

La influencia de la emoción en la memoria como índice para el diagnóstico temprano del Alzheimer

Fernando Gordillo León^{1,3}, Lilia Mestas Hernández^{1,4}, José M. Arana Martínez^{2,3}
y Juan José García Meilán^{2,3}

¹Doctorando en Neurociencias.

²Doctor y profesor titular.

³Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Universidad de Salamanca (España).

⁴División de Investigación y Postgrado. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México (México).

Resumen

Introducción: durante el envejecimiento no patológico el efecto modulador de la emoción sobre la memoria se deteriora, y es especialmente sensible a la atrofia de la amígdala y el hipocampo presente en la enfermedad de Alzheimer.

Objetivo: analizar cómo afecta el deterioro del estado afectivo al inicio de la enfermedad y durante el desarrollo de ésta y cómo, a través de las dificultades para el recuerdo de la información emocional, es posible estudiar la emoción en sus niveles de valencia y activación, con el propósito de elaborar una prueba capaz de detectar dichas dificultades en estadios tempranos de la enfermedad. **Conclusiones:** a la luz de los trabajos consultados, se recomienda la utilización de tareas de reconocimiento antes que de recuerdo libre; métodos multinivel de inducción emocional, y una mayor sensibilidad en el análisis de los datos mediante parámetros basados en la teoría de detección de señales. Las implicaciones clínicas de este planteamiento se centran en el campo del diagnóstico, donde la emoción debería integrarse en el mismo nivel de análisis que la memoria y la atención, y también en el campo experimental, aportando herramientas a los estudios de neuroimagen con las cuales estudiar las bases biológicas de la disfuncionalidad afectiva.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2011;48:33-38)

Palabras clave: Alzheimer, arousal, diagnóstico, emoción, memoria de reconocimiento, valencia.

Abstract

Introduction: during non-pathological aging the modulatory effect of emotion on memory is impaired, being particularly sensitive to amygdala and hippocampus atrophy that occurs in Alzheimer's disease. **Aim:** the aim of this paper is to analyze how this affects the deterioration of affective states at the beginning and during development of the disease and how the difficulties in remembering emotional information could be used to study emotional valence and arousal levels, in order to develop a test capable of detecting these problems in early stages of the disease. **Conclusions:** in light of the studies consulted, we recommend the use of recognition instead free recall; multilevel emotional induction methods and greater sensitivity in the analysis of data using parameters based on Signal Detection Theory. The clinical implications of this approach focus on diagnosis, where emotion should be integrated at the same analysis level as memory and attention, and also in the experimental field, providing tools for neuroimaging studies with which to study biological bases of emotional dysfunction.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2011;48:33-38)

Keywords: Alzheimer's disease, arousal, diagnosis, emotion, recognition memory, valence.

Introducción

Los cambios físicos y cognitivos observados en la vejez son fácilmente identificables, pero no resultan tan claros los relativos al procesamiento emocional, que requieren de un adecuado planteamiento experimental para hacerlos evidentes¹. Los sentimientos negativos son menos frecuentes en las personas mayores, mientras que los positivos se incrementan o se mantienen constantes². En este sentido, se produce un sesgo positivo que genera un mejor recuerdo de la información positiva frente al de la negativa³. Estos cambios en la evaluación cognitiva y emocional tienen implicaciones en la memoria.

La evolución del efecto que ejerce la emoción sobre la memoria se refleja en las diferencias encontradas según la edad en el procesamiento de la información emocional. Los sujetos adultos jóvenes tienden a reconocer un mayor número de estímulos visuales negativos que positivos⁴, pero conforme nos hacemos mayores este patrón de respuesta se invierte^{5,6}. Todos estos cambios, que dentro del envejecimiento no patológico modulan la interacción con el entorno, son importantes para mantener la calidad de vida del anciano y le permiten orientar la satisfacción personal al recuerdo de lo positivo.

En la enfermedad de Alzheimer (EA) el estado afectivo se deteriora progresivamente desde la etapa asintomática hasta la fase terminal. Los pacientes ya no perciben su entorno con la misma base emotiva que antes de enfermar, y es posible que este nuevo estado afectivo sea progresivo y detectable de manera previa, mediante un análisis básico de los déficits en el procesamiento de la información emocional que evolucionarán a un mayor grado de deterioro cognitivo y emocional durante el transcurso de la enfermedad. La pérdida de memoria es uno de los primeros síntomas de diagnóstico en la EA y por lo tanto, con base en el

razonamiento anterior, las diferencias respecto a la población normal en el recuerdo de la información emocional (valencia y *arousal*) podrían estar presentes de manera previa a cualquier otro síntoma.

En este trabajo analizamos el papel de la emoción en los déficits de memoria encontrados en pacientes con EA. Partiremos de la estructura dimensional de las emociones⁷, entendiendo así el deterioro emocional como un déficit en la capacidad de procesar adecuadamente la activación y la valencia de determinados estímulos, lo que repercutiría, a su vez, en el inadecuado procesamiento cognitivo de la información. Por último, presentaremos de manera más sistemática las condiciones que, con base en los datos consultados, pensamos que deberían reunir las pruebas que pretendan contrastar las hipótesis con las que iniciamos este trabajo, y que en último término podrían integrarse de manera efectiva en el campo del diagnóstico, punto éste de vital importancia para mejorar el tratamiento y, por consiguiente, la calidad de vida del enfermo de Alzheimer.

Enfermedad de Alzheimer

La demencia conlleva déficits en las capacidades cognitivas que afectan a la funcionalidad del sujeto hasta el punto de interferir en su vida social y/o laboral. Es considerado un síndrome clínico de deterioro cognitivo adquirido producido por una disfunción cerebral. Para el diagnóstico de la EA se requiere cumplir los criterios clínicos, descartar otras causas posibles y confirmar un inicio gradual y progresivo. La alteración de la memoria es una condición necesaria para el diagnóstico de la demencia y se configura como el síntoma inicial más grave de esa patología. En concreto, la memoria de reconocimiento, junto con la prospectiva y la procedimental, son las más deterioradas en pacientes con demencia tipo Alzheimer⁸.

En los primeros estadios de la enfermedad los déficits cognitivos se relacionan con la disminución de los volúmenes de la sustancia gris de determinadas regiones cerebrales, entre ellas la amígdala y el hipocampo⁹. Estudios que utilizaban la imagen por resonancia

Recibido para su publicación: 3 de septiembre de 2010.

Aceptado para su publicación: 21 de septiembre de 2010.

Correspondencia: F. Gordillo León.

E-mail: fgordilloleon@hotmail.com

cia magnética han encontrado que la atrofia del hipocampo y la amígdala en personas de edad avanzada sin deterioro cognitivo se relaciona con una mayor probabilidad de padecer la enfermedad en el futuro¹⁰. La amígdala está involucrada en la modulación de la memoria, pues mejora la funcionalidad de las regiones del lóbulo temporal medial que conforman el sistema de memoria y que permiten que las imágenes de contenido emocional se recuerden mejor que las neutras¹¹. Los pacientes con EA muestran déficits en la memoria de acontecimientos emocionales que se justifican por el deterioro de esta estructura¹².

Reconocimiento de la expresión emocional en la enfermedad de Alzheimer

Los pacientes con daños bilaterales en la amígdala tienen dificultades para el reconocimiento de la expresión emocional, especialmente la de miedo y cólera¹³. Dado que los pacientes con EA muestran una significativa atrofia de la amígdala, es coherente pensar que manifiestan de la misma manera un deterioro en el reconocimiento de la expresión emocional similar al encontrado en los pacientes con daños bilaterales de la amígdala.

Varios trabajos parecen confirmar este supuesto. Un estudio longitudinal sobre la percepción de expresiones emocionales en pacientes con EA y demencia frontotemporal evidenció que los primeros muestran un deterioro en el reconocimiento de las expresiones faciales emocionales que aumenta en el transcurso de la enfermedad y puede explicarse por el progresivo deterioro de la amígdala¹⁴. Este deterioro gradual puede observarse en la menor dificultad que presentan los sujetos con deterioro cognitivo leve en comparación con los pacientes con EA en tareas de reconocimiento de la expresión emocional, y que podría reflejar la degeneración progresiva de las estructuras cerebrales que modulan el procesamiento emocional¹⁵.

Ante estos datos, resulta claro que se produce un deterioro progresivo en el procesamiento de la información emocional, y de manera concreta en el reco-

nocimiento del contenido emocional de la expresión facial y la prosodia. De igual manera existen muchos trabajos que evidencian dificultades iniciales de la memoria, y cabe esperar, dada la atrofia que sufren las estructuras cerebrales que sustentan la emoción (amígdala) y la memoria (hipocampo), que se reflejen déficits no sólo en la funcionalidad de estos procesos por separado, sino también en la función de consolidación que ejerce la emoción sobre la memoria; es decir, sobre el recuerdo de la información emocional, y de manera específica a través de la potenciación a largo plazo (LTP, del inglés *long-term potentiation*), como sustrato neural que sustenta esta interacción.

Interacción entre memoria y emoción

La LTP se define como el incremento sostenido en la eficacia de la transmisión sináptica tras la estimulación de una vía aferente con impulsos eléctricos de alta frecuencia. Este mecanismo se ha propuesto como modelo celular para explicar los procesos de aprendizaje y memoria¹⁶, basándose en que produce un cambio duradero que se ha descrito en el hipocampo^{17,18}. Los estudios de reforzamiento conductual de la LTP evidencian que este proceso podría verse influido por la emoción y la motivación, de forma que se establecerían dos factores determinantes implicados en la memoria: cambios de transición en la eficacia de la transmisión sináptica y un componente emocional que la consolida y la hace perdurar¹⁷.

El sustrato neurológico que subyace a este planteamiento tiene como estructuras principales la amígdala y el hipocampo, que participan de manera conjunta en los estados iniciales de la formación de la memoria y en su recuperación¹⁹. Con esta base estructural y funcional de la interacción entre memoria y emoción y tal como plantean Almaguer y Bergado¹⁷, se puede aprender algo si se repite una y otra vez (cambios de transición en la eficacia), pero este proceso se simplifica con la presencia de un estado emocional adecuado y una alta motivación (consolidación de los cambios). Durante el envejecimiento se deteriora el reforzamiento de la LTP mediante la estimulación eléctrica de la amígdala

la¹⁸, lo que sugiere un deterioro del procesamiento emocional.

Dada la alta prevalencia de alteraciones emocionales como consecuencia del envejecimiento y la posibilidad de que éstas afecten a las capacidades cognitivas de los ancianos, se hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y atención que logren mejorar la calidad de vida de esta población¹⁷. Pero también se plantea la cuestión de cómo se ve afectado este deterioro natural del efecto de la emoción sobre la memoria, a través del reforzamiento de la LTP por la amígdala, cuando se inicia un proceso degenerativo como la demencia. En este sentido se han observado pérdidas en las neuronas de la amígdala en las fases iniciales de la EA y una alteración de la reactividad emocional²⁰, de lo que se deduce que con un adecuado planteamiento metodológico se podrían observar cambios susceptibles de análisis en este proceso de manera previa al inicio de los síntomas. Esto nos lleva a plantearnos la siguiente cuestión: ¿pueden utilizarse los deterioros en la memoria emocional para el diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer?

Varios trabajos han abordado esta cuestión desde diferentes plataformas metodológicas. La utilización de un método multinivel de inducción emocional que permita controlar los niveles de activación y valencia de la información emocional (*International Affective Picture System, IAPS*)⁷ resultaría idónea para comprobar el deterioro de los pacientes con EA en la memoria emocional, porque permitiría discernir si el problema se deriva de un déficit en el procesamiento de la valencia, de la activación o de su interacción. En este sentido, en el trabajo de Abrisqueta-Gómez et al.²¹ no se tuvieron en cuenta los niveles de valencia y *arousal*, y únicamente se evidenció que los enfermos no procesaban adecuadamente la información emocional, sin aclarar en qué sentido se daba esta dificultad. De igual manera en el trabajo de Drago et al.²² sólo se midió la intensidad con la que los enfermos valoraban el contenido emocional de las fotografías pero no sus efectos sobre el recuerdo de dicha información. La aplicación de una metodología en la que se controlen los niveles de activación y valencia, así como los períodos de retención y codificación podría resolver estas cuestiones⁴.

Conclusiones

La capacidad del ser humano para recordar mejor la información emocional que la neutra es un fenómeno aceptado²³. También se conoce la estrecha relación entre la amígdala y el hipocampo en la consolidación de la memoria²⁴. El deterioro emocional normal en las personas mayores se ha relacionado con una disminución de las sensaciones de placer y una mayor dificultad en determinados aspectos del procesamiento de la información emocional^{5,6}. En personas con EA, este deterioro emocional previsible por la edad se ve exacerbado por una progresiva atrofia de las regiones del lóbulo temporal medial que afecta a su memoria y la capacidad de aprovechar las ventajas que el contenido emocional de la información aporta al recuerdo.

En este sentido, resultaría importante estudiar la emoción en sus niveles más básicos, con la finalidad de entender cómo la adaptación normal del anciano a través de las emociones se ve deteriorada en el inicio de la enfermedad. Como hipótesis de partida respecto a este supuesto —y con base en los datos que informan que el afecto positivo prevalece sobre el negativo en el envejecimiento normal²— es previsible encontrar un cambio en esta tendencia respecto a la intensidad (*arousal*) o cualidad (valencia) con la que los enfermos de Alzheimer procesan la información emocional. Estos cambios, quizá sutiles en el inicio de la enfermedad, podrían detectarse con pruebas que determinasen la memoria emocional de manera fiable y en los términos que expresamos a continuación.

La elaboración de pruebas que midan la influencia de la emoción sobre la memoria como índice de diagnóstico en la EA deberían tener en cuenta: *a*) la utilización de tareas de memoria que se adapten a las limitaciones cognitivas del grupo de pacientes a estudiar. Para este fin se recomiendan tareas de reconocimiento antes que de recuerdo libre, ya que demuestran ser igual de sensibles con un menor requerimiento cognitivo, y resultan recomendables para la medida de la memoria emocional²⁵; *b*) métodos de inducción emocional adecuados que permitan el procesamiento de los estímulos emocionales de manera precisa y controlada, como el IAPS (del inglés *International Affective*

Picture System, Sistema Internacional de Imágenes Afectivas)⁷, que se ha mostrado efectivo a la hora de delimitar patrones específicos de respuesta emocional a estímulos en diferentes trastornos como la depresión, la ansiedad o la esquizofrenia²⁶, y, por último, c) la utilización de análisis que permitan mayor precisión y sensibilidad, como los procedimientos utilizados con base en la teoría de detección de señales²⁷, para la obtención de las medidas de discriminación, A²⁸ y sesgo de respuesta, B'_D²⁹, que se han mostrado sensibles a los cambios en el procesamiento de la información emocional dependiente de los niveles de valencia y activación⁴.

Sobre las evidencias recogidas en esta revisión se justifica el planteamiento teórico de inicio y su proyección en futuros trabajos, donde este tipo de metodología permitiría estudios de neuroimagen que ayudarían a comprender mejor las bases biológicas de la disfuncionalidad afectiva²⁶ y, en concreto, respecto a la EA, permitiría comprender mejor la relación entre el tipo de dimensión emocional alterada (*arousal*, valencia) y la atrofia de diferentes estructuras cerebrales, con la previsión de encontrar un marcador del inicio de la enfermedad en estadios tempranos que refleje su deterioro, no a través de una sintomatología evidente, sino mediante sutiles variaciones respecto a la población no patológica, que pueden estar determinando el inicio y desarrollo posterior de la enfermedad, y que pueden facilitar la investigación y el tratamiento neuropsicológico de la misma. Sin duda esto repercutiría en la efectividad del tratamiento y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

No hay que perder de vista que la emoción, y con mayor razón en la EA, es un proceso complejo y de alta prevalencia en todos los ámbitos de la vida, que sin duda dan al ser humano la capacidad de adaptación necesaria en el ámbito social y, al mismo tiempo, la complejidad suficiente para que cualquier suposición al respecto deba tratarse con cautela y con la única pretensión de participar en hipótesis más integradoras y generales. En definitiva, el reto consiste en aclarar la relación funcional entre los déficits y caracterizar los síntomas de forma precisa para facilitar su explicación en términos de procesos cerebrales específicos³⁰.

Bibliografía

1. Kliegel M, Jäger T, Phillips LH. Emotional development across adulthood: Differential age-related regulation in a negative mood induction procedure. *Int J Aging and Hum Dev*. 2007;64:217-44.
2. Carstensen LL, Pasupathi M, Mayr U, Nesselroade J. Emotional experience in everyday life across the adult life span. *J Pers Soc Psychol*. 2000;79:644-55.
3. Carstensen LL, Mikels JA. At the intersection of emotion and cognition: Aging and the positivity effect. *Curr Dir in Psychol Sci*. 2005;14:117-21.
4. Gordillo F, Arana JM, Mestas L, Salvador J, Meilán JGG, Carro J, et al. Emoción y memoria de reconocimiento: la discriminación de la información negativa como un proceso adaptativo. *Psicothema*. 2010;22:765-71.
5. Charles ST, Mather M, Carstensen LL. Aging and emotional memory: The forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol: Gen*. 2003;132:310-24.
6. Tomaszczyk JC, Fernandes MA, Macleod CM. Personal relevance modulates the positivity bias in recall of emotional pictures in older adults. *Psychon Bull Rev*. 2008;15:191-6.
7. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS): Technical manual and affective ratings (Tech. Rep. No. A-4). Gainesville: University of Florida, Center for Research in Psychophysiology; 1995.
8. León-Carrión J, García D, Morales M. Discrimination between demented and no demented older people with memory problems. The questionnaire for the assessment of functional organic memory problems. *Revista Española de Neuropsicología*. 1999;2:37-43.
9. Farrow TF, Thiyagesh SN, Wilkinson ID, Parks RW, Ingram L, Woodruff PW. Fronto-Temporal-Lobe atrophy in early-stage Alzheimer's disease identified using an improved detection methodology. *Psychiatry Res*. 2007;155:11-9.
10. Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:57-62.
11. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*. 2004;42:855-63.
12. Etsuro M, Manabu I, Nobutsugu H, Hajime K, Toru I, Tatsuo Sh. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1999;156:216-22.
13. Graham R, Devinsky O, LaBar KS. Quantifying deficits in the perception of fear and anger in morphed facial expressions after bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*. 2007;45:42-54.

14. Lavenu I, Pasquier F. Perception of emotion on faces in frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19:37-41.
15. Spoletini I, Marra C, Di Iulio F, Gianni W, Sancesario G, Giubilei F, et al. Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:389-98.
16. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: Longterm potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993;361:31-9.
17. Almaguer W, Bergado JA. Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en procesos de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria. *Rev Neurol*. 2002;35:586-93.
18. Almaguer W, Estupiñán B, Frey JU, Bergado JA. Aging impairs amygdala-hippocampus interactions involved in hippocampal LTP. *Neurobiol Aging*. 2002;23:319-24.
19. Bianchin M, Mello e Souza T, Medina JH, Izquierdo I. The amygdala is involved in the modulation of longterm memory, but not in working or shortterm memory. *Neurobiol Learn Mem*. 1999;71:127-31.
20. Aggleton JP. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci*. 1993;16:328-33.
21. Abrisqueta-Gómez J, Bueno OFA, Oliveira MGM, Bertolucci PHF. Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:51-4.
22. Drago V, Foster PS, Chaneil L, Rembisz J, Meador K, Finney G, et al. Emotional indifference in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22:236-42.
23. LaBar KS, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:54-64.
24. Phelps EA. Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14:198-202.
25. Bradley MM. Emotional memory: a dimensional analysis. En: Van Goozen SHM, Der Poll NEV, Sergeant JA (eds.). *Emotions: essays on emotion theory*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1994. p. 97-134.
26. Jayaro C, De la Vega I, Díaz-Marsá M, Montes A, Carrasco JL. Aplicaciones del International Affective Picture System en el estudio de la regulación emocional en los trastornos mentales. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36:177-82.
27. Wixted JT. Dual-Process theory and Signal-Detection theory of recognition memory. *Psychol Rev*. 2007;114:152-76.
28. Donaldson W. Measuring recognition memory. *J Exp Psychol Gen*. 1992;121:275-7.
29. Snodgrass JG, Levy-Berger G, Haydon M. *Human experimental psychology*. Nueva York: Oxford University Press; 1985. p. 549-54.
30. Contreras D, Catena A, Cándido A, Perales JC, Maldonado A. Funciones de la corteza prefrontal ventromedial en la toma de decisiones emocionales. *Int J Clin Health Psychol*. 2008;8:285-313.