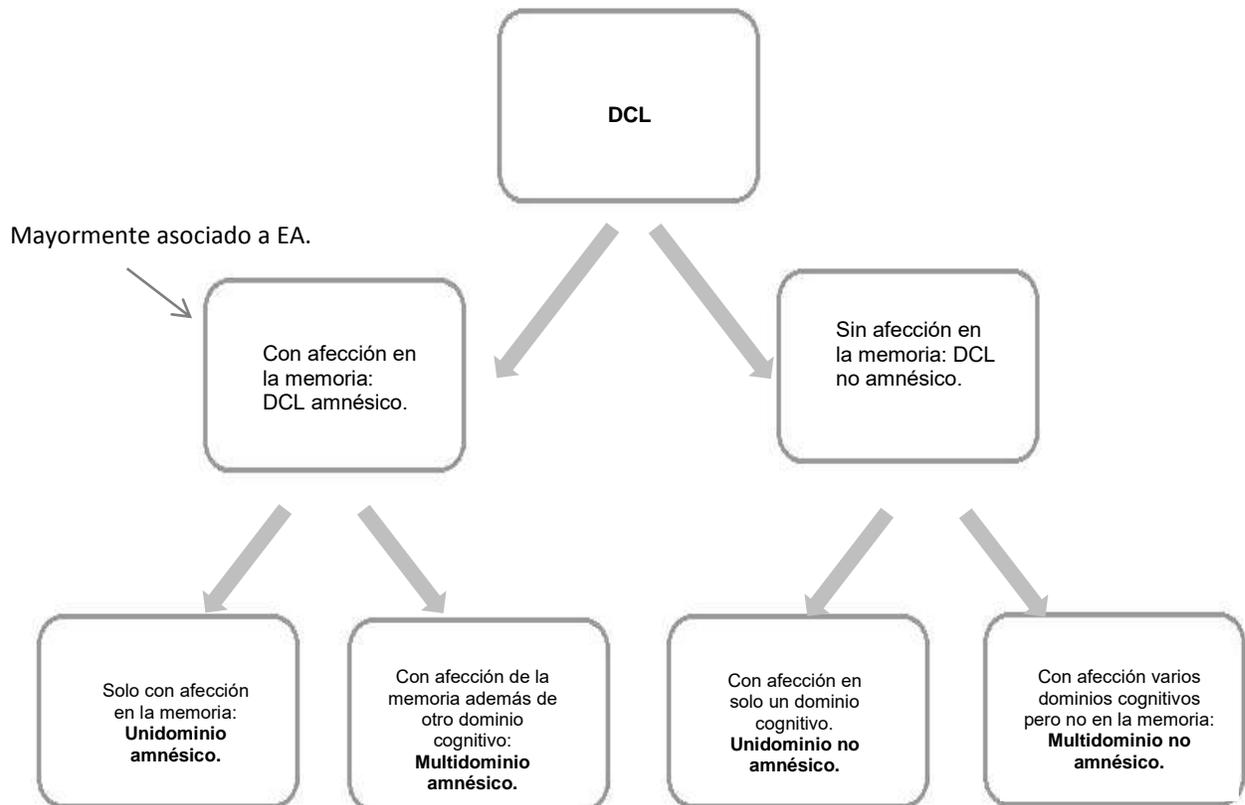


Figura 2. Clasificación para el DCL. Adaptado de Petersen (2004)

Las cifras de prevalencia del DCL en la población adulta mayor muestran un amplio rango: desde el 2.1% hasta 11.5% (Sosa-Ortiz et al., 2012). Esto tal vez debido a cierta ambigüedad de los criterios o de las mediciones realizadas. En México se ha estimado una prevalencia de 7.3% en DCL a nivel nacional (*Encuesta nacional de salud y nutrición 2012, ENSANUT, 2012*).

Como concepto clínico y objetivo de investigación el DCL ha tenido una gran aceptación en la literatura a pesar de sus constates críticas, numerosos trabajos apuntan a la importancia de su descripción e importancia (Cohen & Klunk, 2014; Geda, 2012; Morris et al., 2001). Se ha descrito también que los pacientes con DCL pueden presentar alteraciones en diferentes dominios relacionados con el espacio y la memoria visual (Iachini et al., 2009; Lambon Ralph, Patterson, Graham, Dawson, & Hodges, 2003) por lo que en el presente trabajo hemos decidido incluir pacientes con este diagnóstico.

1.6 Las relaciones anatómicas de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.

La EA es una patología neurodegenerativa, por lo que su sintomatología cognitiva debe poder correlacionarse con las alteraciones biológicas descritas en estos pacientes (Vernooij & Smits, 2012). Las alteraciones a nivel cortical son muy comunes en los pacientes con EA y son descritas como un adelgazamiento anormal principalmente de la sustancia gris de cortezas de asociación (Weiner et al., 2013).

Dentro del envejecimiento normal, se ha descrito una reducción de la sustancia gris cortical que aumenta conforme el envejecimiento avanza, sin embargo, en la EA esta reducción del tejido es mucho mayor y es asociada con la sintomatología cognitiva que la caracteriza (Fox & Schott, 2004).

Como se ha descrito, en la EA la pérdida de memoria es el síntoma cognitivo al que se le ha prestado más atención. Éste síntoma debe ser evidente, progresivo y ser medido partir de test estandarizados como la escala de memoria de Wechsler, el Test de Retención Visual de Benton (TRVB), etc. (Dukart et al., 2013; Giannakopoulos, Hof, Michel, Guimon, & Bouras, 1997).

Además se han descrito alteraciones en el lenguaje y habilidades viso-espaciales entre las alteraciones iniciales que son evidentes en el paciente con EA, a pesar de que éstas puedan variar con la evolución y gravedad del padecimiento. Así, los pacientes con EA parecen mantener habilidades de tipo social al inicio y en las

etapas intermedias del padecimiento. (Stopford, Snowden, Thompson, & Neary, 2008).

Las alteraciones sensoriales y motoras no son tan comunes en la EA típica, por lo que las regiones corticales de interés son aquellas que poseen relación con la memoria, el lenguaje, la viso construcción, etc.

Muchos trabajos se han enfocado en la correlación que poseen las funciones cognitivas alteradas con el patrón de deterioro cortical presente en los pacientes con DCL y EA (Dukart et al., 2013) por lo que la neuroimagen, tanto estructural como funcional, ha tomado gran relevancia tanto en el diagnóstico como en el estudio y entendimiento de dichas funciones y sus alteraciones.

Los estudios con resonancia magnética estructural (IRM) nos brindan información sobre cambios anatómicos cerebrales en pacientes con trastornos neurodegenerativos tales como la EA, y más recientemente, cambios asociados al DCL (Giannakopoulos et al., 1997; Pagani, Salmaso, Rodriguez, Nardo, & Nobili, 2009) mientras que la resonancia magnética funcional (IRMf) la tomografía computarizada por emisión de un solo protón (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluordexoxiglucosa (FDG) brindan diferentes tipos de correlatos sobre el funcionamiento cerebral (Seo et al., 2013; Trojanowski et al., 2010; Weiner et al., 2013). Junto con ello, el desarrollo de marcadores amiloideos para estudios de imagen, derivados de isotopos de carbono (como el Compuesto de Pittsburg PiB-C11) o de flúor (como el F18-Florbetapir) en el encéfalo de pacientes con EA y DCL brindan una aproximación al proceso de metabolización de la proteína β amiloide en pacientes vivos (Choi et al., 2012; Johnson et al., 2013; Weiner et al., 2013).

Los trabajos con estudios de neuroimagen, han centrado su atención a describir los cambios estructurales y funcionales que pueden sufrir los cerebros de pacientes con EA y DCL así como en otras etapas tempranas de la patología, incluso en situaciones donde aún no existen manifestaciones clínicas evidentes.

La estructura típicamente estudiada en la EA es el hipocampo y el lóbulo temporal medial (Vernooij & Smits, 2012) ya que son estructuras asociadas a la memoria episódica y espacial (Milner B., Squire, & Kandel, 1998), las cuales se encuentran

comúnmente afectadas en la EA (Dukart et al., 2013) y en algunos casos, el DCL (Geda, 2012)

Las estructuras temporales que comúnmente se encuentran afectadas en la EA son el hipocampo, regiones perirrinales y entorrinales, así como corteza temporal medial y el polo temporal (Lithfous, Dufour, & Despres, 2013; Trojanowski et al., 2010; Yang et al., 2012) generalmente de forma simétrica. Estas regiones típicamente presentan un volumen menor en pacientes con EA que pacientes con un envejecimiento normal, y esta afección puede ser corroborada tanto cuantitativa como visualmente en cortes T1 en la IRM estructural (Vernooij & Smits, 2012). Junto con ello, se ha descrito que esta alteración estructural se correlaciona con un hipometabolismo de estas regiones temporales a partir de PET con FDG en la EA (Dukart et al., 2010) además de encontrar una concentración de marcador amiloideo en dichas regiones temporales (Newberg, Arnold, Wintering, Rovner, & Alavi, 2012).

La atrofia cortical, el hipometabolismo cerebral temporal y la concentración de proteína β amiloide en regiones temporales mediales, se ha relacionado con la pérdida de memoria episódica y alteraciones en la memoria espacial y de navegación en la EA (Levey et al., 2006; Vlcek & Laczko, 2014).

Ademas de las estructuras temporales, en la EA se ha descrito una considerable reducción de la sustancia gris cortical en regiones parietales y parietotemporales bilateralmente (Dukart et al., 2013; Vernooij & Smits, 2012) junto con la descripción de hipometabolismo (Dukart et al., 2010) y acumulación de proteína β amiloide en dichas regiones (Ossenkopppele et al., 2012). Estas alteraciones estructurales y temporales se han asociado con alteraciones en la atención, orientación y la viso construcción de los pacientes (Reiman & Jagust, 2012).

Es importante señalar que este patrón de alteración cortical se ha descrito en la EA de presentación típica; existen presentaciones atípicas de la EA que conllevan un perfil cognitivo y alteraciones neuroanatómicas diferentes, sin embargo no son de presentación común (Vernooij & Smits, 2012).

Las alteraciones estructurales son comúnmente descritas en la EA pero no son tan evidentes en etapas tempranas de la enfermedad o en poblaciones en riesgo como el DCL (Risacher et al., 2013).

Existen trabajos que describen diferencias en el hipocampo, corteza entorrinal y perirrinal de pacientes con DCL comparados con sujetos sanos (Lithfous et al., 2013) sin embargo, algunos autores proponen que la forma de identificar pacientes con DCL es a partir de mediciones funcionales más que estructurales, ya que las alteraciones funcionales en regiones cerebrales específicas son más tempranas que la degeneración estructural (Weiner et al., 2013).

A pesar de que se han descrito que la neurodegeneración en la EA se asocia a regiones corticales específicas, también es sabido que conforme la patología progresa, la neurodegeneración se extiende hacia toda la corteza, hecho relevante debido a que es bien sabido que la pérdida de la función cognitiva global empeora progresivamente, a lo largo de la evolución del padecimiento.

La progresión de la neurodegeneración es variable dependiendo del tipo de demencia. Aun así, la literatura concuerda con una progresión parieto-temporo-frontal para la EA, que se asocia a la pérdida progresiva de funciones cognitivas asociadas (**Anexo de figuras, Figura A**) (Fox & Schott, 2004). Esto indica que en la EA típica las funciones cognitivas asociadas con estas regiones se verán afectadas, tales como: la memoria, el lenguaje, la viso-construcción y en etapas más avanzadas, las funciones frontales.

Capítulo 2. La viso construcción y la enfermedad de Alzheimer.

2.1. El concepto de viso construcción.

En la literatura existe cierta confusión para el empleo de los términos de viso-percepción, viso-construcción, y viso-espacial ya que son términos que frecuentemente se encuentran relacionados. Debido a que el presente trabajo solo se centra en los aspectos viso constructivos, es importante establecer una distinción entre estos términos a partir de sus definiciones.

Por un lado, el aspecto viso-perceptual (CVP) hace referencia a los procesos involucrados con la formación de la imagen visual (Cavanagh, 2011) por lo que involucra la vía visual primaria y las vías dorsal y ventral de la visión. Éstas se encuentran anatómico-funcionalmente diferenciadas: la vía del “como” (vía dorsal) que corre de la corteza estriada primaria (áreas de Brodmann 17 y parte de 18) hacia regiones mediales y superiores de la corteza parietal (área de Brodmann 7); y la vía del “que” (vía ventral) que corre de la corteza estriada hacia la parte posterior de corteza temporal inferior (área de Brodmann 20-21) (Kirby, Bandelow, & Hogervorst, 2010).

En contraste, la viso construcción es definida por Benton y colaboradores (1945) como una capacidad organizadora sobre una base perceptiva, es decir, la realización de una actividad en la cual diversas partes interactúan formando una unidad.

Para otros autores, en un contexto un poco mas actual, la viso construcción es un concepto un poco más restringido ya que hace referencia a la habilidad para ver un objeto o figura como un conjunto de partes y construir una réplica del original de esas partes (Ala, Hughes, Kyrouac, Ghobrial, & Elble, 2001).

La viso construcción permite la organización de los movimientos en base a una orientación de tipo visual, para la cual, los sistemas visual y motor, son necesarios. Por otro lado, la función viso-espacial (FVE) esta relacionada con diferentes propiedades espaciales, geométricas, de estimación de distancias, entre otras (Milner & Goodale, 2008). De forma general, hace referencia a la función que nos permite conocer la ubicación y/o dirección de los objetos en el entorno, en referencia a objetos externos o de nuestro cuerpo (Iachini et al., 2009).

Algunos autores como Kravits y colaboradores (2011), indican que la FVE y su representación neuroanatómica involucra a la vía dorsal de la visión y además de esta, se emplean vías de proyección cortico-corticales y cortico-subcorticales que hacen referencia a procesos diferentes relacionados con el espacio. De acuerdo con estos autores, existen 3 vías principales relacionadas con el procesamiento espacial que emergen de las regiones mediales y dorsales de la corteza parietal (**Anexo de figuras, Figura B**) (Kravitz, Saleem, Baker, & Mishkin, 2011):

- 1) la vía parieto-pre frontal (corre hacia regiones frontales y prefrontales Brodmann 10 y 11), relacionada con la memoria de trabajo espacial;
- 2) la vía parieto-premotora (corre hacia la región pre motora o área de Brodmann 6) relacionada con la conducta guiada visualmente, y
- 3) la vía parieto-temporo-medial (que corre hacia corteza temporal medial, cerca de Brodmann 20 y 21) relacionada fuertemente con la navegación espacial y atraviesa por la corteza cingulada posterior y la corteza retrosplenial

Dentro de este modelo, la viso construcción estaría circunscrita principalmente a la vía parieto-pre motora debido a su definición y a las funciones con las que se ha asociado.

Debido a que la viso construcción es un concepto que hace referencia a un evento cognitivo; para la finalidad de este trabajo, se empleará el término de función viso constructiva (FVC) para referir al proceso cognitivo. Sin embargo, la FVC debe ser operacionalizada a partir de una tarea; en el presente trabajo se considera que una tarea de copia de figuras es adecuada para este abordaje. De esta forma se empleará el término de capacidad viso constructiva (CVC) para referir a la operacionalización de la FVC.

La importancia de la evaluación de la CVC se corrobora, por ser considerada dentro de los criterios diagnosticos de la EA. Tanto en el DSM IV (2002) como en el DSM V (2013) indican además de la alteración de la memoria, el deterioro de, la capacidad viso-constructiva (CVC) y de capacidad práxica (CP), como parte de los criterios para el diagnóstico de la EA.

Junto con ello, diversos trabajos han descrito alteración en la FVE en la EA y el DCL (Croning-Golomb & Hof, 2004) en habilidades de navegación, de memoria espacial y de la FVC (Iachini et al., 2009).

De la misma manera, se indica que la CVC es de gran importancia en la evaluación de la EA y otras formas de la demencia (Forster et al., 2010; Iachini et al., 2009; Mendez, Mendez, Martin, Smyth, & Whitehouse, 1990; Mendez, Tomsak, & Remler, 1990; Vlcek & Laczo, 2014) además de que se ha encontrado que en etapas tempranas de la EA se presentan alteraciones viso-constructivas y

viso- espaciales (Forster et al., 2010; Helmes & Ostbye, 2002; Rizzo, Anderson, Dawson, & Nawrot, 2000) aunque éstas no han sido exhaustivamente descritas.

Con lo anterior, es posible establecer una diferencia conceptual entre los términos de viso construcción, viso percepción y viso espacial, sin embargo, en la práctica, es difícil establecer estas diferencias debido a que son funciones muy relacionadas y las tareas empleadas para medirlas, no son exclusivas para un concepto.

El presente trabajo se encuentra centrado en la evaluación de la CVC, sin embargo, tanto la FVE y FVP se encuentran relacionadas, por lo que es importante realizar algunas descripciones de la FVE y FVP en la EA y el DCL.

2.2 La capacidad viso espacial y viso perceptual en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.

Se ha propuesto que la afección en la CVC de los pacientes con EA se debe a la pérdida de tejido neuronal en regiones corticales tanto de la vía ventral y dorsal de la visión así como de otras regiones, sin embargo, algunos trabajos indican que esta afección también puede deberse a alteraciones en el proceso viso-perceptual de estos pacientes e incluso de alteraciones en la vía visual.

Inicialmente, algunos trabajos se centraron en tratar de describir alteraciones en la vía visual de pacientes con EA, sin embargo, los resultados son heterogéneos pero son de importancia por su relación con la CVC (Chang et al., 2014; Valenti, 2010).

En primera instancia, algunos estudios se han centrado en el análisis histológico de las características de la retina y vías visuales centrales de los pacientes con EA, y algunos reportes indican que existe algún tipo de deterioro. Por ejemplo, Hinton, Sadun, Blanks y Miller (1986) así como Sadun y Bassi (1990) reportan que algunos pacientes diagnosticados con EA presentan degeneración del nervio óptico aunque esto no es consistente en todos los casos (Hinton, Sadun, Blanks, & Miller, 1986; Sadun & Bassi, 1990). En la misma línea, el equipo de Blanks (1989) describe una disminución considerable en las células ganglionares

retinianas en 4 pacientes con EA pero con resultados diferentes para otros 12 pacientes.

Esto resulta controversial ya que otro puñado de trabajos no reportan diferencias en los pacientes con EA comparados con los sujetos controles (Davies, McCoubrie, McDonald, & Jobst, 1995; Kergoat et al., 2001).

Debido a que estos trabajos histológicos no son consistentes, no es posible concluir que los pacientes con EA tengan alguna deficiencia visual a causa de las estructuras de entrada de información.

Existe cierta relación entre la EA y enfermedades del sistema visual, como por ejemplo el glaucoma, sin embargo no se ha llegado a un consenso sobre la importancia de esta relación (Croning-Golomb & Hof, 2004).

En otra línea, se ha optado por hipotetizar que las alteraciones viso-perceptuales se deben a deficiencias del procesamiento a nivel cortical. Así, algunos autores evalúan funciones visuales que se relacionan con el procesamiento cortical en regiones sensoriales primarias, y más importante aún, cortezas de asociación. Son en este caso de especial importancia las dos vías corticales de la visión: la vía dorsal y la vía ventral (Goodale & Milner, 1992) las cuales se han diferenciado anatómicamente y funcionalmente (Kirby et al., 2010). Se acepta que la vía ventral procesa información relacionada con el reconocimiento de objetos, del color y aspectos semánticos, mientras que la vía dorsal se relaciona con el procesamiento de la percepción del espacio y del movimiento (Goodale & Milner, 1992).

Méndez y colaboradores (1990) realizaron un estudio donde investigaron de forma sistemática algunas alteraciones visuales complejas en 30 pacientes con Alzheimer. Este grupo evaluó a los pacientes en 7 diferentes dominios: 1) la agudeza visual, 2) reconocimiento de color, 3) reconocimiento de objetos y 4) rostros famosos, 5) localización espacial, 6) identificación de figuras complejas e 7) identificación de figura-fondo. Encontraron que todos los pacientes presentaron dificultades en el procesamiento de la figura-fondo de los estímulos, 17% de ellos tuvieron dificultades para reconocer objetos. Además se reporta que el grupo con EA presentó mayor dificultad y alteraciones en el reconocimiento de rostros y figuras complejas en comparación con el grupo control. Los autores concluyen

que estas deficiencias pudieran deberse a alteraciones en las cortezas de asociación visual (Mendez, Mendez, et al., 1990) probablemente con predominancia de las funciones de la vía ventral visual.

De forma similar, Cronin-Golomb y colaboradores (1995) evaluaron a 72 pacientes con EA en pruebas que evalúan la CVP. Estos autores describen que las alteraciones visuales son predictores significativos de alteraciones cognitivas y en pacientes con EA, la visión puede tener un fuerte impacto funcional en el empeño de tareas mediadas por estas funciones cognitivas. Estos autores describen que un rasgo altamente frecuente en los pacientes con EA es la dificultad para realizar la tarea de enmascaramiento visual que consiste en el reconocimiento de una figura mientras otra se sobrepone. También evaluaron otros dominios como la percepción del color, la agudeza visual, sensibilidad al contraste, organización perceptual, razonamiento espacial, y reconocimiento de objetos y rostros; aunque todos ellos mostraron resultados heterogéneos en este estudio.

En otros trabajos se han descrito deficiencias en tareas como la identificación de figuras superpuestas, enmascaramiento de formas, formas fragmentadas y discriminación del color en pacientes con EA, todas ellas funciones relacionadas con la vía ventral (Tzekov & Mullan, 2013).

En relación con los trabajos antes mencionados y algunos otros, se ha propuesto que la vía ventral sufre mayor deterioro en la EA. Aunado a esto se ha reportado una mayor concentración de MNF en regiones temporales y temporo occipitales que en regiones parietales en pacientes con EA (Bouras et al., 1990).

Se ha propuesto que la degeneración del tejido nervioso en la EA típica, abarca de regiones temporales a parietales y frontales (Weiner et al., 2013) lo cual es consistente con los datos anteriores: siendo más probable encontrar deficiencias de la vía ventral en etapas tempranas de la EA, más que alteraciones relacionadas con la vía dorsal que podrían aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad.

Sin embargo, Nawrot y colaboradores (1998) evaluaron las capacidades que poseían los pacientes con EA para la discriminación del movimiento de puntos en un pantalla. Para ello, estos autores desarrollaron una tarea que consistía en presentar diferentes patrones de movimiento de puntos y figuras a 41 pacientes

con EA leve y moderada junto a 22 sujetos controles. El participante debía decidir cuál era la dirección del movimiento. Estos investigadores encontraron que los pacientes con EA presentaban umbrales más altos para detectar figuras que se formaban a partir del movimiento de puntos en un monitor. Sin embargo, estos mismos pacientes no mostraron deficiencias para detectar puntos estáticos en su campo visual, indicando que la dificultad se debía al movimiento de los puntos. Al discutir estos resultados, Rizzo y colaboradores (2000) proponen que las deficiencias de los pacientes con EA en estas tareas no pueden ser explicadas por alteraciones a nivel retiniano o de las vías de entrada de información por lo que debe ser un procesamiento cortical. Estos autores también describen una alta correlación entre la deficiencia para detectar y establecer la dirección del movimiento en esta tarea y la severidad de la EA.

Estos trabajos contrastan de forma importante con aquellos que proponen que las funciones de la vía ventral son las mayormente afectadas, debido a que la integración del movimiento es una función que típicamente se asocia a una corteza visual V5 o temporal medial (Kandel, Schwartz, & Jessell, 1991).

Debido a que se ha propuesto que la CVP se ve afectada en la EA, otros trabajos han optado por explorar como se encuentra la integración visual en estos pacientes. La integración visual refiere a la relación que el sistema visual establece de los elementos que se perciben por separado para construir figuras completas. Por ejemplo, Kurylo y colaboradores (2003) evaluaron diferentes capacidades de organización del campo visual a partir de la presentación de diferentes tareas que pretendían evaluar los fenómenos de proximidad, alineamiento, reconocimiento de formas grandes y pequeñas. Estos investigadores describen un pobre desempeño de 12 pacientes con EA respecto a un grupo control para todas las tareas, excepto para la de alineamiento, por lo que concluyeron que los pacientes con EA presentaban alteraciones en la organización viso-perceptual.

En otro grupo de trabajos, se explora la capacidad visual relacionada con el lenguaje.

Por ejemplo, Della Salla y colaboradores (2000) evaluaron a 33 pacientes con EA en el reconocimiento del color pareado con algunos objetos comunes. Estos investigadores encontraron que la capacidad de los pacientes para discriminar color y para el reconocimiento de objetos no es consistente en todos los pacientes. Para la evaluación emplearon la prueba "Color to Figure Matching Test", donde los pacientes deben aparear un color particular con las imágenes de objetos comunes y en paralelo se evaluó la denominación de objetos. Un paciente puntúo mal en ambas tareas mientras que otros no pudieron realizar la primera debido a su incapacidad para reconocer y/o nombrar los objetos. Esto permitió concluir a este grupo que las capacidades de discriminación del color y de reconocimiento de objetos pueden disociarse pero no se describe con exactitud a que función atribuyen el déficit ya que puede ser un problema perceptual o un problema relacionado a la anomia que presentan comúnmente estos pacientes.

Los trabajos descritos nos brindan indicios de que la descripción de funciones viso perceptuales, así como sus correlatos anatómicos han sido explorados en la literatura, sin embargo no han sido exhaustivamente estudiados y la información obtenida es inconsistente. La hipótesis de que en la EA se presentan alteraciones en la CVP recientemente ha sido menos abordada, probablemente porque conceptos como la viso construcción han tomado mayor relevancia y sus métodos de abordaje son mas adecuados para los entornos clínicos. El abordaje de la FVC en la EA se describirá a continuación.

2.3 La viso-construcción en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve.

Aun cuando es sabido que para los trabajos de investigación, el diseño experimental controlado puede ser el mejor, en el ámbito clínico los métodos un poco menos estrictos pero más eficientes para este campo son más empleados. La copia de figuras es uno de los métodos de evaluación más aceptados para evaluar la CVC y diferencia a pacientes con deterioro cognitivo (que puede ser

demencia) de aquellos que no la presentan (Forster et al., 2010; Possin, Laluz, Alcantar, Miller, & Kramer, 2011).

Como ejemplos de este grupo de pruebas, tenemos la copia de los pentágonos entrecruzados (CPE) incluida en el mini mental state examination (MMSE), diseño de figuras complejas como la copia de la figura compleja de Rey (PFR) y la prueba del dibujo del reloj (PDR) (Salmon & Bondi, 2009).

En el ámbito clínico, la CPE posee relevancia debido a que forma parte del instrumento para el tamizaje de funciones cognitivas más empleado a nivel internacional: el MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) que cuenta con estudios de validación para México (Ostrosky-Solis, Lopez-Arango, & Ardila, 2000; Salmon & Bondi, 2009).

La CPE se ha empleado para la evaluación de las CVC, además algunos autores le han atribuido la capacidad diferenciar clínicamente a pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (DLB) de pacientes con EA. Se ha descrito que tanto los pacientes con EA como lo que padecen DLB presentan alteraciones en su CVC, aunque estos últimos las desarrollan con mayor frecuencia y tal vez, mas tempranamente (Ala et al., 2001; Cormack, Aarsland, Ballard, & Tovee, 2004).

Recientemente se han propuesto algunas evaluaciones cualitativas para la CPE que analizan el tipo de error más común en pacientes con demencia, particularmente con EA y DLB (Caffarra et al., 2013; Mitolo et al., 2014). Esto hace evidente que algunos expertos en demencia, comienzan a darle mayor importancia a la exploración cualitativa de la viso-construcción en la evaluación y diagnóstico diferencial de dichos padecimientos.

La principal limitación de la CPE es su corta extensión. Ya que es un ítem que forma parte de una prueba de tamizaje, a la cual se le valora con un punto, por lo que no es posible evaluar la CVC de forma exhaustiva con él.

La PFR es otra prueba ampliamente usada para la evaluación de pacientes con EA. Está integrada por dos fases para aplicación: a la copia y a la evocación. En su primera fase, la FCR evalúa tanto la capacidad viso-constructiva como aspectos que se incluyen dentro de las funciones ejecutivas: planeación, atención, memoria de trabajo, etc. En su segunda fase (de evocación) es una prueba de

memoria visual, ya que la reproducción de la figura se realiza después de un tiempo determinado (Cortez et al, 1996).

Las regiones corticales con activación positiva al realizar la copia de la FCR involucran al córtex occipital, la corteza temporo-parietal bilateralmente y a la corteza frontal derecha en mayor medida (Melrose, Harwood, Khoo, Mandelkern, & Sultzer, 2013). También se ha descrito que la complejidad de la figura al copiarla, puede modificar las regiones corticales asociadas (Melrose et al., 2013).

De acuerdo con Forster y colaboradores, (2010) la copia de una figura compleja, similar a la Figura de Rey, se correlaciona con la actividad en el giro fusiforme de forma bilateral, el giro temporal inferior derecho, el giro cingulado anterior izquierdo, el giro para hipocampal izquierdo, el giro temporal medial derecho y la ínsula derecha; indicando que se involucran regiones de asociación e integración visual de alto orden de la vía ventral. Mientras tanto, el realizar la copia de figuras menos complejas se asocia con la activación únicamente de regiones de la corteza temporal inferior de forma bilateral, el precuneo bilateral, el cuneo derecho, el giro supra marginal derecho y el giro medial temporal derecho, que comprenden regiones asociadas con la vía dorsal visual. Al parecer, la copia de figuras implica la activación, tanto de las vías visuales dorsal y ventral en diferentes momentos, y entre mayor complejidad, se incorporan más regiones relacionadas con el control ejecutivo.

La FCR presenta dos limitaciones importantes para su aplicación rutinaria en países con bajo nivel educativo: la primera por tratarse de una figura compleja, no es una prueba adecuada para poblaciones con baja escolaridad, la segunda es el tiempo y entrenamiento requerido para su calificación e interpretación, lo que la hace un a prueba difícil para uso clínico y tamizaje cognitivo rutinario.

Por otro lado, la PDR ha sido ampliamente usada para el tamizaje de la demencia. Esta fue introducida para evaluar capacidades viso-constructivas, perceptuales y de memoria; ha demostrado servir como una prueba sensible en la discriminación entre pacientes con demencia y sujetos normales (Martinez-Aran et al., 1998).

Se ha reportado que la PDR se asocia con la activación con regiones corticales diferentes, dependiendo si el test se aplica a la copia o en su variante ejecutiva,

donde se pide que el paciente realice el dibujo completo con solo la instrucción verbal y sin el modelo presente. De acuerdo con Shon y colaboradores (2013), la copia del reloj se relaciona con actividad de regiones temporo-parietales, mientras que la evocación espontánea a la orden, se relaciona con regiones temporo-parietales bilateralmente y regiones frontales mediales izquierdas. De forma similar a lo reportado con la PFR, el empleo de regiones corticales asociadas con las funciones ejecutivas puede ser variable dependiendo del tipo de tarea que se realice (Possin et al., 2011; Shon et al., 2013). Estos trabajos nos indican que, realizar la reproducción de la figura, mientras ésta está presente, se ha relacionado con la evaluación viso-constructiva, mientras que hacerlo por evocación o por instrucción verbal, implica la participación de más procesos cognitivos.

Estas observaciones contrastan con la idea de que la función viso-constructiva es solo dependiente de vías parieto-premotoras. De acuerdo a los trabajos anteriormente señalados, se puede considerar que la participación de estructuras cerebrales y procesos cognitivos asociados dependerá de la complejidad de la tarea a realizar.

Tomando estas consideraciones, algunos trabajos han demostrado la relación de algunas estructuras corticales con la CVC. Bajo esta línea, el trabajo de Biesbroeck y colaboradores es relevante por la cantidad y heterogeneidad de sus participantes. Este grupo evaluó a 111 pacientes con lesión cerebral con la PFR en su modalidad de copia. Estos autores indican que la CVC posee relación con la actividad del lóbulo parietal superior derecho, el giro medial y angular del lóbulo occipital, además de regiones del lóbulo frontal, lóbulo temporal superior y giro supra marginal (**Anexo de figuras, Figura C**) (Biesbroek et al., 2014).

Se hace hincapié en que los análisis en base a neuroimagen asocian regiones corticales mayormente del hemisferio derecho con la CVC; debido a que regiones homólogas del hemisferio izquierdo, muy comúnmente se asocian a procesos lingüísticos. Esto derivado de la idea sobre la especialización funcional de los hemisferios cerebrales (Kandel et al., 1991).

En el campo del análisis cualitativo de la copia de figuras, algunos trabajos han propuesto que es importante identificar qué tipo de errores son los más comunes en los pacientes con EA, para con ello, poder analizar y describir de manera más detallada tal disfunción. Por ejemplo, Lee y colaboradores (2011) indican que los errores más comunes de pacientes con EA inicial y moderada en el PDR, se relacionan habilidades espaciales y/o de planeación. En otro trabajo, se describe que los pacientes con EA presentan más errores relacionados con el déficit conceptual más que espacial a la copia del reloj (A. Y. Lee, Kim, Choi, & Sohn, 2009) Los diferentes resultados reportados sugieren que no se ha llegado a un consenso en relación a cuál o cuáles son los errores más comunes en pacientes con EA en la PDR.

Las pruebas antes mencionadas, se han empleado más extensamente en pacientes con EA, sin embargo, la descripción de esta función en pacientes con DCL he sido menos explorada debido a que para estos pacientes, hasta ahora el blanco principal han sido las alteraciones de memoria (Iachini et al., 2009) y en ciertos casos, las funciones viso-espaciales, de lenguaje o funciones ejecutivas (Lambon Ralph et al., 2003).

Se ha reportado que los pacientes con DCL presentan más alteraciones en la memoria de trabajo, en funciones atencionales y ejecutivas y no necesariamente en la memoria semántica, en el lenguaje y funciones viso-espaciales. Este último dominio ha sido evaluado por algunos autores con la FCR con resultados heterogéneos. Algunos otros dominios cognitivos han sido evaluados con el reconocimiento de objetos y el tareas sobre mantenimiento de la atención (Lambon Ralph et al., 2003).

Se ha reportado también que los pacientes con DCL presentan alteración en su sensibilidad visual al contraste, es decir, que se requiere de una mayor diferencia en la saturación del color entre un objeto y su fondo para diferenciarlos, eso implica que estos pacientes presentan más dificultad para distinguir los límites de un objeto (Risacher et al., 2013). Junto con ello, se ha demostrado que los pacientes con DCL pueden presentar alteraciones de tipo viso espacial. Sin embargo, los pacientes que lo presentan con más frecuencia, son aquellos que

poseen más riesgo de desarrollar demencia por cuerpos de Lewy más que EA (Belden et al., 2014).

Los trabajos antes descritos evidencian la importancia de la valoración viso-constructiva y viso-espacial en las demencias, ilustran además como la copia de figuras es el método más comúnmente usado para explorar dichas funciones. Junto con ello, se ha señalado que no se ha tipificado en consenso si existe un tipo de error típico en la EA, a pesar de que en los últimos años se haya trabajado en la calificación cualitativa como una forma de evaluación (Caffarra et al., 2013; Mitolo et al., 2014). Algunos autores han propuesto que es de especial relevancia identificar si existe algún error específico más común en la copia de figuras en un tipo particular de demencia o a lo largo del padecimientos y si esto se relaciona con alguna función de las involucradas en el proceso viso-constructivo.

Finalmente y como ha sido repetidamente señalado, no se ha explorado ampliamente esta función en sujetos con DCL.

2.4 Evaluación de la capacidad viso constructiva.

La CVC requiere la participación de elementos, tanto motores como visuales, estos últimos incluyen aspectos viso-espaciales (Biesbroek et al., 2014). Su evaluación puede realizarse mediante dos tipos principales de pruebas: el dibujo y las pruebas de ensamblaje o construcción (Lezak, Howienson, Blinger, & Tranel, 2012).

La evaluación de la CVC en la demencia puede ser realizada con ambos métodos, sin embargo, las más empleadas a nivel clínico son las que se realizan con dibujos (Salmon & Bondi, 2009).

Entre las pruebas de copia de figuras antes mencionadas (PPE, PDR y PFR), existen otras que permiten evaluar la CVC, tales como: el test viso motor de Bender, la copia libre de figuras o las incluidas en la batería del consorcio para establecer un registro para la enfermedad de Alzheimer (CERAD) (Lezak et al., 2012).

Junto a todas ellas, una de las pruebas clásicas más aplicadas en el campo clínico, psiquiátrico y de lesiones cerebrales, es la prueba de retención visual de Benton (PRVB) (Benton, 1945). La principal ventaja de esta prueba radica en haber sido diseñada especialmente para evaluar las funciones viso-espaciales, viso-perceptuales, viso-constructivas y de memoria visual en sus diferentes formas de aplicación (Lezak et al., 2012).

Así, la PRVB ha sido mayormente asociada con la función viso-espacial y viso-constructiva, a diferencia de la PFR, la cual también se asocian con las funciones ejecutivas y con la PDR que también se asocia con elementos semánticos (Han, Seo, Yi, Choe, Byun, Sohn, Choi, Lee, Jhoo, Youn, Kim, Woo, & Dong Young Lee, 2014).

2.5 La prueba de retención visual de Benton.

La PRVB fue originalmente publicada en 1945 por Arthur Benton y colaboradores (Lezak et al., 2012), y validada para población de habla hispana en 1974 (Benton, 2002). De acuerdo con su manual en su 5ta revisión española (Benton, 2002) la finalidad de esta prueba es detectar las anomalías en: la percepción visual, las habilidades viso-constructivas y la memoria visual.

En su forma clásica, la PRVB consiste en una serie de 10 dibujos con propiedades espaciales que el sujeto debe reproducir bajo diferentes condiciones.

Con la prueba se evalúa primero el número de reproducciones correctas, por similitud con los modelos copiados, y después se cuantifica la cantidad de errores. De la misma forma, incluye una calificación cualitativa, ya que los errores pueden ser agrupados en 6 categorías de acuerdo a su tipo: 1) omisión o adición, 2) distorsión por reproducción incorrecta o sustitución, 3) perseveración de dibujos aparecidos en láminas anteriores, 4) rotaciones, 5) desplazamiento de la posición relativa de las figuras y 6) errores en la reproducción del tamaño. La prueba establece criterios para la calificación de cada tipo de error para la evaluación de la percepción visual de una forma detallada.

De forma convencional, la PRVB se emplea para la evaluación de la memoria visual, esto es: el paciente debe copiar la figura que ha visto, después de cierto tiempo de haberla retirado de su campo visual. De hecho, esta prueba ha demostrado ser útil en la caracterización de pacientes con EA, pero particularmente evaluados en lo referente a su memoria visual (Lezak et al., 2012). Hasta la quinta edición revisada del manual de la PRVB (Benton, 2002) , existen 4 formas de aplicación (A, B, C y D), de las cuales la A, B y D son formas para la evaluación de la memoria visual al no mantenerse presentes los estímulos ante el sujeto cuando ejecuta el dibujo de las figuras. Existen 3 grupos diferentes de 10 figuras cada uno (a, b y c), que son relativamente equivalentes y pueden ser aplicados en cada una de las 4 formas de aplicación (A, B, C y D). Estos 3 grupos fueron diseñados para poder aplicar varias veces la prueba al mismo sujeto sin que exista un problema por el aprendizaje de los estímulos.

La forma de aplicación C es de especial importancia, la cual consiste en que el paciente copie los dibujos que se mantienen ante su vista, por lo que en este caso evalúa la CVC de forma similar a como lo hacen la fase de copia de la PFR o en la CPE del MMSE.

Adicionalmente a esta forma de evaluación, recientemente se han adherido dos formas adicionales de aplicación que pretenden evaluar la capacidad de reconocimiento viso-perceptual del paciente: la forma F y G, éstas incluyen a los mismos 3 grupos de 10 ítems y 4 estímulos similares a cada uno de ellos, de los cuales el paciente debe elegir cual es igual al primero. Estas formas de evaluación pueden aplicarse con una demora temporal para evaluar la memoria visual o mientras el paciente observa todas las figuras, evaluando su capacidad de reconocimiento.

2.6 Uso clínico de la prueba de retención visual de Benton.

La ejecución de muchas pruebas de evaluación cognitiva se encuentra bajo la influencia de factores sociodemográficos y culturales.

Para la PRVB la edad es uno de los parámetros más importantes ya que se ha descrito que el nivel de ejecución decae conforme la edad incrementa (Benton, 2002).

Se reporta que el efecto de la edad es más evidente entre sujetos a partir de 69 y 71 años, sin embargo, este decremento es menos pronunciado en sujetos con mayor nivel educativo (Coman et al., 1999).

Referente al género, algunos trabajos han reportado que no existe diferencia significativa entre hombres y mujeres (Coman et al., 2002). A pesar de ello Resnick y colaboradores (1995) realizaron un estudio comparativo de 2000 participantes, donde concluyen que las mujeres presentan más errores de omisión y rotación que los hombres. Todos estos participantes también mostraron diferencias al ser comparados por edad y escolaridad, al mostrar que los errores de omisión distorsión y rotación se presentan con mayor frecuencia en participantes con más edad y con menos escolaridad (Resnick et al., 1995).

Respecto a los tipos de error más comunes en pacientes con patología neurológica, es importante mencionar los trabajos de Vollant y colaboradores (1986) quienes exploraron la ejecución en pacientes con EA. Encontraron un mayor número de errores de omisión y perseveración en estos pacientes comparándolos con sujetos controles.

Autores como La Rue, D'Elia, Clark, Spar, & Jarvik, (1986) reportan resultados similares (mayor número de omisiones) en pacientes con probable EA. Es importante decir que estos trabajos fueron realizados con métodos de trabajo enfocados en la memoria visual, por lo que la forma de aplicar la PRVB se describe con retardo en la copia, es decir, el paciente debe de reproducir la figura que le fue presentada tiempo antes.

Uno de los trabajos relevantes en este campo, por la cantidad de pacientes evaluados y relevancia en la aplicación de la prueba en población geriátrica, es realizado por Coman y colaboradores. Publicaron dos artículos (Coman et al., 1999, 2002) donde comparan la ejecución de la PRVB en 156 adultos mayores normales, 435 sujetos normales con quejas subjetivas de memoria y 129 sujetos con algún daño neurológico.

Los objetivos de este estudio, fueron evaluar el impacto de la edad y el nivel educativo en diferente población geriátrica en la PRVB en su forma de aplicación A de memoria visual (PRVBa).

Los autores concluyeron que la edad se correlaciona de forma negativa con la calificación total de la prueba. Se realizaron 4 grupos cuyo criterio de agrupación fue la edad. Encontrando que los sujetos normales de entre 55 y 64 años de edad, presentaron una media de 6.83 de calificación en el TRVBa; sujetos de 65 a 74 años una media de 6.30; los de 75 a 84 años una media de 4.90 y sujetos de más de 85 años, una media de 4.45.

En cuanto al grupo de pacientes con quejas subjetivas de la memoria (QSM), las medias de calificación fueron las siguientes: para el grupo de edad entre 55 y 64 años, fue de 6.64, para el grupo de 65 a 74 años, la media fue 6.45, para el de 75 a 84 años, de 5.51 y para 85 años y más, la media fue de 5.00.

Referente al nivel de educación, estos autores reportan un menor decremento en las calificaciones de pacientes con mayor nivel educativo. Aun así, se reporta que tanto sujetos normales, como pacientes con QSM con menos de 12 años de educación, se mantienen con puntuaciones similares para el grupo de la edad correspondiente (Coman et al., 2002).

Es importante enfatizar que estos valores son aproximados y se han obtenido en población de EUA, con un nivel educativo más alto que el promedio para la población mexicana.

En otro trabajo, Zonderman y colaboradores (1995) realizaron un seguimiento longitudinal a sujetos normales, que podrán o no desarrollar EA.

Estos autores indican que los pacientes que se convierten en EA, presentan alteraciones de la memoria visual evaluada con la PRVBa años antes de que el cuadro clínico de la EA se identifique. Por lo que indican que la memoria visual puede ser un marcador importante para realizar un pronóstico inclusive 6 a 15 años previos a la aparición clínica de dicha enfermedad (Zonderman et al., 1995).

Desde hace años se ha demostrado que el nivel educativo tiene una fuerte influencia en la ejecución de la mayoría de las evaluaciones neuropsicológicas (Snowdon et al., 1996).

De acuerdo con Le Carret y colaboradores (2003), las diferencias entre el desempeño entre diferentes poblaciones pueden deberse a dos componentes: las habilidades conceptuales y el control de procesos ejecutivos. Este grupo de autores realizaron un trabajo longitudinal por 10 años, con 829 pacientes evaluados con una batería neuropsicológica, en la que se incluyó a la PRVB en su variante para reconocimiento.

Para estas formas de aplicación, se le presenta al sujeto a evaluar, una figura que tendrá que reconocer posteriormente de entre cuatro figuras similares. Estas figuras están acomodadas en una matriz de 2x2.

Este grupo reportó que el nivel de escolaridad influye tanto en la ejecución de la copia de las figuras, como de su reconocimiento. Sin embargo, estas influencias están más relacionadas con la memoria de trabajo que con las habilidades viso espaciales, la cual puede estar mediada a su vez por mejores técnicas de codificación y registro de información o mejor estrategia de reconocimiento. Para estos autores, un mejor nivel educativo facilita que el sujeto tenga mejores estrategias de registro y almacenamiento lo cual se relaciona con un retardo en la expresión de síntomas cognitivos en enfermedades neurodegenerativas como la EA (Le Carret et al., 2003) lo que correspondería a la reserva cognitiva.

Existen otros autores como Byrd y colaboradores (2005) que proponen que estas diferencias entre los adultos mayores pueden deberse a la frecuencia con la que el sujeto lea más que directamente a su nivel educativo. Esto es, que los pacientes que inviertan menor tiempo en la lectura, tienen peor ejecución en la copia de las figuras. De esta forma reportan que los sujetos con menor experiencia en la lectura presentan más errores en los ítems con figuras geométricas más que errores viso espaciales, Además de ello, estos autores indican que en la forma de reconocimiento de la PRVB, los sujetos con menor experiencia en la lectura presentan más errores al reconocer los estímulos que se encuentran en la parte baja de la matriz de 2x2 (Byrd et al., 2005), hecho también reportado por otro grupo (Le Carret et al., 2003). Esto indica que la ejecución de la PRVB puede estar influenciada por algunos factores además del nivel educativo.

Respecto a trabajos realizados en población de habla hispana, los trabajos son limitados. La validación de PRVB se ha realizado en población española (Benton, 2002) y en Estados Unidos de América en población latina (Rey, Feldman, Rivas-Vazquez, Levin, & Benton, 1999), aunque en esta última, solo se establecen criterios para las pruebas de Benton que no contaban con validación anterior: las formas de discriminación de la forma, que corresponderían con los métodos de aplicación F y G.

Vidal y Campos (1985) realizaron un trabajo de evaluación de pacientes con lesión cerebral contra sujetos normales con el TRVB en su forma C, con el grupo de figuras A. La copia de las figuras en ambos grupos presento diferencias: el grupo de pacientes presentaron mayor número de errores que los sujetos controles. Los sujetos con lesión cerebral realizaron mayor número de rotaciones, distorsiones y perseverancias, es importante mencionar que este grupo fue muy heterogéneo.

De acuerdo con Strauss, Sherman y Spreen (2006), la administración tipo C del PRBV permite dissociar la memoria visual de los procesos perceptuales y motores, es decir, de la CVC.

De acuerdo con el manual de la prueba (2002), la cuantificación del tipo de error como omisión, perseveración, rotación, etc., no son por si mismos diagnósticos, pero pueden apoyar o cuestionar a las diferentes impresiones diagnósticas. Como ejemplo, un alto número de errores de perseveración sugiere un síndrome frontal, a diferencia de la omisión de figuras periféricas, la cual se presenta con más frecuencia en pacientes con negligencia hemiespacial izquierda, esto siempre y cuando se empleen pruebas adicionales que sustenten las hipótesis.

La PRVB en su forma de copia o evocación (formas A, B, C), es sensible en la detección de la demencia inicial, y de acuerdo con Kawas y colaboradores (2003) puede ayudar a identificar sujetos que están en riesgo de desarrollar demencia a futuro. Estos autores reportan que, sujetos con 6 o más errores en la administración A (de evocación) fueron casi dos veces más propensos a desarrollar EA 10 o 15 años después, comparados con los participantes con menos errores.

Se ha reportado también que pacientes con esquizofrenia tienen un pobre desempeño en esta prueba. Estos errores se han atribuido a patrones anormales de escaneo visual y fijación relacionados con el déficit de atención presente en estos pacientes (Obayashi, Matsushima, Ando, Ando, & Kojima, 2003).

Se ha reportado que las regiones corticales asociadas con la ejecución de la PRVBc son regiones parietales inferiores, el giro temporal superior, giro frontal inferior y medial, además de regiones mediales inferiores de la corteza occipital (**Anexo de figuras. Figura D**) (Han, Seo, Yi, Choe, Byun, Sohn, Choi, Lee, Jhoo, Youn, Kim, Woo, & Lee, 2014). Estas regiones son de predominio derecho, indicando una porción mayor de procesamiento viso-espacial que de funciones lingüísticas de acuerdo con la clásica idea de la especialización hemisférica (Kandel et al., 1991).

Los trabajos de neuroimagen permiten identificar regiones corticales asociadas tanto con la ejecución de la PRVBc (Han, Seo, Yi, Choe, Byun, Sohn, Choi, Lee, Jhoo, Youn, Kim, Woo, & Lee, 2014) y las regiones asociadas con la CVC (Biesbroek et al., 2014; Forster et al., 2010; Possin et al., 2011); estas son: la región occipital medial, el giro temporal superior derecho y la región frontal posterior. Estas similitudes son más acentuadas en el hemisferio derecho, aspecto relevante ya que son regiones menos relacionadas con funciones ejecutivas o de procesamiento lingüístico. Esto complementa las ideas ya propuestas sobre la validez que posee la PRVBc para medir la CVC.

Todos los trabajos antes mencionados demuestran que la PRVB, en sus diferentes formas de aplicación, es una prueba ampliamente utilizada en pacientes con alteraciones cognitivas diversas.

Capítulo 3. Método.

3.1 Planteamiento del problema.

Se ha señalado que en los pacientes con EA entre las alteraciones cognitivas que presentan, se encuentran alteraciones en las capacidades viso-constructivas y

viso-espaciales. La forma clásica de evaluar esta capacidad es con pruebas consistentes de copia de figuras. A pesar de que se ha descrito ampliamente la deficiencia en el desempeño de los pacientes con EA en la copia de figuras, hasta ahora no se ha documentado de forma clara si existen errores característicos en este grupo de pacientes durante dicha ejecución. Por otro lado, se ha considerado que algunos sujetos con DCL pueden comportarse como un estado prodrómico de la EA y a pesar de que se han reportado alteraciones en funciones espaciales, existen pocos trabajos que evalúan propositivamente la función viso-constructiva en este grupo. Debido a que la EA es una patología neurodegenerativa progresiva e incapacitante para la cual aún no contamos con un tratamiento curativo, en los últimos años se ha prestado especial atención en su diagnóstico temprano. Por ello, el evaluar las funciones cognitivas en el DCL es de gran relevancia, así como identificar posibles marcadores cognitivos que nos permitan identificar en forma temprana a sujetos con mayor riesgo de presentar EA.

Surge así la necesidad de explorar y comparar en forma más amplia y propositiva la función viso-constructiva en el DCLa y en la EA; así como su comparación con sujetos controles (SC), en la búsqueda de marcadores cognitivos tempranos.

3.2 Justificación.

La EA es una patología muy estudiada en sus manifestaciones clínicas, histológicas y moleculares. A pesar de ello, algunos dominios cognitivos no han sido explorados de forma exhaustiva. Una de los dominios insuficientemente estudiados es el que refiere a la CVC. Esta capacidad, le permite al paciente una adecuada integración viso-perceptual y motora-visual.

Está documentado que la CVC se encuentra afectada en etapas tempranas de la EA, sin embargo no se ha descrito en detalle la historia natural y sus posibles correlatos fisiopatológicos de dicha alteración.

Debido a que el DCLa ha sido propuesto como un probable estado prodrómico de la EA, se estudiará la CVC en este grupo, con la intención de evaluar y comparar

dicha ejecución, en una gama más amplia de la demencia, lo que incluye los siguientes grupos: EA, DCLa y SC.

3.3 Pregunta de investigación.

¿Qué diferencias se obtienen al comparar la CVC entre pacientes con EA, DCLa y SC con base en su ejecución en la PRVBc en dos formas de calificación (calificación total y calificación por número de errores)?

3.4 Objetivo.

- Explorar la CVC en: pacientes con EA y DCLa y en SC; evaluando esta función con la Prueba de Retención Visual de Benton en su forma de aplicación C(PRVBc) con su forma de calificación total (calificación 1) y calificación por número de errores (calificación 2).

3.5 Objetivos específicos

- Evaluar la CVC de pacientes con EA, DCLa y SC con la PRVBc.
- Comparar el puntaje total en la PRVBc obtenida por pacientes con EA, DCLa y SC (calificación 1).
- Comparar el número de errores totales obtenidos en la PRVBc entre pacientes con EA, DCLa y SC (calificación 2).
- Describir el tipo de errores obtenidos entre los pacientes con EA, DCLa y EA.

3.6 Hipótesis.

Debido a que el DCLa ha sido considerado como un estado intermedio entre la demencia y el envejecimiento normal y sabiendo que la CVC se ve afectada en la demencia tipo EA, se espera que la ejecución de estos y sujetos con DCLa sea

más deficiente, comparada con la ejecución de sujetos controles en la PRVBc. El desempeño en dicha prueba se verá afectado en forma gradual, siendo los pacientes con EA, los de peor ejecución, seguido de los pacientes con DCLa y finalmente, siendo el grupo de los SC que presentará el mejor desempeño.

3.7 Variables.

3.7.1 Variable independiente o de comparación:

Los grupos formados por SC, DCLa y EA.

3.7.2 Variable dependiente o de resultado:

CVC, medida con la PRVBc en 2 formas de calificación.

3.7.3 Variables confusoras o de ajuste:

Edad, escolaridad y puntajes obtenidos en las pruebas de tamizaje cognitivo (MMSE, FVS. FVF y PDR).

3.8 Población y muestra

El diseño de este trabajo corresponde a un estudio observacional, transversal analítico, de comparación entre grupos donde se medirán en una sola ocasión las variables de interés (Sampieri, Collado, & Lucio, 2008)

Muestreo de tipo no probabilístico intencional. Se solicitó la participación de pacientes de la clínica de demencias de la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, "Manuel Velasco Suarez" con diagnósticos de DCLa o EA y de sujetos controles sin diagnóstico realizado por los psiquiatras del laboratorio de demencias.

Para cada uno de los grupos presentados a continuación, se recluto a 15 sujetos por grupo, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión.

3.9 Criterios de Inclusión para el estudio.

3.9.1 Para el grupo clínico.

Pacientes con diagnóstico de EA.

- Sin importar el género.
- Edad entre 50 a 75 años.
- Con escolaridad mínima de 6 años.
- Clínicamente diagnosticados con probable EA basado en los criterios de DSM IV (American Psychiatric Association, 2002) en un estadio leve a moderado.
- Con puntuaciones de MMSE (<24 puntos).
- Con las siguientes evaluaciones que se aplican en forma sistemática la consulta externa en el INNN:
 - Prueba del reloj (PDR)
 - Fluencia verbal fonética (FVF)
 - Fluencia verbal semántica (FVS)
 - Cuestionario del Informante sobre Deterioro Cognitivo (IQ code).
 - Inventario Neuropsiquiátrico (INP)
- Con firma de consentimiento informado por el participante o su cuidador.

Sujetos con DCLa.

- Sin importar el género.
- Edad entre 50 y 75 años.
- Escolaridad mínima de 6 años.
- Que cumpla con los criterios para DCLa (Petersen, 2004).
- Con puntajes en el MMSE arriba del punto de corte establecido para demencia (>23 puntos) y
- Que cuenten con todas las evaluaciones que se realizan en la consulta externa del INNN: PDR, FVF, FVS, IQ code e INP.
- Contar con firma de consentimiento informado por el participante.

3.9.2 Para el grupo control (GC).

- Sin importar el género.
- Edad de 50 a 75 años.
- Con escolaridad elemental (no menor a 6 años).
- Sin diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia.
- Con funcionalidad y desempeño cognitivo preservados para su edad.
- Lo anterior corroborado por un informante y por su desempeño en la ejecución de las siguientes pruebas de tamizaje cognitivo: MMSE, PDR, FVF y FVS.
- Contar con la firma de consentimiento informado por el participante.

3.10 Criterios de exclusión.

3.10.1 Para el grupo clínico:

- Que tengan antecedente de comorbilidades neurológicas que pudiesen interferir en el diagnóstico de demencia o deterioro cognoscitivo tales como traumatismo craneoencefálico severo, delirium, neuroinfección, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson o epilepsia.
- Padecimientos sistémicos agudizados y fuera de control (hipertensión arterial, diabetes mellitus, desequilibrio hidroeléctrico, etc.)
- Que presenten duda diagnóstica referente al subtipo de demencia.
- Que no puedan realizar o completar la prueba debido a la gravedad del padecimiento o alguna otra causa que impida su evaluación (por ejemplo amaurosis, artritis deformante incapacitante).

3.10.2 Para el grupo control.

- Que tengan antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas o demenciales.
- Que cursen con enfermedades neurológicas que pudiesen afectar la evaluación cognoscitiva, tales como traumatismo craneoencefálico severo,

delirium, neuroinfección, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson o epilepsia.

- Padecimientos sistémicos agudizados y fuera de control hipertensión arterial, diabetes mellitus, desequilibrio hidroeléctrico, etc.).

3.11 Criterios de eliminación.

- Evaluación incompleta
- Retiro voluntario.

3.12. Material.

Prueba de Retención Visual de Benton en su forma de aplicación c. Fue propuesta originalmente para la evaluación de la memoria visual (Benton, 1945) y posteriormente para la evaluación de la CVC (Benton, 1962). Se ha validado para población de habla hispana en su 5 edición española (Benton, 2002). Posee datos normativos para población de habla hispana desde 8 años hasta población geriátrica ajustados por escolaridad y edad, con diferentes puntos de corte para sus 5 formas de aplicación (A, B, C, D, E).

Mini mental state Examination empleado inicialmente para la valoración del estado cognitivo global (Folstein et al., 1975) y validado para población Mexicana (Ostrosky-Solis et al., 2000; Salmon & Bondi, 2009) se establece un punto de corte de 24 puntos para establecer sospecha de deterioro cognitivo empleado internacionalmente (Salmon & Bondi, 2009).

Fluencia verbal fonética (FVF) y Fluencia verbal semántica (FVS). Son pruebas de ejecución donde el participante genera tantas palabras como sea posible dependiendo de la categoría semántica o fonológica que se requiera. Estas pruebas se han validado para población mexicana y posee datos normativos

ajustados por edad y escolaridad, incluida población geriátrica (Ostrosky-Solís F, Lozano A, Ramírez M, Picasso H, & Gómez E, 2003)

Hojas de respuestas

Lápiz.

Hojas blancas media carta.

3.13 Administración de la PRVBc.

Ya en el espacio donde se realizaría la evaluación, se solicitaba al participante que tomara asiento frente al evaluador. Se confirmaban algunos datos sociodemográficos básicos y se procedía señalizando el inicio de esta parte de la evaluación indicando:

“Ahora comenzaremos con su evaluación ¿Está listo?”

Se esperó a tener la confirmatoria del paciente, se le facilitó una hoja de papel blanca de media carta y un lápiz.

Las instrucciones fueron las siguientes:

“Le mostraré una lámina sobre la cual hay un o más figuras. Debe usted copiar el dibujo de forma que se parezca lo más posible”.

Si el paciente preguntaba sobre algunos detalles o tenía dudas, se le repetían las mismas instrucciones generales haciendo énfasis en *“que se parezca lo más posible”*.

Esta instrucción se repitió sí el paciente parecía no esforzarse al máximo, tardaba demasiado o se notaba desanimado. Se procuró no hacer elogios espontáneos, pero si animar al participante a proseguir.

Cada vez que el paciente terminaba una lámina, se le retiró la hoja y se le proporcionó otra para continuar con el siguiente dibujo. Se tomó el tiempo de cada ejecución.

Cuando los pacientes concluyeron todos los dibujos, se obtuvo:

- Los 10 dibujos correspondientes a los 10 ítems de la evaluación.

Una vez realizado el procedimiento, se agradecía al paciente por su participación y se aclaraban las dudas que pudieran surgirle.

3.14 Calificación de la PRVBc.

La calificación de la PRVBc se realizó siguiendo los lineamientos del manual en su 5ta edición en español (Benton, 2002). La forma de calificación de dicho manual es bastante flexible, a diferencia de otras pruebas de copia de figuras. La PRVB no considera como deficiencias en la copia, detalles tales como que las figuras estén completamente cerradas, si el trazo está influenciado por temblor o si la copia se realiza demasiado pequeña o grande, respecto al modelo. A cambio de ello, se considera principalmente la forma general de la figura dibujada y sus proporciones. Un ejemplo se muestra en la **Figura 3**.

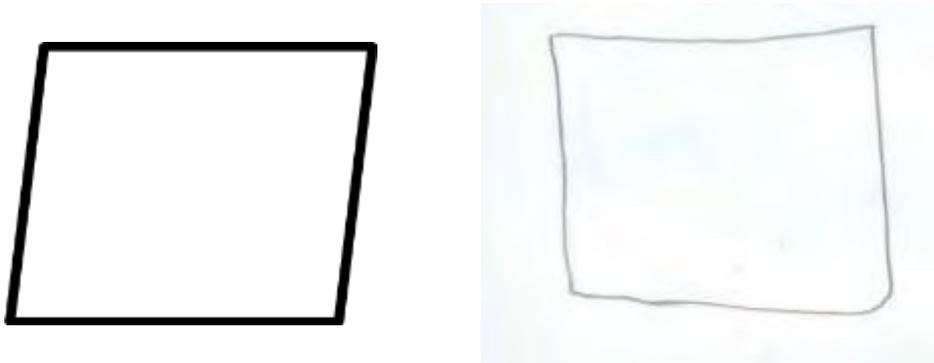


Figura 3. *Ejemplo de error de distorsión de un participante en el ítem 1 de la prueba. El participante indicó que esto era un cuadrado y la copia no mantiene la inclinación mostrada en el modelo. En el caso de que el participante indicara verbalmente que la figura no era un cuadrado, se calificaba como un acierto. En este caso solo es requerido que el paciente reconozca que la figura presenta una inclinación; no fue requerido que el paciente nombre correctamente las figuras.*

Debido a que no se considera la habilidad del sujeto para dibujar, se toman en cuenta la proporción relativa de las figuras dibujadas entre sí, más que respecto al modelo. Esto es, las figuras pequeñas, son pequeñas respecto a las figuras adyacentes, por lo que estas proporciones deben ser mantenidas en el dibujo del participante.

La valoración de las figuras se realizó en base a reglas descritas en el manual, las cuales son explícitas.

Por ejemplo, para considerar un error de tamaño, se deben medir las figuras dibujadas tomando la distancia vertical de cada una de ellas. Las figuras pequeñas deben mantener esa característica referente a las figuras adyacentes. El tamaño máximo que las figuras pequeñas pueden tener para ser consideradas como correctas es $\frac{3}{5}$ el tamaño de las figuras mayores. Si la figura del modelo que es pequeña, esta dibujada por encima de $\frac{3}{5}$ el tamaño de las figuras mayores, se considera un error de tamaño (**Figura 4**).

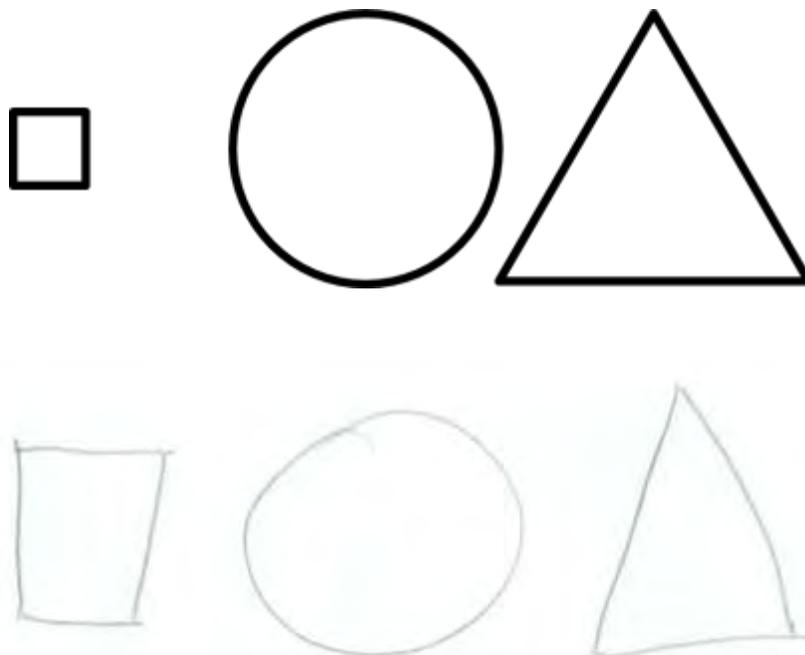


Figura 4. Ejemplo de un error de tamaño para el ítem 4 de la PRVB. Esta la figura pequeña en la copia sobrepasa los $\frac{3}{5}$ del tamaño de las figuras mayores.

Estas reglas son específicas, por lo que es difícil tener dificultades en la calificación o desacuerdos demasiado grandes. El manual indica que se ha estimado la concordancia entre evaluadores obteniendo una $r=0.95$ en la calificación total de la prueba y un valor de $r = 0.75-0.98$ en la valoración de errores. Estos valores son más que aceptables, por lo que representa una ventaja en el momento de realizar comparaciones entre grupos.

Para este trabajo se realizaron 2 formas de calificación de la PRVBc:

- **Calificación 1:** es la calificación total de la prueba cuyo puntaje tiene un rango de 0 a 10, donde 10 representa mejor ejecución. Debido a que son 10 figuras a copiar las que comprenden toda la prueba, se otorga al participante un punto por cada figura correctamente copiada.
- **Calificación 2:** Esta valoración toma en cuenta el número total de errores cometido en todas las figuras. Debido a que el participante puede cometer más de un error al copiar cada figura, la puntuación obtenida en este método de calificación puede oscilar entre 0 y 24 errores al finalizar los 10 ítems, donde 24 representa una peor ejecución. Este método de calificación toma en cuenta los errores que el participante cometa durante la copia de todas las figuras, y dado que en una mala reproducción, cada ítem puede tener hasta 3 o 4 errores, la puntuación puede adquirir valores así de altos.

Adicionalmente se realizó la cuantificación de los tipos de errores totales en la prueba para cada grupo, esto es, se tomaron en cuenta las 6 categorías propuestas por el manual y se contabilizaron el total de los errores correspondientes a cada una de ellas: 1) omisión o adición, 2) distorsión, 3) perseveración de dibujos aparecidos en láminas anteriores, 4) rotaciones, 5) desplazamiento de la posición relativa de las figuras y 6) errores en la reproducción del tamaño.

3.15 Recolección de datos.

Los datos fueron obtenidos en la clínica de demencias de la consulta externa del INNN. El horario de aplicación fue entre las 9 am y 2:30 pm los lunes y miércoles de Noviembre de 2014 a Marzo de 2015.

La recolección de los datos de los pacientes se realizó como una actividad adicional a su evaluación y consulta de seguimiento rutinaria.

3.16 Procedimiento.

Los pacientes tienen citas previamente agendadas, por lo que los expedientes son seleccionados con anticipación para la consulta. Una vez identificados, los expedientes fueron revisados para identificar posibles candidatos para participar en el estudio.

Se obtuvieron sus datos sociodemográficos, la edad y la escolaridad, posterior a ello, se esperó la llegada y hora de consulta de los pacientes seleccionados.

Las consultas pueden ser de seguimiento o de primera vez, pero en todos los casos se realizó la evaluación estándar de tamizaje cognitivo mencionada, así como la historia clínica y notas de evolución correspondientes.

El tamizaje cognitivo consiste en una breve batería de pruebas las cuales se aplicaron en el siguiente orden: MMSE, PDR, FVS y FVF.

Además de ello, en el caso del grupo de pacientes con EA, se realizó una entrevista a un informante y al paciente, a quienes se les explicaron las condiciones, costos (ninguno) y riesgos del estudio (ninguno). Posteriormente se solicitó la autorización del paciente para su participación mediante la firma del consentimiento informado.

Se tomaron en cuenta otros aspectos observados durante la consulta para la selección de los participantes. Esto para garantizar su adecuada participación y no seleccionar a los pacientes con alteraciones conductuales presentes, tales como irritabilidad o agitación, así mismo se evitó incluir a pacientes poco cooperadores o

demasiado deteriorados como para seguir órdenes sencillas o cuyas alteraciones motoras pudieran interferir con la copia de figuras.

Una vez verificado que el paciente cumplía con los criterios de inclusión, se procedió a invitarlo a participar. Si la respuesta era afirmativa, se procedía la evaluación de la CVC.

Se explicó nuevamente, tanto al paciente como al familiar responsable, en qué consistirá el procedimiento y si tenía alguna duda o inconveniente.

Si el paciente accedía, se le invitaba a pasar a un espacio adecuado para la evaluación, procurando que las condiciones fueran óptimas para ello, (sin algún distractor importante, con iluminación adecuada y sin ayuda). En este lugar se obtenía la firma del consentimiento informado para dar finalmente comienzo a la evaluación.

3.17 Análisis de datos.

Los datos de interés que se compararon fueron:

- Edad y escolaridad en años.
- Puntaje de las 3 pruebas de tamizaje cognitivo: MMSE, FS y FF.
- Puntajes totales para la PRVBc (calificación 1).
- Puntajes por número de error para la PRVBc (calificación 2).
- Frecuencia de errores por categoría (distorsión, omisión, perceveración, tamaño, desplazamiento).

Los datos fueron recolectados en una hoja de respuestas y capturados en una tabla de Excel 2010. Incluyendo los datos sociodemográficos y los puntajes arriba señalados. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico en el programa SSPS 21.

Se compararon los datos sociodemográficos con un análisis de varianza ANOVA y un análisis pos hoc Bonferroni.

La distribución de las calificaciones de los diferentes instrumentos de tamizaje cognitivo (MMSE, FVF y FVS) y CVC (PRVBc) no mostraba igualdad de varianzas. Por ello la comparación de las calificaciones sobre las pruebas de tamizaje y las calificaciones de la PRVBc se realizaron a partir de un análisis de varianza por rangos o prueba Kruskal-Wallis. La comparación bipareada entre los grupos se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney.

Para todas las comparaciones se tomó como punto de corte para la significancia estadística una $P < 0.05$.

Se presentan graficas descriptivas de los errores por categoría que presento cada uno de los grupos estudiados.

Capítulo 4. Resultados.

Se evaluó a 56 pacientes, de los cuales se excluyó a 11 debido a que no cumplían con todos los criterios de inclusión para el estudio, quedando un total de 45 sujetos.

Los 45 participantes pertenecían a los 3 grupos antes descritos, obteniendo un total de 15 participantes por grupo entre los cuales se realizaron las comparaciones correspondientes a:

- Comparación de la edad y escolaridad entre los 3 grupos.
- Comparación de los puntajes de MMSE, FVS y FVF entre los 3 grupos.
- Comparación de puntajes totales (calificación 1) para la PRVBc.
- Comparación de número de errores (calificación 2) para la PRVBc.

Los datos sociodemográficos de los participantes por grupo se describen en la siguiente tabla (**Tabla 2**).

Grupo.	Edad +/- DE (IC)	Escolaridad +/- DE (IC)	ANOVA edad	ANOVA escolaridad
GC (n=15)	63.80+/- 5.19(60.92,66.68)	12.20+/-3.59(10.21, 14.19)	P=0.465	P=0.373
DCLa (n=15)	67.20+/-8.31(62.20, 71.80)	10.80+/-3.74(8.73, 12.87)		
EA (n=15)	66.7+/-10(61.19, 72.27)	10.40+/-3.29(8.64, 12.29)		

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer; DE: Desviación estándar; IC: Intervalos de confianza al 95%.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los participantes.

Se seleccionó la edad y escolaridad como indicadores sociodemográficos de interés para la comparación de los grupos. Se realizó un ANOVA sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la edad y escolaridad de los grupos estudiados para estas características ($P>0.05$).

4.1 Pruebas de tamizaje cognitivo.

La siguiente tabla (**Tabla 3**) muestra la descripción de los puntajes obtenidos para los grupos estudiados en las pruebas de tamizaje cognitivo aplicadas.

Evaluación.	GC	DCLa	EA	Kruskal-Wallis.
MMSE +/-DE (IC)	29+/-0.84 (28.53,29.47)	26.80+/- 1.32(26.07, 27.53)	17.67+/-4.70 (15.06, 20.27)	P<0.001
FVS +/- DE (IC)	19.27+/-4.31 (16.88,21.66)	16.47+/-6.42 (12.91, 20.02)	7.53+/-5.23 (4.63, 10.43)	P<0.001
FVF +/- DE (IC)	14.93+/-3.67 (12.90, 16.97)	10.47+/-4.89 (7.75,13.18)	6.07+/-7 (2.19 9.95)	P=0.001

MMSE: Minimal state Examination FVS: Fluencia verbal semántica; FVF: Fluencia verbal fonética; GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer; DE: Desviación estándar; IC: Intervalos de confianza al 95%.

Tabla 3. Descripción de los puntajes obtenidos en las pruebas cognitivas.

Posterior a ello se realizó una comparación entre grupos para las 3 pruebas. Para ello se realizó la comparación Kruskal-Wallis, la cual mostró en todos los casos un valor de $p < 0.001$. Lo cual confirma las diferencias en el funcionamiento cognitivo de los grupos, cuyo desempeño aparece en el gradiente esperado.

Los resultados de las comparaciones bipareadas con la prueba de Mann-Whitney para los puntajes del MMSE, FVS y FVF se muestran a continuación.

4.1.1 MMSE.

Se obtuvieron los puntajes totales del MMSE para todos los participantes y se realizaron comparaciones independientes entre 2 grupos (**Tabla 4**).

GC	DCLa	EA	Valor P U Mann-Whitney.
X	X		0.001
	X	x	<0.001
X		x	<0.001

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer.

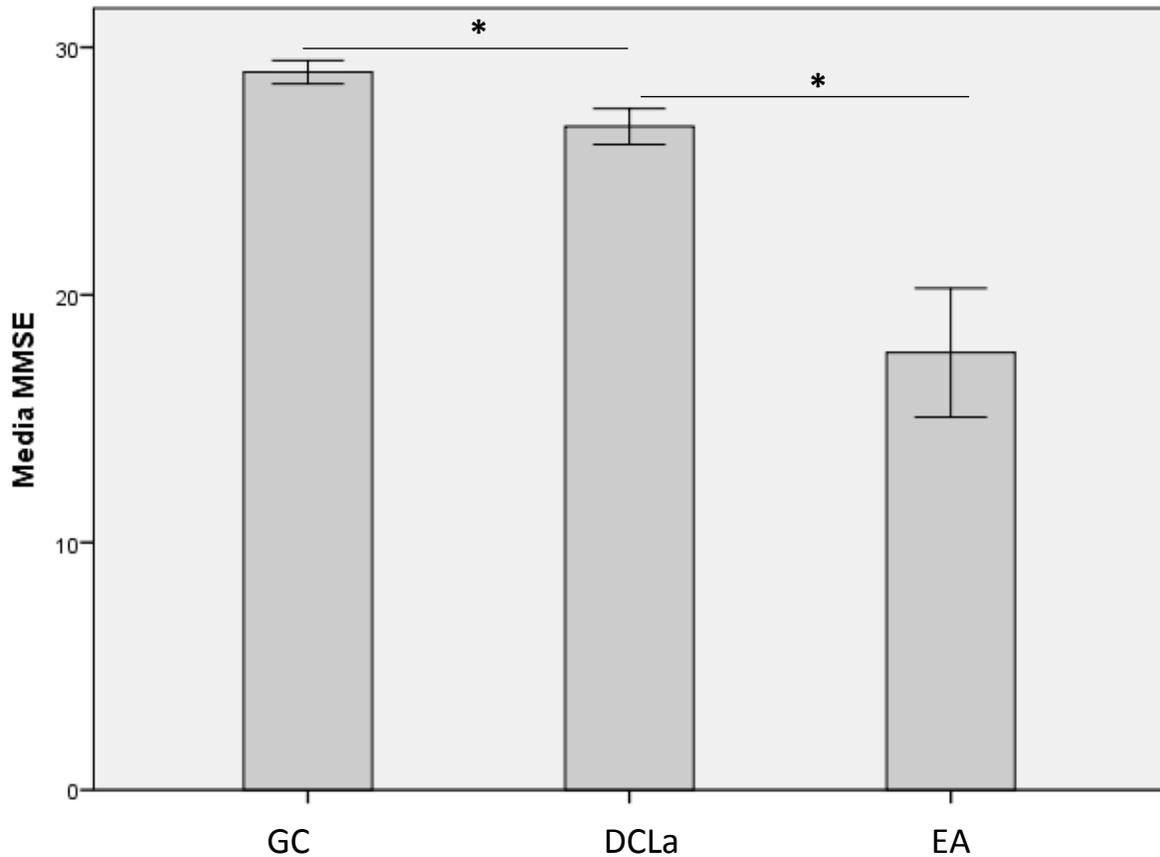
Tabla 4. Comparaciones múltiples para los puntajes del MMSE.

El análisis bipareado muestra que los grupos comparados (GC, DCLa, y EA) presentan puntajes en el MMSE que presentan diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos, confirmando sus diferencias.

La comparación entre los puntajes del GC y EA arroja un valor de $p < 0.001$, así como la comparación entre GC y DCLa, lo que indica que los participantes con EA y DCLa puntuaron significativamente peor que los del GC.

Finalmente la comparación entre DCLa y EA muestra un valor de $p < 0.001$. Esto indica que los participantes con EA puntuaron por debajo de los DCLa.

Este comportamiento se ilustra en la siguiente gráfica (**Gráfica 2**).



Gráfica 2. Comparación entre la media de los puntajes obtenidos para los 3 grupos de comparación en el MMSE. Las barras de error muestran el IC al 95%.

4.1.2 Fluencia verbal fonética y fluencia verbal semántica.

El análisis bipareado muestra las comparaciones entre todos los grupos en los puntajes de la FVS y FVF (**Tablas 5 y 6**).

GC	DCLa	EA	Valor P U Mann-Whitney.
x	X		0.285
	X	x	<0.001
x		x	<0.001

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer.

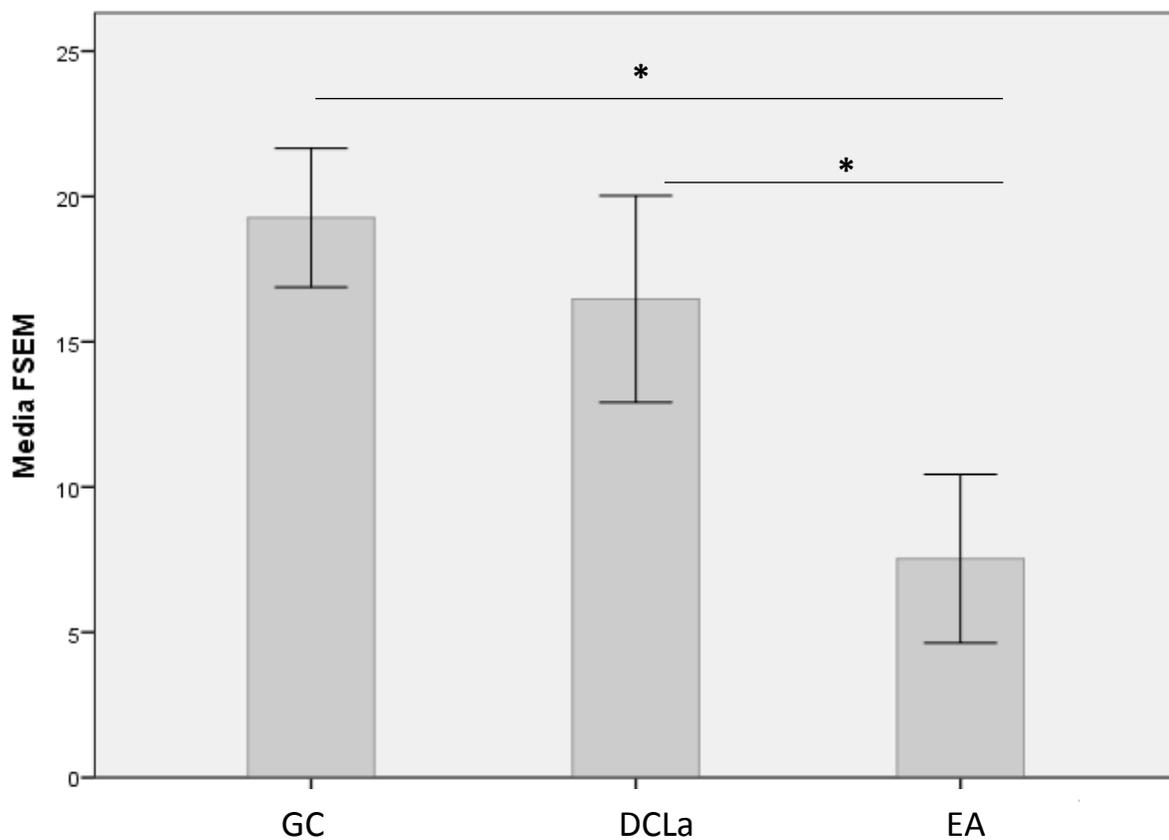
Tabla 5. Comparaciones múltiples para los puntajes de FVS.

GC	DCLa	EA	Valor P U Mann-Whitney.
x	X		0.011
	X	x	0.033
x		x	0.001

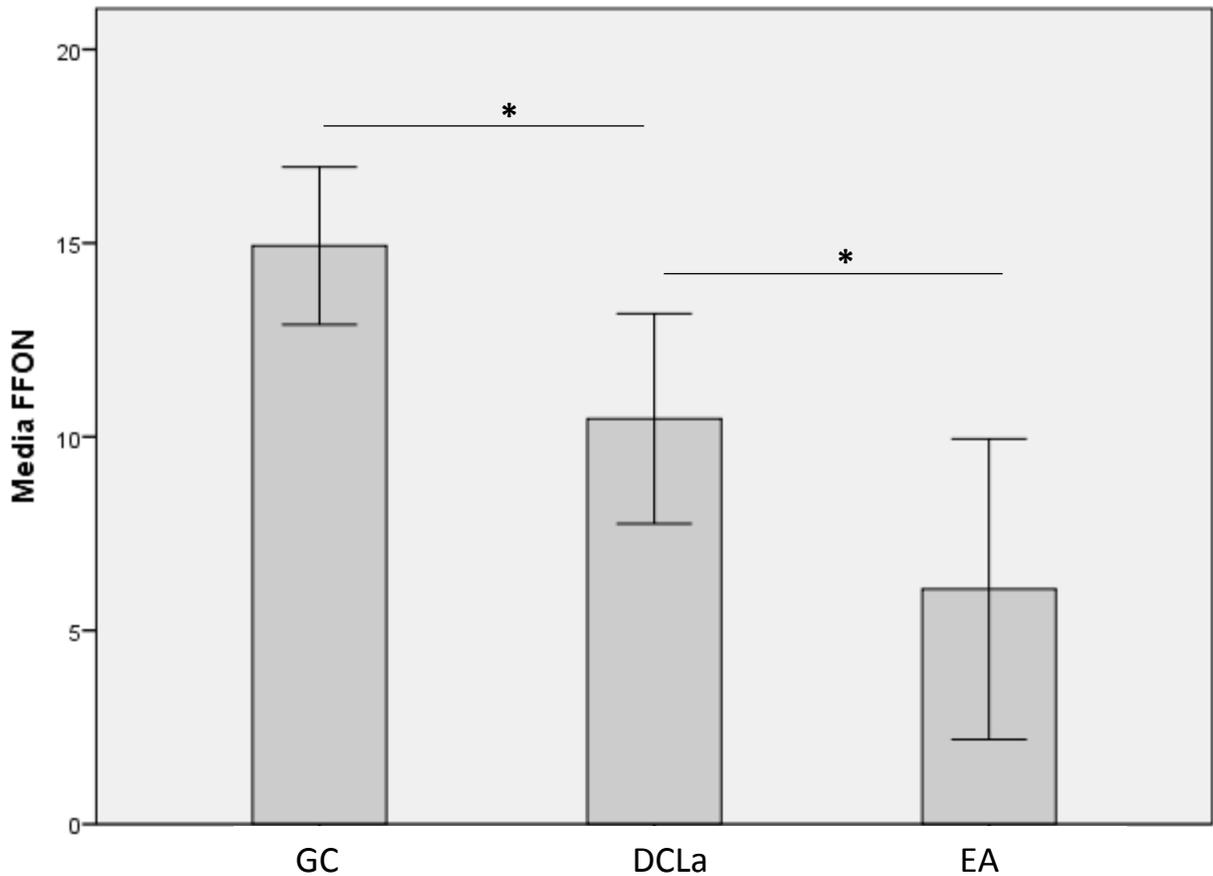
GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 6. Comparaciones múltiples para los puntajes del FVF.

La distribución de los datos para la fluencia semántica y fluencia verbal fonética para cada grupo se muestran en las siguientes gráficas (**Gráficas 3 y 4**).



Gráfica 3. Comportamiento de los puntajes de la FVS en los 3 grupos. Las barras de error muestran el IC al 95%.



Gráfica 4. Comportamiento de los puntajes de la FVF en los 3 grupos. Las barras de error muestran el IC al 95%.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FVS entre los del GC y EA ($P < 0.001$) pero no así en la comparación entre GC y DCLa ($p = 0.488$). La comparación en este rubro de los participantes de DCLa y EA mostraron diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0.001$.

Respecto a los puntajes en la FVF, la comparación entre GC y EA mostraron diferencias estadísticamente significativas, así como la comparación entre GC y EA y DCLa y EA ($P < 0.001$).

4.2 Resultados de la evaluación de la CVC con la PRVB.

4.2.1 Puntajes totales para PRVBc. Calificación 1.

Los puntajes totales de la PRVBc y sus datos descriptivos se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 7**)

	GC	DCLa	EA	Kruskar-Wallis
Calificación 1.	9.40+/-0.73	6.87+/-2.82	4.60+/-3.77	P<0.001
PRVBc +/- DE (IC)	(8.99, 9.81)	(5.30, 8.43)	(2.51, 6,69)	

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer; DE: Desviación estándar; IC: Intervalos de confianza al 95%.

Tabla 7. Puntajes totales de la PRVBc para cada uno de los grupos.

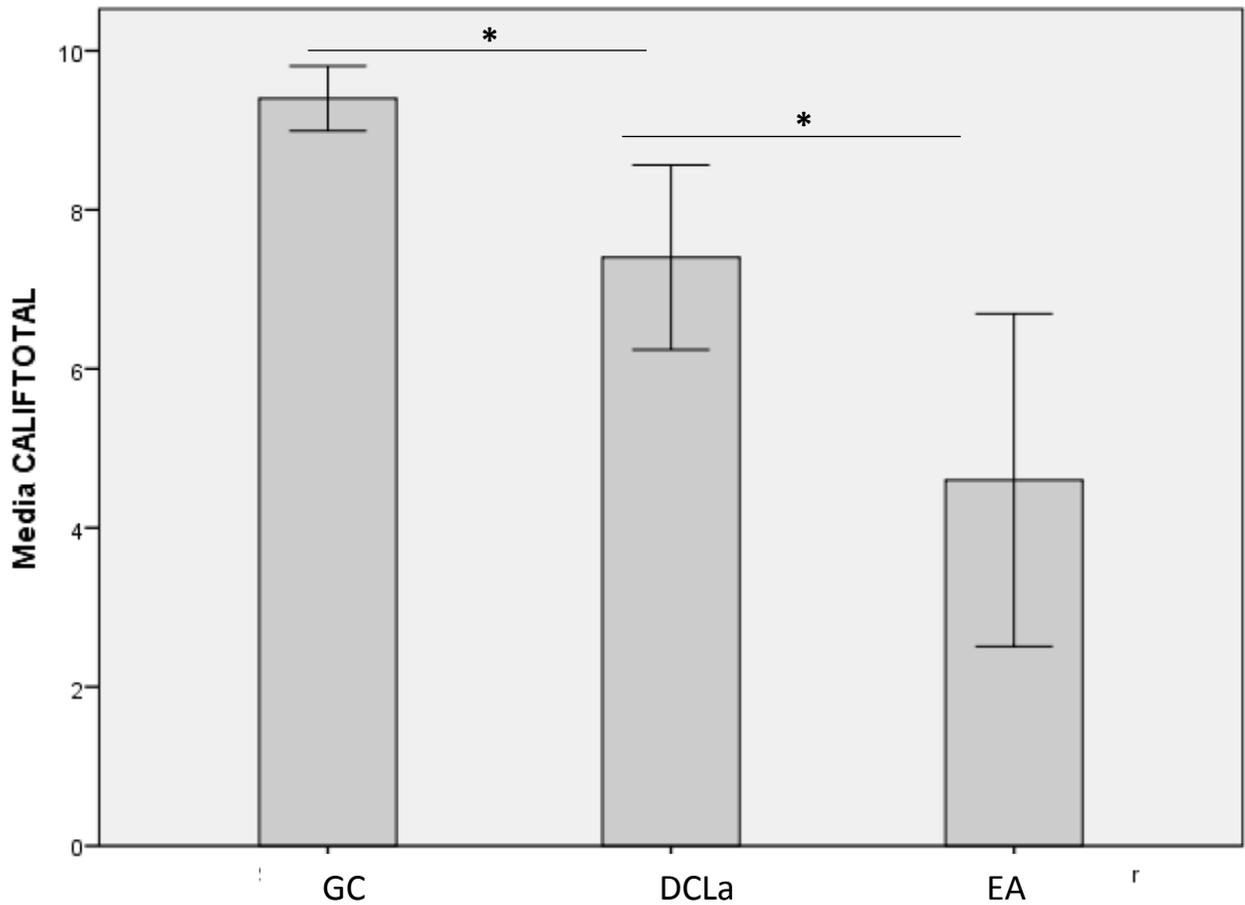
Los datos muestran un valor de $P<0.001$ para la comparación con la prueba de Kruskal-Wallis. Esta diferencia estadísticamente significativa permitió realizar comparaciones bipareadas entre los grupos a partir de la U de Mann-Whitney. Los datos de este análisis se muestran a continuación (**Tabla 8**).

GC	DCLa	EA	Valor P U de Mann-Whitney
x	X		0.001
	X	x	0.045
x		x	<0.001

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 8. Comparaciones múltiples de los puntajes totales para la PRVBc en los 3 grupos.

En la gráfica siguiente se muestra la distribución de los datos de la comparación de los puntajes totales en la PRVBc (**Gráfica 5**)



Gráfica 5. Distribución de los datos de la comparación de los puntajes totales en la PRVBc para los grupos estudiados.

Al realizar el análisis bipareado de los puntajes totales de la PRVBc los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos: GC y DCLa ($P=0.001$); GC y EA ($P<0.001$).

Finalmente, al comparar a los participantes con DCLa contra los de EA, las diferencias fueron significativas aunque de forma más moderada ($P=0.045$).

4.2.2 Análisis por número de errores. Calificación 2.

Se realizó la comparación de los grupos respecto a la cantidad de errores en la PRVBc, los resultados se presentan en la **Tabla 9**.

	GC	DCLa	EA	Kruskall-Wallis
Calificación 2.	0.53+/-0.74	3.80+/-4.37	10.60+/-9.93	P<0.001
Errores PRVBc +/- DE (IC)	(0.12, 0.94)	(1.38,6.22)	(5.10, 16.1)	

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer; DE: Desviación estándar; IC: Intervalos de confianza al 95%.

Tabla 9. Descripción de puntajes por número de errores en la PRVBc para cada grupo.

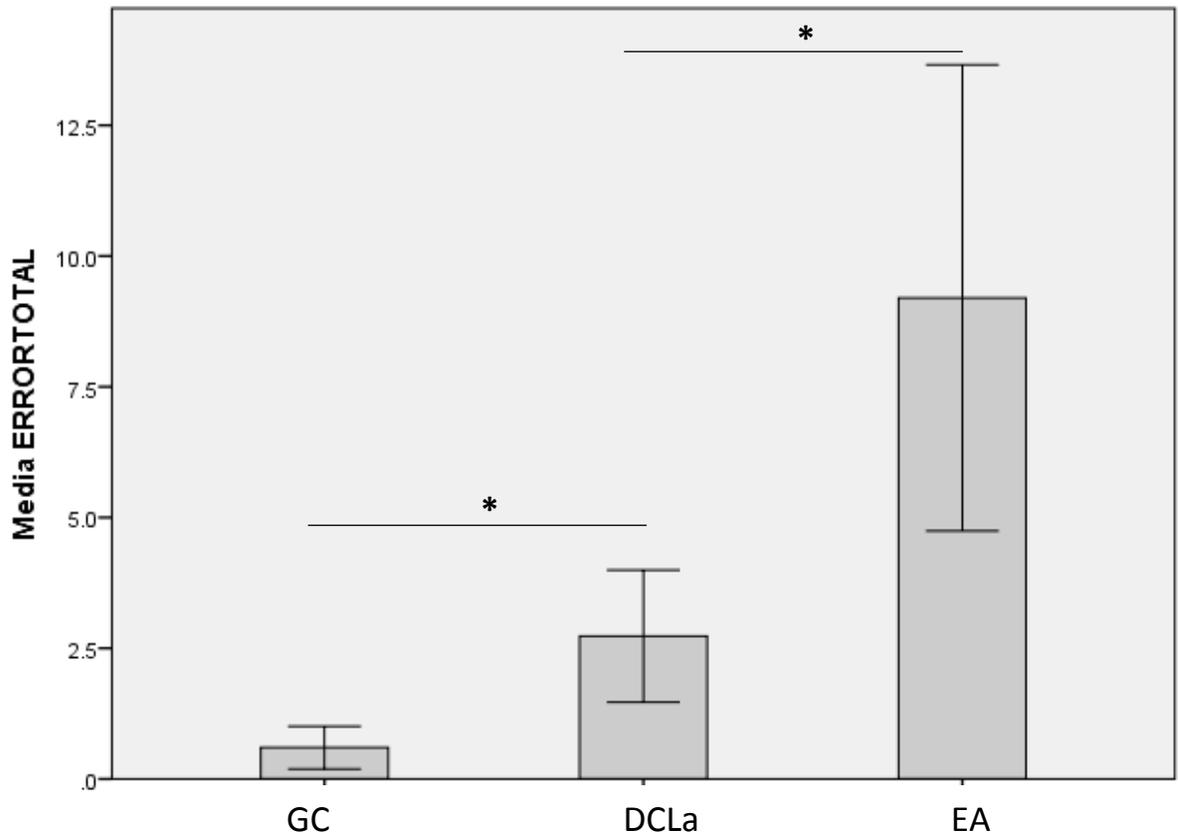
La comparación entre los grupos con esta calificación mostró un valor de $p < 0.001$. Esto permitió realizar una comparación bipareada la cual se muestra en la **Tabla 10**.

GC	DCLa	EA	Valor P U de Mann-Whitney
x	X		0.001
	X	X	0.021
x		X	<0.001

GC: Grupo control; DCLa: Deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 10. Comparaciones múltiples de número de errores de la PRVBc por grupo.

La distribución de los datos se muestra en la siguiente gráfica (**Gráfica 6**).



Gráfica 6. Distribución del número de errores obtenidos por grupo en la PRVBc.

Al comparar a GC contra el de DCLa se obtuvo un valor $P= 0.001$, indicando que existe una diferencia significativa entre estos grupos.

De igual forma, la comparación entre GC vs EA arrojó un valor de $p<0.001$ indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes de estos grupos. Finalmente la comparación entre DCLa y EA mostró un valor de $p=0.021$.

4.2.3 Descripción de los tipos de error.

Uno de los objetivos propuestos fue el describir los tipos de error presente en la ejecución de cada grupo.

A continuacion se presenta una tabla donde se describe el porcentaje de pacientes que obtuvieron por lo menos un error en cada una de las 6 categorias de la PRVBc en toda la evaluacion (**Tabla 11**).

Tipo de error.	GC	DCLa	EA
OMISIONES	0	6.7	33.3
DISTORCIONES	46.7	93.3	86.7
PERSEVERACIONES	0	0	20
ROTACIONES	0	13.3	33.3
DESPLAZAMIENTOS	0	13.3	53.3
TAMAÑO	0	33.3	53.3

Tabla 11. Porcentaje de pacientes que presentaron por lo menos un error por categoria, en la PRVBc por categoria.

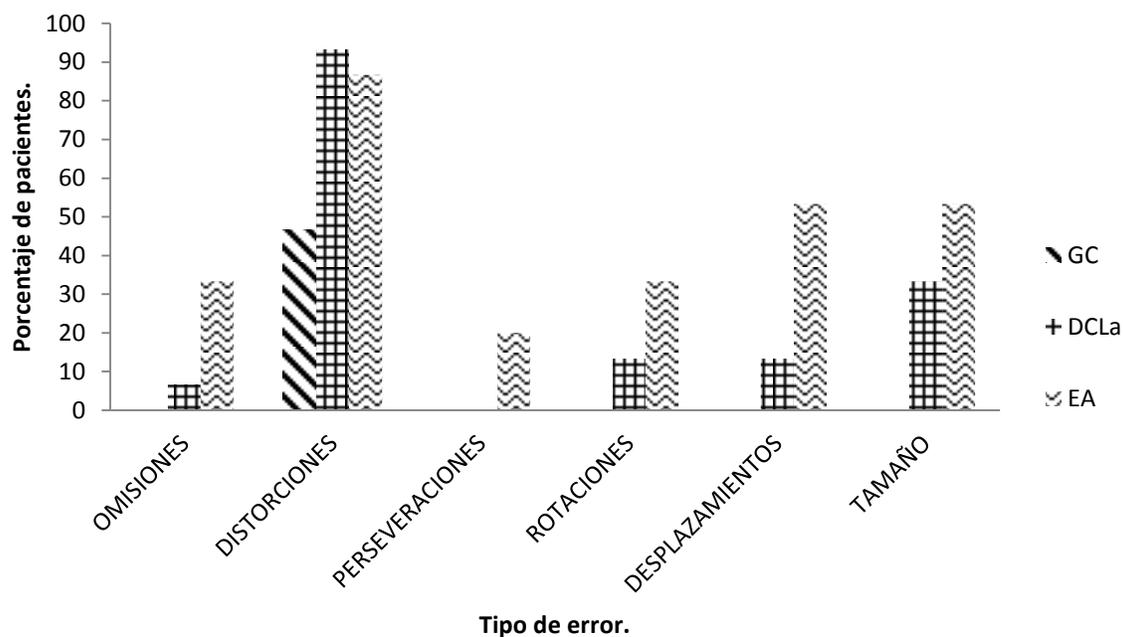
De la misma forma se presenta una tabla que describe el porcentaje de pacientes que obtuvieron 2 o mas errores en cada una de las 6 categorias de la PRVBc en toda la evaluacion (**Tabla 12**).

Porcentaje de pacientes que presentaron 2 o mas errores en la PRVBc por categoria(%)			
Tipo de error.	GC	DCLa	EA
OMISIONES	0	0	26.7
DISTORCIONES	13.3	26.7	60
PERSEVERACIONES	0	0	6.7
ROTACIONES	0	6.7	20
DESPLAZAMIENTOS	0	0	26.8
TAMAÑO	0	20	26.8

Tabla 12. Porcentaje de pacientes que presentaron 2 o mas errores en la PRVBc por categoria.

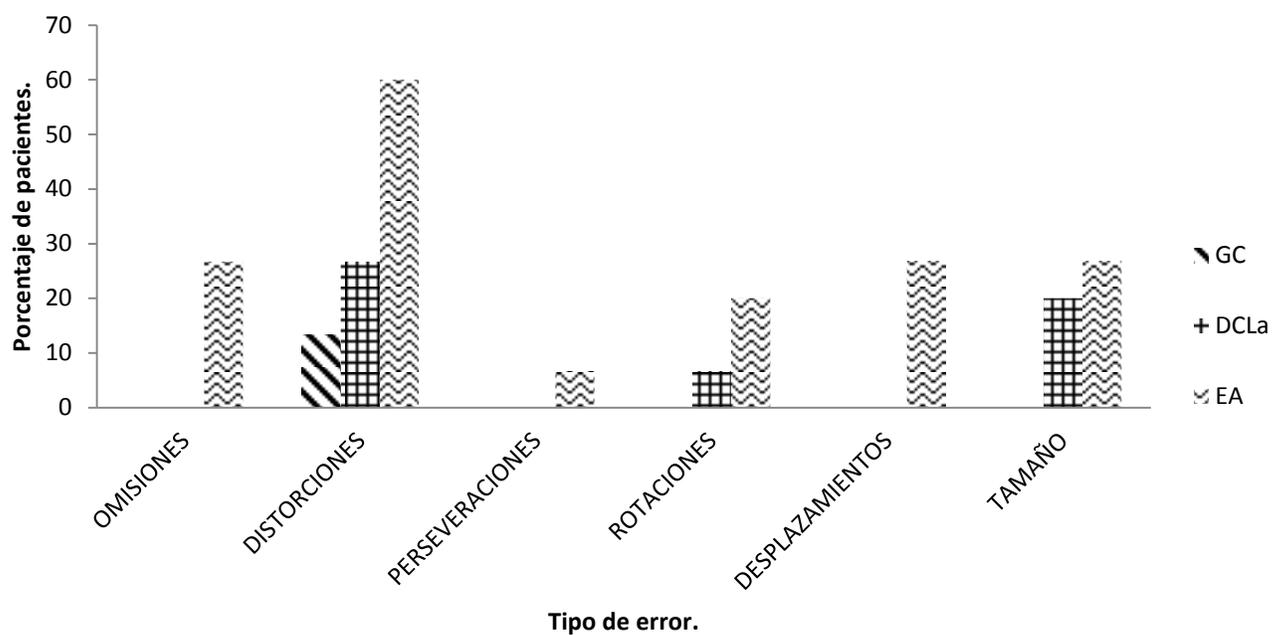
A continuación se presentan gráficamente los porcentajes de pacientes por grupo de estudio (GC, DCLa y EA) de los datos anteriores (**Gráficas 7 y 8**)

Pacientes que presentaron por lo menos un error.



Gráfica 7. Porcentaje de pacientes que obtuvieron por lo menos un error en cada categoría de la PRVBc.

Porcentaje de pacientes que presentaron 2 o mas errores.



Gráfica 8. Porcentaje de pacientes que obtuvieron 2 o más errores en cada categoría de la PRVBc.

Los errores cometidos por los participantes en los 3 grupos corresponden a una ejecución errónea de la figura presentada. Estos fueron de varios tipos. A continuación se presentan algunos ejemplos de figuras dibujadas por los participantes (**Figuras 5,6 y 7**).

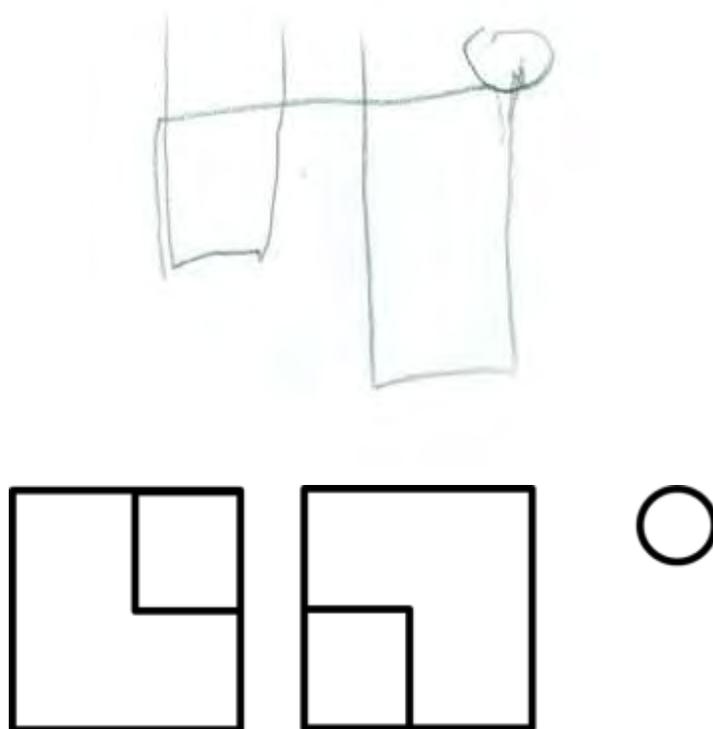
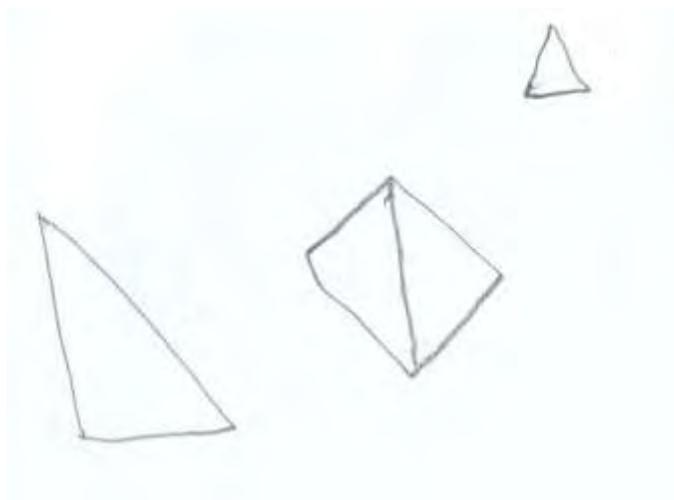


Figura 5. Ejemplo de la ejecución de un paciente con EA en el ítem 6 de la PRVBc forma A. En este caso, se calificaron 3 errores. 2 tipos de distorsiones (una por cada figura mayor) y un error de desplazamiento de la figura periférica derecha.



(1)



(2)

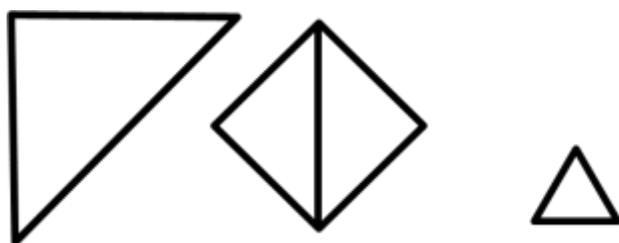
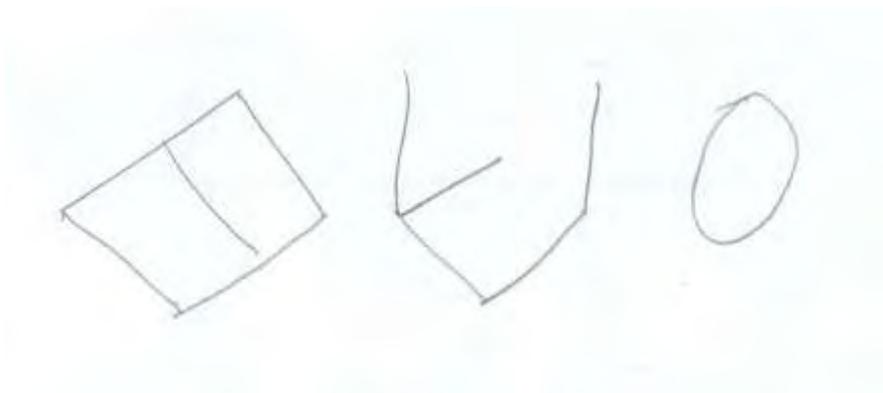


Figura 6. Ejemplo de la ejecución de un paciente con DCL (1) comparado contra un paciente con EA (2) en el ítem 7. Se presenta una distorsión de la figura mayor derecha para el paciente con DCL, mientras que el paciente con EA presenta dos errores: una rotación de la figura mayor izquierda además del desplazamiento de la figura periférica.



(1)



(2)

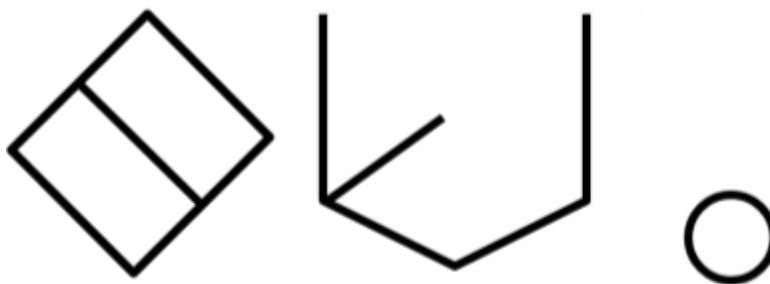


Figura 7. Ejemplo de la ejecución del ítem 10 de la prueba en un paciente con DCLa y un paciente con EA. El paciente con DCL (1) presenta un error de tamaño, mientras que el paciente con EA (2) tiene tres errores: 2 errores de distorsión de las figuras mayores y un error de desplazamiento de la figura menor.

Capítulo 5. Discusión.

La CVC es de gran importancia en la evaluación de las demencias y la copia de dibujos es una de las formas más empleadas para la evaluación de esta capacidad (Biesbroek et al., 2014). Sin embargo, al hablar de EA, las evaluaciones más usadas están enfocadas a la memoria visual más que la CVC *per se*, ya que clásicamente la memoria es considerada más importante para esta enfermedad. Más aún, la memoria juega un papel más protagónico en la investigación de los marcadores tempranos de la EA (Trojanowski et al., 2010), a pesar de haberse reportado que existen algunos otros marcadores que pueden ser de utilidad y que inclusive, pueden ser más importantes al inicio de la enfermedad (Possin et al., 2011).

Los resultados obtenidos de las diferentes comparaciones realizadas en este trabajo muestran que en los grupos estudiados: el GC, los sujetos con DCLa y pacientes con EA, difieren en su CVC medida con la PRVBc en sus dos formas de calificación (puntaje total y número de errores).

Esto evidencia, como era de esperarse, un gradiente en la CVC de los tres grupos evaluados siendo los pacientes con EA son los que peor ejecución mostraron, seguidos del grupo con DCLa y finalmente el GC, este último presentó la mejor ejecución. Estos resultados concuerdan con lo propuesto en nuestra hipótesis de trabajo inicial: la comparación de los puntajes obtenidos en la evaluación de la CVC a partir de la PRVBc permite situar al grupo de pacientes con DCLa en un punto intermedio entre los GC y pacientes con EA.

La alteración en la CVC en los pacientes con EA se ha descrito con anterioridad en otros trabajos (Melrose et al., 2013) y con diferentes pruebas (Caffarra et al., 2013; Forster et al., 2010; Possin et al., 2011; Shon et al., 2013) sin embargo, son pocos los trabajos que exploran este dominio cognitivo en pacientes con DCL de forma propositiva (Babins, Slater, Whitehead, & Chertkow, 2008) además de pocos que exploran formas de calificación tanto cuantitativa, como cualitativa (Caffarra et al., 2013; A. Y. Lee et al., 2009; Mitolo et al., 2014).

Así, la CVC de los pacientes con DCLa se encontró levemente afectada a pesar de considerarse a la memoria como la alteración leve más importante.

Esto es congruente con los trabajos que proponen considerar al DCL como un estado cognitivo intermedio entre la demencia y el envejecimiento normal (Geda, 2012; Morris et al., 2001), en este caso, basado en la CVC.

En este sentido, el DCLa se considera un grupo con un mayor riesgo de desarrollar demencia (Levey et al., 2006), más no un estado prodrómico como tal ya que existen sujetos diagnosticados con DCLa que no desarrollaran EA o alguna otra variante (Lambon Ralph et al., 2003).

El porcentaje de pacientes con DCL que progresan a demencia oscila entre el 20 y 40% (Roberts & Knopman, 2013). Sin embargo, aproximadamente el 20% de pacientes con DCL pueden regresar a un estado de normalidad cognitiva y el resto mantenerse como sujetos con DCL (Roberts & Knopman, 2013).

Esto muestra que el grupo con DCL es muy heterogéneo y es difícil establecer que elementos pueden servir como indicadores para diferenciar que sujetos desarrollaran demencia y cuáles no.

Se ha propuesto que los sujetos con DCL que tienen una mayor probabilidad de progresar a demencia tienen una afección cognitiva un poco más acentuada (Palmer et al., 2007), por lo que encontrar afectada la CVC en el grupo con DCLa en el presente trabajo, puede ser un punto de interés para establecer de mejor manera si este grupo de pacientes progresara a demencia. Esto es, explorar de forma más exhaustiva la CVC con la finalidad de identificar si este dominio cognitivo está relacionado con esta conversión. Aun así, esta idea aún se encuentra en debate (Han, Seo, Yi, Choe, Byun, Sohn, Choi, Lee, Jhoo, Youn, Kim, Woo, & Lee, 2014).

Las diferencias encontradas entre los grupos de estudio permite discutir algunos puntos sobre:

- Las diferencias entre el grupo con EA y DCLa.
- Las diferencias entre el GC y el DCLa.

Respecto a la primera comparación (EA y DCLa), si tomamos en cuenta la calificación por errores y la descripción de los porcentajes de cada categoría de error, los pacientes con EA mostraron dibujos menos estructurados que los pacientes con DCLa (**Figura 6 y 7**).

En la calificación 1 de la PRVBc que evalúa la copia de cada una de las 10 figuras con un punto, se simplifican los errores encontrados al solo realizar una calificación dicotómica para cada figura (correcta=1; incorrecta =2).

Por el contrario, si tomamos en cuenta la calificación 2, con la cual se toman en cuenta la cantidad de errores de cada una de las 10 figuras, es posible establecer una diferencia más fina entre dos figuras que podrían tener la misma calificación en términos dicotómicos.

En cierto sentido la calificación tipo 1 de la PRVBc permite establecer una evaluación general sobre la copia de figuras, mientras que la calificación tipo 2 permite establecer una estimación de la calidad de la copia, en una forma de calificación cualitativa. En ambas calificaciones el grupo con EA fue el que peor ejecución presentó, mostrando que ambas calificaciones pueden ser útiles para establecer esta diferencia.

Es de esperarse que los pacientes con EA tengan la peor ejecución ya que son los que, por definición, se encuentran cognitivamente más afectados.

La descripción de los errores cometidos por categorías avala esta hipótesis. Los pacientes con EA fueron el único grupo que presentó los 6 tipos de error (omisión o adición, distorsión, perseveración de dibujos mostrados en láminas anteriores, rotaciones, desplazamiento de la posición relativa de las figuras y errores en la reproducción del tamaño). A diferencia de los pacientes con DCLa quienes mostraron errores en 5 de las 6 categorías, y frecuencia de errores menores que los pacientes con EA (**Grafica 7**). Además, el grupo con EA mostró con mayor frecuencia más de 2 errores por categoría en comparación con el GC y el grupo con DCLa (**Grafica 8**). Esto indica que una exploración cualitativa puede ser de utilidad para explorar tanto al grupo con EA como al grupo con DCLa.

En este sentido, algunos trabajos han propuesto que una calificación más específica brinda mayor información que una calificación dicotómica en una prueba de copia de figuras (Caffarra et al., 2013). Los resultados del presente trabajo parecen contrastar con esta idea ya que tanto la calificación 1 como la calificación 2 mostraron diferencias ente los 3 grupos de estudio; aunque la calificación 2 es mas especifica que la 1. Sin embargo, Caffarra y colaboradores (2013) también indican que el realizar una calificación mas especifica tambien implica modificar los métodos de análisis estadísticos que se emplearían para los puntajes dicotómicos. Esto permitiría mostrar de mejor manera la informacion que se obtiene.

Debido a que en el presente trabajo se realizó una comparación de rangos con ambas calificaciones (1 y 2) es probable que este método estadístico no sea tan robusto como para mostrar toda la información brindada por la calificación 2, por lo que el método de análisis puede ser mejor ajustado en futuros trabajos.

A pesar de ello, un abordaje descriptivo también permite obtener información importante. En este caso pacientes con EA parecen mostrar cierto reconocimiento de las figuras, en sus determinantes perceptuales como son las intersecciones y la forma general de las figuras, sin embargo, fallan en la integración de la figura completa (**Figuras 5, 6 y 7**), esto tomando en cuenta una exploración cualitativa. Esto sugiere que la integración entre su capacidad perceptual y la dirección motriz fina para realizar el dibujo se encuentra afectada, pero no necesariamente aspectos viso perceptuales. Con base en la literatura, no se ha descrito con certeza si la capacidad visual de estos pacientes se encuentra alterada o si existe un nivel del procesamiento de la información con alguna deficiencia en forma consistente (Croning-Golomb & Hof, 2004; Helmes & Ostbye, 2002; Kirby et al., 2010), de la misma forma, no se considera a la alteración motora como uno de los datos clínicos más relevantes en este tipo de demencia (Stopford et al., 2008; Wirth et al., 2013). Los resultados de este trabajo apoyan esta idea por lo que se puede razonablemente suponer que esta deficiencia está en relación con la integración de ambos sistemas, por tanto la CVC de estos pacientes, y que esta alteración pudiera ser causada por desconexión de las áreas involucradas.

Con lo que respecta a la comparación entre el GC y el grupo con DCLa, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las formas de calificación 1 y 2 de la PRVBc.

En este caso, los pacientes con DCLa presentaron significativamente más errores en la copia de figuras que el GC; el GC parece presentar una alteración cognitiva que les impide realizar una copia similar a la que realizan los sujetos pertenecientes al GC.

Con lo anterior, es posible que esto se deba a que el grupo con DCLa presenta una deficiencia en su CVC, lo que no excluye que otros dominios cognitivos también pudieran estar afectados.

En trabajos anteriores se ha descrito que tanto adultos mayores normales como con una alteración cognitiva leve (en este trabajo no se emplea el término de DCL) presentan puntuaciones variables en la PRVBc dependiendo de su nivel educativo (Kasai et al., 2009), sin embargo, los resultados del presente trabajo muestran que a pesar de las variaciones, la población evaluada presenta diferencias suficientemente consistentes para ser mostradas por una comparación estadística, cosa que ha sido mostrado por muy pocas evaluaciones (Babins et al., 2008; Lee K. S. et al., 2008).

¿Qué es lo que permite que una evaluación permita diferenciar sujetos sanos de pacientes con DCL? Para responder esta pregunta, algunos autores como Babins y colaboradores (2008) han sugerido que es posible que una evaluación debe ser objetiva, que requiera de una respuesta compleja del participante y una calificación específica de la prueba. En este sentido, la PRVBc cumple con estas condiciones, por lo que los resultados de este trabajo apoyan indirectamente esta propuesta.

En el presente trabajo, el análisis estadístico realizado brinda información sobre las medianas de los grupos estudiados: la distinción entre el GC, el grupo con DCLa y el grupo con EA, muestra que la ejecución de los 3 grupos se considera diferente; no brinda información sobre su implicación en el diagnóstico del DCLa ni sobre la distinción de casos individuales: esto es en la literatura, un problema aun

abierto a discusión (Lee K. S. et al., 2008; Roberts & Knopman, 2013) y podría ser explorado en futuros trabajos.

Estos resultados ponen de manifiesto la utilidad de evaluar dominios cognitivos diferentes a la memoria tanto en el DCLa como en la EA y en este caso de la CVC, propuesta que en trabajos recientes ha sido planteada (Dukart et al., 2013; Wirth et al., 2013).

La edad y escolaridad de los sujetos con DCLa, fueron similares a los otros dos grupos estudiados pero muchos otros factores pueden impactar en la ejecución de los participantes. Entre ellos se encuentran variables intrínsecas del paciente y de la población clínica difíciles de controlar. El concepto de DCL es muy incluyente, sus criterios aún se encuentran en discusión y la población que típicamente se incluye en este constructo diagnóstico es aún, muy heterogénea (Roberts & Knopman, 2013).

Algunos autores han propuesto que existe un subgrupo de pacientes con DCL que presentan más problemas en su CVC los cuales se han asociado principalmente al desarrollo de demencia por cuerpos de Lewy o a una presentación atípica de la EA como la atrofia cortical posterior (Belden et al., 2014). Nuestros resultados apoyan que la valoración de la CVC puede ser de utilidad para identificar deterioro de dichas funciones en el grupo de pacientes con DCLa y sugiere que la CVC sigue una progresión paralela al deterioro cognitivo o que por lo menos, es posible evidenciar cierta deficiencia al evaluar a pacientes con DCLa con la PRVBc. Es posible que un seguimiento de los pacientes con DCLa evaluados, permita describir mejor esta progresión, sin embargo, estos trabajos longitudinales siempre son muy costosos.

Una vez confirmadas las diferencias entre los grupos, es importante discutir el comportamiento de los datos obtenidos en la PRVBc.

En primera instancia, los resultados, tanto de la calificación 1 y 2 de la PRVBc en el grupo de pacientes con EA, mostró una variabilidad considerable en comparación con los otros grupos estudiados. Esto impidió que los datos fueran comparados con una prueba estadística paramétrica, al no cumplirse el criterio de homocedasticidad.

Estos resultados indican que los pacientes con EA tienen una ejecución que se encuentra debajo de la normalidad para la PRVBc pero con diferentes grados de severidad.

La variabilidad en la ejecución de pacientes con EA puede ser debida a diferentes razones. La primera razón es la diferencia entre el nivel de escolaridad entre los pacientes dentro del mismo grupo; debido a la dificultad de reclutar participantes que se encuentren en un estado óptimo para su evaluación, el margen de escolaridad fue amplio: de 6 hasta 16 años. Es posible que esta diferencia en escolaridad entre pacientes con EA, pueda afectar la ejecución ya que es sabido que la escolaridad es un factor relevante en la ejecución en la PRVB (Seo et al., 2007).

Se ha descrito por ejemplo, que personas con menos de 9 años de escolaridad presentan una peor ejecución de la PRVB, así como que personas con más de 16 años de escolaridad presentan menos errores en la prueba (Seo et al., 2007).

La mayor variabilidad identificada en las calificaciones de la PRVB en el grupo con EA y menos acentuada en los grupos restantes (GC y DCLa), permite suponer que el nivel de escolaridad puede ser más relevante cuando el paciente presenta un deterioro cognitivo importante, como es el caso de la EA, pero no es tan determinante en la ejecución de la PRVBc, en sujetos con una cognición normal o levemente afectada. Podemos apoyar esta suposición con los reportes que señalan a la escolaridad como un factor protector contra la demencia (Prince et al., 2013), ya sea porque el sujeto tiene mejor conectividad neuronal, que aumenta la latencia del deterioro; porque el paciente con más escolaridad presenta mayor actividad cognitiva y por ende, un retraso en el declive cognitivo; estos pacientes pueden tener mayor reserva cognitiva que les permite compensar el deterioro o una combinación de alguna de las anteriores. Los 3 grupos (GC, DCLa y EA) no mostraron una diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad.

Otra posible explicación para la variabilidad en la CVC de pacientes con EA, sugiere que esta población no presenta un déficit viso-constructivo de igual magnitud en todos los casos. Esto se ha descrito en algunos trabajos (Dukart et al., 2013; Stopford et al., 2008; Wirth et al., 2013), sin embargo, también se ha

señalado que conforme la enfermedad avanza, el deterioro de las funciones cognitivas se acentúa y se extiende a más dominios.

Esto sugiere que algunos de los pacientes con EA leve pueden presentar un déficit viso-constructivo cercano al que presentan algunos pacientes con DCLa (no al de sujetos normales).

Uno de los resultados más importantes de este trabajo fue que la calificación de la PRVBc permitió obtener una diferencia estadística entre el GC y el grupo con DCLa. Esto sugiere que la ejecución de la PRVBc de los pacientes con DCLa se encuentra en promedio por debajo de sujetos con aparente envejecimiento normal (GC).

Estos resultados apoyan dos puntos importantes: 1) la CVC se ve afectada de forma paralela al deterioro cognitivo en estos pacientes, o que por lo menos, esta forma de medirla (basado en un método de copia de dibujos) permite mostrar esta deficiencia; 2) esta evaluación permite diferenciar entre el GC y el de DCLa. No se ha descrito una evaluación similar a la presentada que permita esta distinción (Belden et al., 2014; Cohen & Klunk, 2014; Lambon Ralph et al., 2003; Levey et al., 2006).

En anteriores trabajos se ha reportado que la PRVB, aplicada en su forma A (que evalúa la memoria visual) es una herramienta útil para detectar tempranamente a pacientes que pueden desarrollar demencia antes del diagnóstico (Kawas et al., 2003; Rasmusson, Carson, Brookmeyer, Kawas, & Brandt, 1996; Zonderman et al., 1995) y en algunos casos, predice esta conversión hasta 10 años antes de que se establezca el diagnóstico (Kawas et al., 2003). Los resultados del presente trabajo sugieren que parte de este deterioro temprano, se debe a alteraciones en la CVC y no exclusivamente a la memoria visual.

Si este es el caso, sería de gran importancia explorar más ampliamente la ejecución de la prueba. Por ejemplo, describir que figuras fueron peor ejecutadas por los grupos de DCLa y EA con lo que se podrían establecer algunas características de las figuras que sean más complejas para estos pacientes. Con ello, extraer elementos perceptuales que son más difíciles de reproducir para estos pacientes, por ejemplo, la discriminación de ángulos, las uniones en T, o las

figuras que contienen otras figuras. Un análisis en extenso de estos elementos podría permitir desarrollar una prueba que contenga elementos perceptuales más sensibles para exploración cognitiva de la CVC en el DCL y la EA. El diseño de evaluaciones enfocadas en describir de mejor forma los dominios cognitivos en la demencia es una idea que se ha hecho relevante en la actualidad y algunos autores destacan su importancia, al mejorar la detección de estados iniciales (Han, Seo, Yi, Choe, Byun, Sohn, Choi, Lee, Jhoo, Youn, Kim, Woo, & Lee, 2014; Mitolo et al., 2014; Vlcek & Laczko, 2014)

En el presente trabajo también se encontró que los participantes del GC y DCLa presentan errores similares ya sea en tipo o en cualidad ya que si comparamos la copia de solo un dibujo de pacientes con DCLa y GC, no encontraremos una diferencia importante. Esto sugiere el por qué, pruebas como la CPE, la FR y la CDR, no permiten diferenciar a estas poblaciones es necesario identificar y diferenciar los errores en tareas un poco más extensas.

Los pacientes con DCLa parecen fallar más en la frecuencia de errores que en su magnitud. Esto es, los pacientes con DCLa realizan una copia de figuras muy similar en calidad al GC, sin embargo, al extender la prueba y evaluarlos con una cantidad de ítems mayor, los pacientes con DCLa presentan errores con mayor frecuencia que el GC. Esto puede explicar porque la PRVBc permite diferenciar a estos grupos ya que es una prueba que consta de 10 figuras a diferencia de otras pruebas, integradas solo por una figura.

Al parecer la diferencia entre estos dos grupo (GC y DCLa) es posible a partir de evaluaciones mas complejas, como lo propone Babins y colaboradores (2008) junto con métodos estadísticos mas específicos como lo ha propuesto Caffarra y colaboradores (2013).

Esto puede ser un punto muy relevante en investigaciones futuras ya que brinda información sobre la exploración del deterioro cognitivo en diferentes situaciones: es posible que a los pacientes con DCLa se les dificulte un poco más el mantenimiento de la ejecución durante un periodo más largo de tiempo que a los participantes del GC.

La CVC constituye un dominio cognitivo complejo que involucra el correcto funcionamiento de vías sensoriales y motoras, así como de la integración adecuada de ambos dominios. Implica la integración adecuada de la imagen visual, el manejo de este conocimiento para coordinar la correcta información motora y realizar la copia del modelo (**Anexo de figuras, Figura E**) (Lezak et al., 2012). Por lo tanto, diferentes regiones corticales deben mantener un funcionamiento adecuado para el buen desempeño en de la CVC.

Debido a que los pacientes con EA presentan decremento en la función cortical y disminución del tejido nervioso, especialmente en regiones corticales temporo parietales (Reiman & Jagust, 2012) es razonable suponer que la CVC se vea afectada debido a este deterioro. De hecho, se ha asociado la deficiencia en la copia de figuras al hipometabolismo de regiones parietales más que a regiones frontales (Forster et al., 2010; Melrose et al., 2013).

Respecto al DCLa, se han descrito alteraciones mayormente en regiones temporales mediales, hipocampo y regiones entorrinales y perirrinales (Vlcek & Laczko, 2014), sin embargo, no son típicamente las regiones asociadas con la CVC, por lo que aun se debe de explorar mejor este terreno.

La CVC se ha asociado fuertemente al lóbulo parietal superior derecho, al giro medial y angular del lóbulo occipital, además de regiones del lóbulo frontal, lóbulo temporal superior y giro supra marginal (Biesbroek et al., 2014). Junto a ello se ha propuesto que una tarea de copia de figuras puede ser de utilidad para la detección de demencia y del deterioro cognitivo en etapas tempranas. También ha sugerido que una calificación más específica en algunas pruebas, como la prueba del reloj (Babins et al., 2008; Martinez-Aran et al., 1998), brinda información más detallada sobre el deterioro cognitivo.

Todo lo anterior sugiere que la CVC puede ser un dominio cognitivo importante a considerar en la evaluación e investigación de los estados tempranos de la EA y otras demencias, no solo como un marcador inicial, sino también para comprender mejor el progreso de la enfermedad a nivel cognitivo y sus posibles relaciones neuroanatómicas.

Capítulo 6. Conclusiones.

La EA es un padecimiento que impacta tanto al paciente como a sus familiares. Debido a que las alteraciones que causa son progresivas y no se conoce un método terapéutico para revertir este proceso, es de especial importancia detectar la enfermedad en etapas tempranas.

El DCL es una entidad clínica donde los sujetos que se encuentran en ella, presentan más riesgo de desarrollar EA o alguna otra demencia por lo que explorar a pacientes con este diagnóstico toma relevancia.

En el presente trabajo se mostró que sujetos con DCLa presentan un deterioro leve en su CVC medida con la PRVBc, el cual es más acentuado que los sujetos del GC pero menos severo que en pacientes con EA.

En primer lugar, estos resultados ponen de manifiesto que es posible describir alteración en dominios cognitivos diferentes de la memoria que pueden ser de utilidad para el apoyo en la clasificación en uno de los 3 grupos de estudio.

Además, se mostró que una tarea como la copia de figuras requiere de una respuesta cognitiva compleja del sujeto, que involucra tanto la capacidad motora, como su capacidad viso-perceptual y que los métodos de calificación cuantitativos y cualitativos son de utilidad para establecer dicha diferencia.

El desarrollo de metodos que permitan diferenciar a pacientes con EA o alguna otra demencia de sujetos con un envejecimiento normal eran muy relevantes en el siglo pasado, sin embargo el enfoque de investigación se ha modificado: tal parece que es más importante detectar a personas en riesgo de desarrollar estas enfermedades más que detectarlas en el momento en el que el padecimiento ya se ha instaurado cuando el beneficio de las intervenciones terapéuticas es pobre.

Así, la evaluación de la cognición tanto en casos de demencia como en poblaciones en riesgo de desarrollarla, brinda información importante que nutre el conocimiento sobre estas enfermedades discapacitantes.

La CVC en este caso, es un área con relativa poca exploración en las demencias y en la EA en particular (si la comparamos con la memoria, por ejemplo) al igual que en el DCL, por lo que no es ocioso evaluarla, ya que puede ser útil para establecer

diferencias más finas respecto a personas que se encuentran en estos grupos y contribuir a detectarlos clínicamente lo mas temprano posible.

El DCL es una entidad muy heterogénea, a cual requiere de una exploración más exhaustiva para lograr identificar cuáles de estas personas tienen un mayor riesgo de desarrollar EA y cuáles no.

La predicción de la evolución a demencia requiere métodos que además de ser sensibles y específicos, sean poco costosos, accesibles y sencillos de aplicar en un entorno clínico, las evaluaciones cognitivas deben ser parte de este rubro.

La detección de marcadores cognitivos que permitan identificar tanto a la EA como al DCL, permite mejorar su clasificación y el conocimiento del perfil cognitivo de éstos.

La exploración de la CVC presentada en este trabajo permite recopilar evidencia para trabajos futuros donde se explore este dominio cognitivo de forma más exhaustiva en el DCL y la EA, con métodos de evaluación o metodología diferentes a la forma tradicional, que permitan establecer de mejor manera aquellos dominios afectados, así como establecer si la detección de estas alteraciones es importante en la predicción de la evolución a demencia.

Finalmente, la exploración de la alteración de funciones cognitivas como la CVC en patologías que involucren la afección de regiones corticales, no solo abre la posibilidad de: conocer mejor la enfermedad en sí, mejorar los criterios para el diagnóstico y servir como un indicador de la efectividad de las propuestas terapéuticas; también brinda la oportunidad de explorar este dominio cognitivo y su alteración en modelos naturales, comprender mejor como se establece la relación entre la cognición y el cerebro.

Referencias.

- ADI, A. s. D. I. (2015). *POLICY BRIEF FOR HEADS OF GOVERNMENT: THE GLOBAL IMPACT OF DEMENTIA 2013–2050*. London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrrouac, G. A., Ghobrial, M. W., & Elble, R. J. (2001). Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *70*(4), 483-488.
- American Psychiatric Association, A. (2002). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR* (Barcelona ed.). Barcelona: Masson.
- Babins, L., Slater, M. E., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *30*(2), 173-186. doi: 10.1080/13803390701336411
- Belden, C. M., Kahlon, V., Malek-Ahmadi, M., Tsai, A., & Sabbagh, M. N. (2014). Clinical Characterization of Mild Cognitive Impairment as a Prodrome to Dementia With Lewy Bodies. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. doi: 10.1177/1533317514542642
- Benton, A. L. (1945). A visual retention test for clinical use. *Archives of neurology and psychiatry*, *54*, 212-216.
- Benton, A. L. (1962). The visual retention test as a constructional praxis task. *Confinia neurologica*, *22*, 141-155.
- Benton, A. L. (2002). *Test de Retencion Visual de Benton*. Manual. Madrid: TEA. Publicaciones de Psicología Aplicada.
- Biesbroek, J. M., van Zandvoort, M. J., Kuijf, H. J., Weaver, N. A., Kappelle, L. J., Vos, P. C., . . . Utrecht, V. C. I. S. G. (2014). The anatomy of visuospatial construction revealed by lesion-symptom mapping. *Neuropsychologia*, *62*, 68-76. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.013
- Blanks, J. C., Hinton, D. R., Sadun, A. A., & Miller, C. A. (1989). Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain research*, *501*(2), 364-372.
- Bouras, C., Vallet, P. G., Hof, P. R., Charnay, Y., Golaz, J., & Constantinidis, J. (1990). Substance P immunoreactivity in Alzheimer disease: a study in cases presenting symmetric or asymmetric cortical atrophy. *Alzheimer disease and associated disorders*, *4*(1), 24-34.
- Byrd, D. A., Jacobs, D. M., Hilton, H. J., Stern, Y., & Manly, J. J. (2005). Sources of errors on visuo-perceptual tasks: role of education, literacy, and search strategy. *Brain and cognition*, *58*(3), 251-257. doi: 10.1016/j.bandc.2004.12.003
- Caffarra, P., Gardini, S., Dieci, F., Copelli, S., Maset, L., Concarì, L., . . . Grossi, E. (2013). The qualitative scoring MMSE pentagon test (QSPT): a new method for differentiating dementia with Lewy Body from Alzheimer's disease. *Behavioural neurology*, *27*(2), 213-220. doi: 10.3233/BEN-120319
- Cavanagh, P. (2011). Visual cognition. *Vision research*, *51*(13), 1538-1551. doi: 10.1016/j.visres.2011.01.015
- Cohen, A. D., & Klunk, W. E. (2014). Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease*. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.001
- Coman, E., Moses, J. A., Jr., Kraemer, H. C., Friedman, L., Benton, A. L., & Yesavage, J. (1999). Geriatric performance on the Benton Visual Retention Test: demographic and diagnostic

- considerations. *The Clinical neuropsychologist*, 13(1), 66-77. doi: 10.1076/clin.13.1.66.1972
- Coman, E., Moses, J. A., Jr., Kraemer, H. C., Friedman, L., Benton, A. L., & Yesavage, J. (2002). Interactive influences on BVRT performance level: geriatric considerations. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 17(6), 595-610.
- Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., & Tovee, M. J. (2004). Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 19(4), 371-377. doi: 10.1002/gps.1094
- Cronin-Golomb, A., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1995). Visual dysfunction predicts cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 72(3), 168-176.
- Croning-Golomb, A., & Hof, P. R. (2004). *Vision in Alzheimer's Disease* (Karger Ed. Vol. 34). Switzerland: Karger.
- Chang, L. Y., Lowe, J., Ardiles, A., Lim, J., Grey, A. C., Robertson, K., . . . Acosta, M. L. (2014). Alzheimer's disease in the human eye. Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10(2), 251-261. doi: 10.1016/j.jalz.2013.06.004
- Choi, S. R., Schneider, J. A., Bennett, D. A., Beach, T. G., Bedell, B. J., Zehntner, S. P., . . . Clark, C. M. (2012). Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with Abeta aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. *Alzheimer disease and associated disorders*, 26(1), 8-16. doi: 10.1097/WAD.0b013e31821300bc
- Davies, D. C., McCoubrie, P., McDonald, B., & Jobst, K. A. (1995). Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. *The British journal of ophthalmology*, 79(6), 596-600.
- Della Sala, S., Kinnear, P., Spinnler, H., & Stangalino, C. (2000). Color-to-figure matching in Alzheimer's disease. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 15(7), 571-585.
- Dukart, J., Mueller, K., Horstmann, A., Vogt, B., Frisch, S., Barthel, H., . . . Schroeter, M. L. (2010). Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *NeuroImage*, 49(2), 1490-1495. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.017
- Dukart, J., Mueller, K., Villringer, A., Kherif, F., Draganski, B., Frackowiak, R., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease. *NeuroImage. Clinical*, 3, 84-94. doi: 10.1016/j.nicl.2013.07.005
- . *Encuesta nacional de salud y nutrición 2012, ENSANUT*. (2012). Mexico.: Instituto Nacional de Salud Publica.
- 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. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Forster, S., Teipel, S., Zach, C., Rominger, A., Cumming, P., Fougere, C., . . . Burger, K. (2010). FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer's disease. *Journal of psychiatric research*, 44(7), 462-469. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.09.012
- Fox, N. C., & Schott, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet*, 363(9406), 392-394. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15441-X

- Geda, Y. E. (2012). Mild cognitive impairment in older adults. *Current psychiatry reports*, 14(4), 320-327. doi: 10.1007/s11920-012-0291-x
- Giannakopoulos, P., Hof, P. R., Michel, J. P., Guimon, J., & Bouras, C. (1997). Cerebral cortex pathology in aging and Alzheimer's disease: a quantitative survey of large hospital-based geriatric and psychiatric cohorts. *Brain research. Brain research reviews*, 25(2), 217-245.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in neurosciences*, 15(1), 20-25.
- Han, J. Y., Seo, E. H., Yi, D., Choe, Y. M., Byun, M. S., Sohn, B. K., . . . Dong Young Lee. (2014). *Functional Neural Correlates of Figure Copy and Recall Task Performances in MCI and AD individuals: A FDG-PET Study*. 2014 Alzheimer's Imaging Consortium. Copenhagen.
- Han, J. Y., Seo, E. H., Yi, D., Choe, Y. M., Byun, M. S., Sohn, B. K., . . . Lee, D. Y. (2014). *Functional Neural Correlates of Figure Copy and Recall Task Performances in MCI and AD individuals: A FDG-PET Study*. Paper presented at the Alzheimer's Association International Conference.
- Helmes, E., & Ostbye, T. (2002). Beyond memory impairment: cognitive changes in Alzheimer's disease. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 17(2), 179-193.
- Hinton, D. R., Sadun, A. A., Blanks, J. C., & Miller, C. A. (1986). Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 315(8), 485-487. doi: 10.1056/NEJM198608213150804
- Iachini, I., Iavarone, A., Senese, V. P., Ruotolo, F., & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Current aging science*, 2(1), 43-59.
- Johnson, K. A., Sperling, R. A., Gidicsin, C. M., Carmasin, J. S., Maye, J. E., Coleman, R. E., . . . group, A. A. s. (2013). Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(5 Suppl), S72-83. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.007
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (1991). *Principles of Neural Science* (Fourth edition. ed.). USA: McGraw-Hill.
- Kasai, M., Ishizaki, J., Ishii, H., Yamaguchi, S., Yamadori, A., & Meguro, K. (2009). Normative data on Benton Visual Form Discrimination Test for older adults and impaired scores in Clinical Dementia Rating 0.5 participants: community-based study. The Osaki-Tajiri Project. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(1), 9-16. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01901.x
- Kawas, C. H., Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., & Arenberg, D. (2003). Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*, 60(7), 1089-1093.
- Kergoat, H., Kergoat, M. J., Justino, L., Robillard, A., Bergman, H., & Chertkow, H. (2001). Normal optic nerve head topography in the early stages of dementia of the Alzheimer type. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 12(6), 359-363. doi: 51281
- Kirby, E., Bandelow, S., & Hogervorst, E. (2010). Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 21(1), 15-34. doi: 10.3233/JAD-2010-080785
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(4), 217-230. doi: 10.1038/nrn3008
- Kurylo, D. D., Allan, W. C., Collins, T. E., & Baron, J. (2003). Perceptual organization based upon spatial relationships in Alzheimer's disease. *Behavioural neurology*, 14(1-2), 19-28.

- La Rue, A., D'Elia, L. F., Clark, E. O., Spar, J. E., & Jarvik, L. F. (1986). Clinical tests of memory in dementia, depression, and healthy aging. *Psychology and aging, 1*(1), 69-77.
- Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain : a journal of neurology, 126*(Pt 11), 2350-2362. doi: 10.1093/brain/awg236
- Le Carret, N., Rainville, C., Lechevallier, N., Lafont, S., Letenneur, L., & Fabrigoule, C. (2003). Influence of education on the benton visual retention test performance as mediated by a strategic search component. *Brain and cognition, 53*(2), 408-411.
- Lee, A. Y., Kim, J. S., Choi, B. H., & Sohn, E. H. (2009). Characteristics of clock drawing test (CDT) errors by the dementia type: quantitative and qualitative analyses. *Archives of gerontology and geriatrics, 48*(1), 58-60. doi: 10.1016/j.archger.2007.10.003
- Lee, J. H., Oh, E. S., Jeong, S. H., Sohn, E. H., Lee, T. Y., & Lee, A. Y. (2011). Longitudinal changes in clock drawing test (CDT) performance according to dementia subtypes and severity. *Archives of gerontology and geriatrics, 53*(2), e179-182. doi: 10.1016/j.archger.2010.08.010
- Lee K. S., Kim, E. A., Hong, C. H., Lee, D. W., Oh, B. H., & Cheong, H. K. (2008). Clock drawing test in mild cognitive impairment: quantitative analysis of four scoring methods and qualitative analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 26*(6), 483-489. doi: 10.1159/000167879
- Levey, A., Lah, J., Goldstein, F., Steenland, K., & Bliwise, D. (2006). Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clinical therapeutics, 28*(7), 991-1001. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.07.006
- Lezak, M. D., Howienson, D. B., Blinger, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5 Edition ed.). New York: Oxford University press.
- Lithfous, S., Dufour, A., & Despres, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing research reviews, 12*(1), 201-213. doi: 10.1016/j.arr.2012.04.007
- Llibre Rodriguez, J. J., Ferri, C. P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K. S., . . . Dementia Research, G. (2008). Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet, 372*(9637), 464-474. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61002-8
- Martinez-Aran, A., Sole, P., Salamero, M., de Azpiazu, P., Tomas, S., & Marin, R. (1998). [Clock drawing test: qualitative and quantitative evaluation methods]. *Revista de neurologia, 27*(155), 55-59.
- Mejía-Arango Silvia, M.-J. A., Villa AR, Ruiz-Arregui L, Gutierrez-Robledo LM. 1. (2007). Cognitive impairment and associated factors in older adults in Mexico *Salud Pública de México, 49*(4), 475-481.
- Melrose, R. J., Harwood, D., Khoo, T., Mandelkern, M., & Sultzer, D. L. (2013). Association between cerebral metabolism and Rey-Osterrieth Complex Figure Test performance in Alzheimer's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 35*(3), 246-258. doi: 10.1080/13803395.2012.763113
- Mendez, M. F., Mendez, M. A., Martin, R., Smyth, K. A., & Whitehouse, P. J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology, 40*(3 Pt 1), 439-443.
- Mendez, M. F., Tomsak, R. L., & Remler, B. (1990). Disorders of the visual system in Alzheimer's disease. *Journal of clinical neuro-ophthalmology, 10*(1), 62-69.

- Milner, & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, 46(3), 774-785. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005
- Milner B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445-468.
- Mitolo, M., Salmon, D. P., Gardini, S., Galasko, D., Grossi, E., & Caffarra, P. (2014). The new Qualitative Scoring MMSE Pentagon Test (QSPT) as a valid screening tool between autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 39(4), 823-832. doi: 10.3233/JAD-131403
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 58(3), 397-405.
- Nawrot, M., & Rizzo, M. (1998). Chronic motion perception deficits from midline cerebellar lesions in human. *Vision research*, 38(14), 2219-2224.
- Newberg, A. B., Arnold, S. E., Wintering, N., Rovner, B. W., & Alavi, A. (2012). Initial clinical comparison of 18F-florbetapir and 18F-FDG PET in patients with Alzheimer disease and controls. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(6), 902-907. doi: 10.2967/jnumed.111.099606
- Obayashi, S., Matsushima, E., Ando, H., Ando, K., & Kojima, T. (2003). Exploratory eye movements during the Benton Visual Retention Test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 57(4), 409-415. doi: 10.1046/j.1440-1819.2003.01140.x
- Ossenkoppele, R., Zwan, M. D., Tolboom, N., van Assema, D. M., Adriaanse, S. F., Kloet, R. W., . . . van Berckel, B. N. (2012). Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. *Brain : a journal of neurology*, 135(Pt 7), 2115-2125. doi: 10.1093/brain/aws113
- Ostrosky-Solís F, Lozano A, Ramírez M, Picasso H, & Gómez E, V. (2003). Estudio de población mexicana en proceso de alfabetización. *Revista Mexicana de Psicología*, 20, 5-17.
- Ostrosky-Solis, F., Lopez-Arango, G., & Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied neuropsychology*, 7(1), 25-31. doi: 10.1207/S15324826AN0701_4
- Pagani, M., Salmaso, D., Rodriguez, G., Nardo, D., & Nobili, F. (2009). Principal component analysis in mild and moderate Alzheimer's disease--a novel approach to clinical diagnosis. *Psychiatry research*, 173(1), 8-14. doi: 10.1016/j.psychresns.2008.07.016
- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19), 1596-1602. doi: 10.1212/01.wnl.0000260968.92345.3f
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Possin, K. L., Laluz, V. R., Alcantar, O. Z., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 49(1), 43-48. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.026
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63-75 e62. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007

- Rasmusson, D. X., Carson, K. A., Brookmeyer, R., Kawas, C., & Brandt, J. (1996). Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Brain and cognition*, *31*(2), 133-147. doi: 10.1006/brcg.1996.0038
- Reiman, E. M., & Jagust, W. J. (2012). Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *61*(2), 505-516. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.075
- Resnick, S. M., Trotman, K. M., Kawas, C., & Zonderman, A. B. (1995). Age-associated changes in specific errors on the Benton Visual Retention Test. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *50*(3), P171-178.
- Rey, G. J., Feldman, E., Rivas-Vazquez, R., Levin, B. E., & Benton, A. (1999). Neuropsychological test development and normative data on Hispanics. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *14*(7), 593-601.
- Risacher, S. L., Wudunn, D., Pepin, S. M., MaGee, T. R., McDonald, B. C., Flashman, L. A., . . . Saykin, A. J. (2013). Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiology of aging*, *34*(4), 1133-1144. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007
- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J., & Nawrot, M. (2000). Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *38*(8), 1157-1169.
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 753-772. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003
- Robillard, A. (2007). Clinical diagnosis of dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *3*(4), 292-298. doi: 10.1016/j.jalz.2007.08.002
- Rojas, K. S. (2008). *Plasticidad Reactiva Mediada por al expresion de factores troficos Glicoconjugados sialilados anormales alinados y la correlacion entre lesiones histopatologicas y la evaluacion neuropsicologica en la Enfermedad de Alzheimer.* (Maestra en Ciencias Bilogicas (Biologia experimental)), Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Mexico, DF. (1)
- Sadun, A. A., & Bassi, C. J. (1990). Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology*, *97*(1), 9-17.
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual review of psychology*, *60*, 257-282. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024
- Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, P. B. (2008). *Metodologia de la investigacion* (4 edicion ed.). Mexico: McGraw Hill.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Choo, I. H., Youn, J. C., Kim, K. W., Jhoo, J. H., . . . Woo, J. I. (2007). Performance on the Benton Visual Retention Test in an educationally diverse elderly population. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *62*(3), P191-193.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Lee, J. M., Park, J. S., Sohn, B. K., Lee, D. S., . . . Woo, J. I. (2013). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *PLoS one*, *8*(1), e53922. doi: 10.1371/journal.pone.0053922
- Shon, J. M., Lee, D. Y., Seo, E. H., Sohn, B. K., Kim, J. W., Park, S. Y., . . . Woo, J. I. (2013). Functional neuroanatomical correlates of the executive clock drawing task (CLOX) performance in Alzheimer's disease: a FDG-PET study. *Neuroscience*, *246*, 271-280. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.008
- Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *275*(7), 528-532.

- Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I., & Prince, M. J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, 43(8), 600-608. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003
- Stopford, C. L., Snowden, J. S., Thompson, J. C., & Neary, D. (2008). Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 44(2), 185-195. doi: 10.1016/j.cortex.2005.11.002
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (2 ed. ed.). New York.
- Trojanowski, J. Q., Vandeerstichele, H., Korecka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2010). Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 6(3), 230-238. doi: 10.1016/j.jalz.2010.03.008
- Tzekov, R., & Mullan, M. (2013). Vision function abnormalities in Alzheimer disease. *Survey of ophthalmology*. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.10.002
- Valenti, D. A. (2010). Alzheimer's disease: visual system review. *Optometry*, 81(1), 12-21. doi: 10.1016/j.optm.2009.04.101
- Velazquez-Brizuela, I. E., Ortiz, G. G., Ventura-Castro, L., Arias-Merino, E. D., Pacheco-Moises, F. P., & Macias-Islas, M. A. (2014). Prevalence of Dementia, Emotional State and Physical Performance among Older Adults in the Metropolitan Area of Guadalajara, Jalisco, Mexico. *Current gerontology and geriatrics research*, 2014, 387528. doi: 10.1155/2014/387528
- Vernooij, M. W., & Smits, M. (2012). Structural neuroimaging in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimaging clinics of North America*, 22(1), 33-55, vii-viii. doi: 10.1016/j.nic.2011.11.007
- Vidal, B., & Campos, R. (1985). El test de Retencion Visual de Benton en Lesionados Cerebrales Adultos. *Cuadernos de Psicología*, 2, 19-35.
- Vlcek, K., & Laczó, J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 89. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00089
- Vollant, M., Lafitte, I. P., & M., R., J. R. . (1986). *Senile dementias: Early detection* London: John Libbey Eurotext.
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(5), e111-194. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1769
- Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., & Alzheimer Disease, I. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 1-11 e13. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.006
- Wirth, M., Villeneuve, S., Haase, C. M., Madison, C. M., Oh, H., Landau, S. M., . . . Jagust, W. J. (2013). Associations between Alzheimer disease biomarkers, neurodegeneration, and cognition in cognitively normal older people. *JAMA neurology*, 70(12), 1512-1519. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4013
- Yang, J., Pan, P., Song, W., Huang, R., Li, J., Chen, K., . . . Shang, H. (2012). Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using anatomic likelihood estimation. *Journal of the neurological sciences*, 316(1-2), 21-29. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.010
- Zonderman, A. B., Giambra, L. M., Arenberg, D., Resnick, S. M., Costa, P. T., Jr., & Kawas, C. H. (1995). Changes in immediate visual memory predict cognitive impairment. *Archives of*

clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists, 10(2), 111-123.

Anexo de figuras.

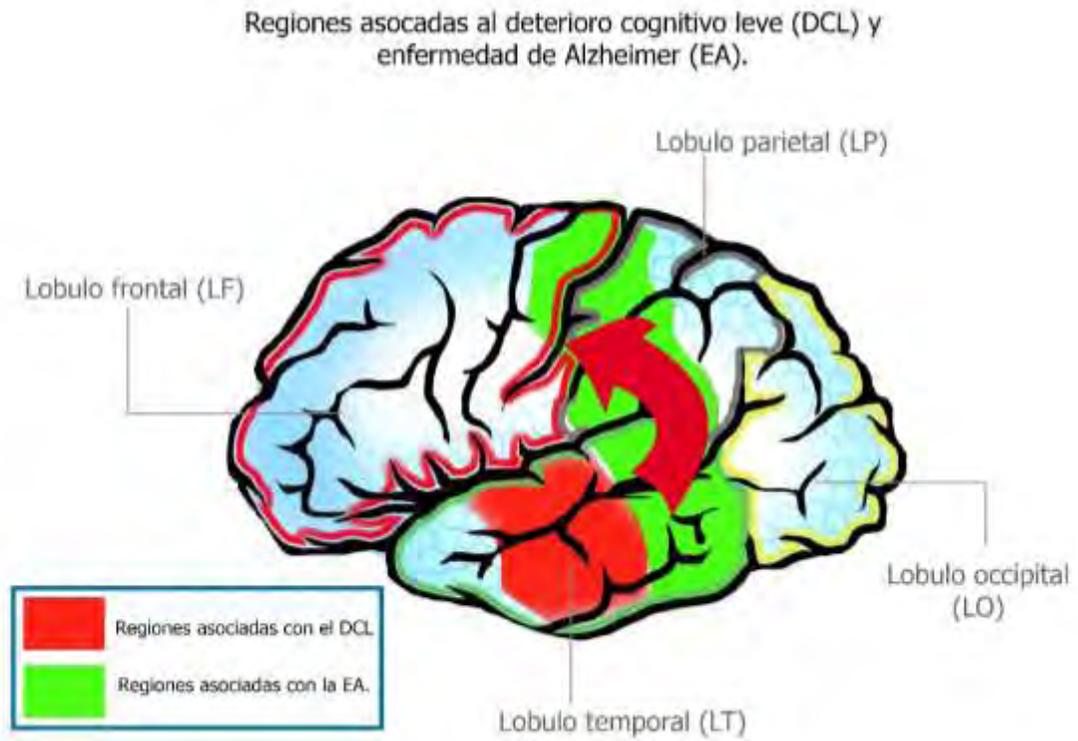


Figura A. Regiones corticales más importantes, asociadas a la EA y DCL. La dirección teórica en la progresión de la enfermedad se representa también.

La función viso espacial, Vias y regiones corticales asociadas.

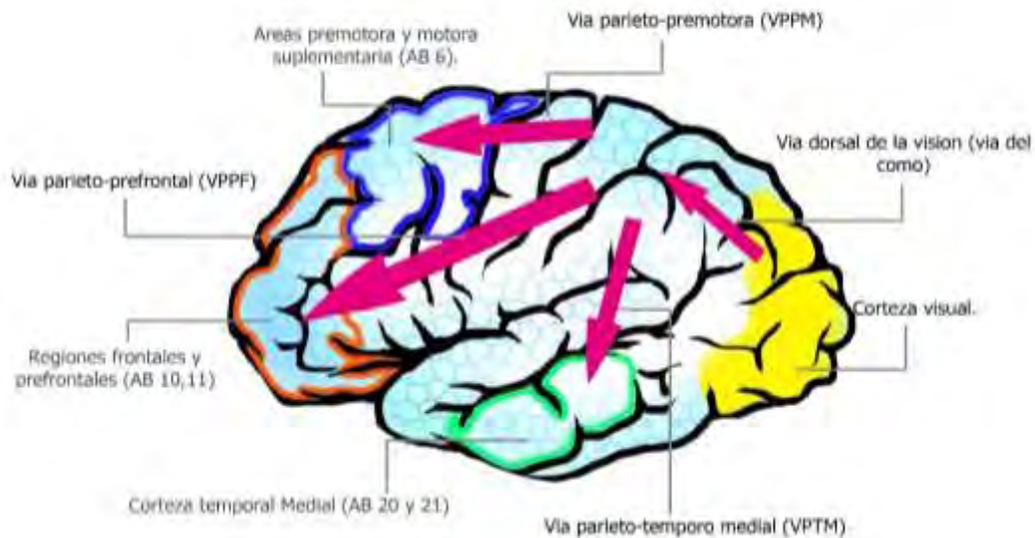


Figura B. Modelo propuesto por Kravitz, Saleem, Baker y Mishkin (2011), sobre la función viso espacial. Se Muestran las estructuras asociadas y con las flechas, las conexiones propuestas entre dichas estructuras.

Regiones corticales asociadas a la capacidad visoconstructiva (CVC)

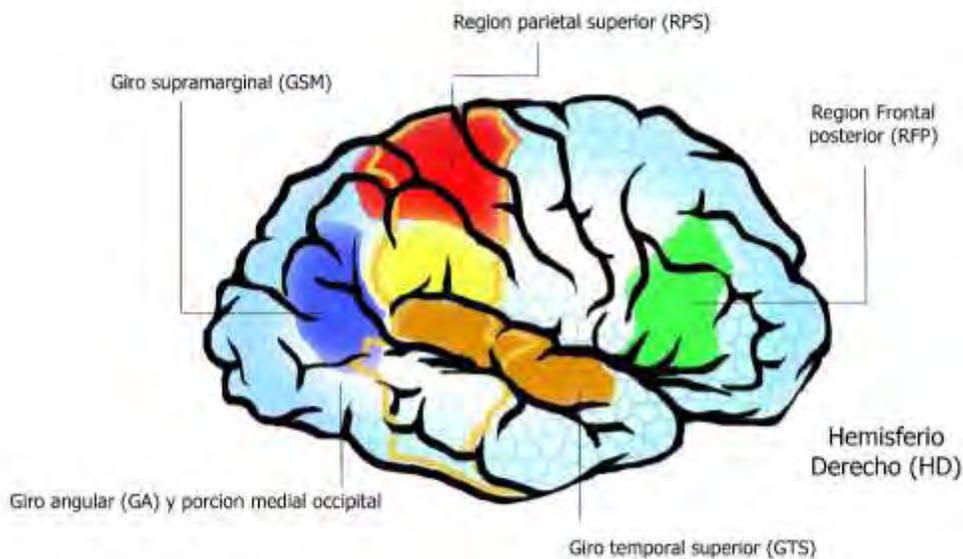


Figura C. Regiones asociadas a la CVC. Se muestran en colores, las diferentes regiones corticales asociadas de acuerdo a diferentes trabajos. (Biesbroek et al., 2014; Forster et al., 2010).

Regiones corticales asociadas con la ejecución de la prueba de retención visual de Benton PRVB a la copia.

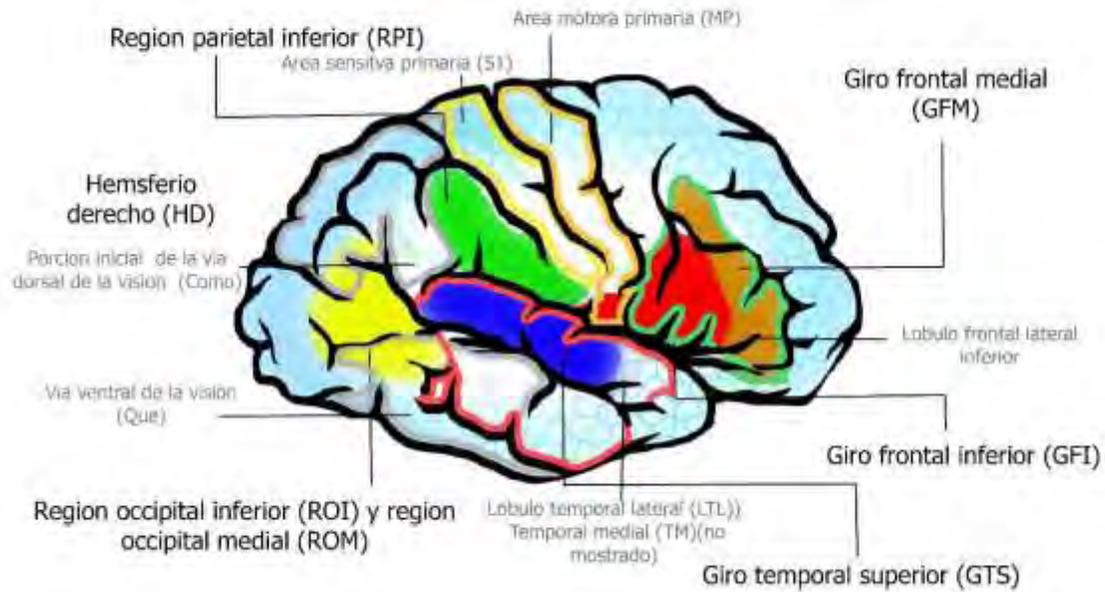


Figura D. Regiones corticales asociadas con la ejecución de la PRVB en su forma de evaluación c (a la copia) de acuerdo con los trabajos de Han y colaboradores (Han, Seo, Yi, Choe, Byun, Sohn, Choi, Lee, Jhoo, Youn, Kim, Woo, & Lee, 2014).

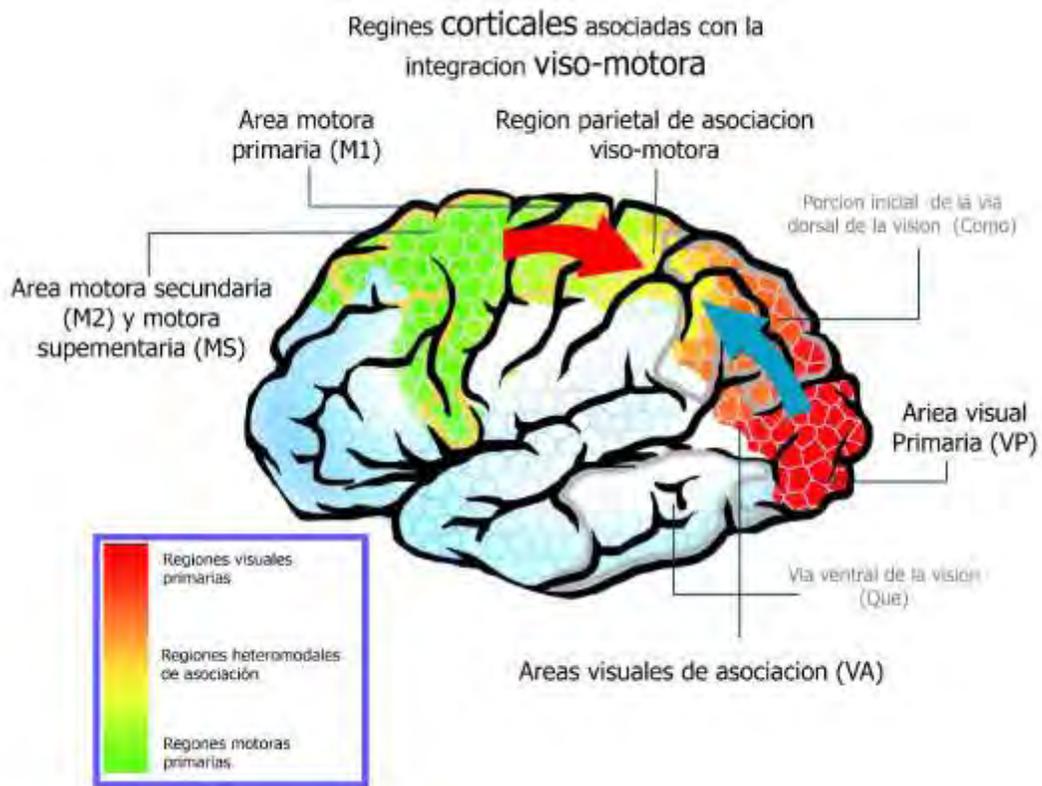


Figura E. Regiones corticales asociadas con la integración de información viso motora.