



Artículo de revisión

Evaluación neuropsicológica de la memoria semántica en demencia presenil y declive cognitivo atípico: ¿estamos preparados?

Neuropsychological Assessment of Semantic Memory in Presenile Dementia and Atypical Cognitive Decline: ¿Are We Prepared?

Javier Hurtado-Oliva^{1*}

¹ Universidad Católica de Temuco, Departamento de Procesos Terapéuticos, Facultad de Ciencias de la Salud. Temuco, Chile.

Resumen

El envejecimiento de la población es un fenómeno demográfico de preocupación mundial. Junto al aumento de la población mayor, aumenta también el número de enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal, son las principales causas del envejecimiento cognitivo patológico, diferenciando dentro de su progresión al Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la demencia. La memoria semántica permite el procesamiento, almacenamiento y representación de información que subyace la comprensión y uso del significado de todo lo que nos rodea, permitiendo la autonomía en el desempeño de actividades de la vida diaria, por lo tanto, su compromiso conlleva a un estado de demencia. Uno de los principales objetivos de estudio clínico y de impacto en salud pública es la detección precoz de la demencia, dirigido hacia un tratamiento farmacológico, no-farmacológico y manejo psicosocial oportuno. Actualmente, los casos de demencias preseniles y las presentaciones iniciales con perfiles atípicos han aumentado, siendo la memoria semántica una de estas manifestaciones. En Chile existen efectivas herramientas para la detección de un envejecimiento cognitivo patológico, sin embargo, no se cuenta con herramientas evaluativas para un diagnóstico efectivo en casos atípicos.

Palabras clave: memoria semántica, demencia, deterioro cognitivo leve, envejecimiento normal, declive cognitivo atípico, demencia presenil

Abstract

Population ageing is a demographic phenomenon of global concern. As the elderly population increases, so does the number of neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia are the main causes of pathological cognitive aging, differentiating between Mild Cognitive Impairment (MCI) and dementia. Semantic memory allows the processing, storage and representation of information that underlies the understanding and use of the meaning of everything that surrounds us, allowing autonomy in the performance of activities of daily life, therefore, its commitment leads to a state of dementia. One of the main objectives of clinical studies and public health impact is the early detection of dementia, aimed at a pharmacological treatment, non-pharmacological, and timely psychosocial management. Currently, cases of presenile dementias and initial presentations with atypical profiles have increased, with semantic memory being one of these manifestations. In Chile, there are effective tools for detection of a pathological cognitive aging, however, there are no evaluative tools for an effective diagnosis in atypical cases.

Keywords: semantic memory, dementia, mild cognitive impairment, normal aging, atypical cognitive decline, presenile dementia

Introducción

El cambio demográfico mundial, caracterizado por un aumento de la población mayor, conlleva también a un aumento en el número de enfermedades neurodegenerativas (Rizzi, Rosset, & Roriz-Cruz, 2014). La clasificación de los tipos de enfermedades neurodegenerativas depende del perfil clínico de declive. Entre estos perfiles diferenciamos el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la demencia, basándose su diferenciación con el Envejecimiento Cognitivo Normal (ECN) esencialmente en el estado cognitivo, determinado a partir de una evaluación neuropsicológica (McKhann et al., 2011). La detección oportuna de demencia tiene una alta importancia dado su impacto en la autonomía de las Actividades de la Vida Diaria (AVD), calidad de vida y sobrecarga a la familia y cuidador (Wortmann, 2012).

La Memoria Semántica (MS), se describe como el procesamiento, almacenamiento y representación de información que subyace la comprensión y uso del significado de las palabras, objetos, imágenes, sonidos, rostros y eventos, lo cual permite el correcto desempeño en situaciones verbales y no verbales, y consecuentemente la autonomía en las AVD (Corbett, Jefferies, Ehsan, & Ralph, 2009). La temprana aparición de demencia junto a perfiles

atípicos de declive cognitivo, sustentan la necesidad de disponer de herramientas de evaluación sensibles y específicas, siendo la MS uno de los dominios cognitivos comprometidos iniciales probables.

En el presente reporte, se describe la relevancia de la evaluación de la MS para la detección oportuna de su compromiso en perfiles atípicos de demencia, las herramientas evaluativas con las cuales actualmente se dispone y la necesidad de implementar planes de mejora debido al cambio demográfico de envejecimiento en Chile.

Se comenzará describiendo el cambio demográfico en Chile, luego se caracterizará la MS en demencia, DCL y ECN, posteriormente se describirá el fenómeno de la demencia presenil y los perfiles atípicos de declive cognitivo y finalmente la evaluación neuropsicológica de la MS en el contexto nacional, destacando las herramientas diagnósticas neuropsicológicas con que se cuenta y proyecciones.

El fenómeno demográfico y su impacto en el servicio de salud

El envejecimiento de la población es un fenómeno demográfico de preocupación mundial y ampliamente estudiado. Se proyecta que la proporción

* Correspondencia: Javier Hurtado-Oliva, Fonoaudiólogo. Departamento de Procesos Terapéuticos, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Fonoaudiología, Universidad Católica de Temuco. Dirección: Av. Manuel Montt #056. Temuco, Chile. E-mail: javier.hurtado.o@gmail.com.

de personas mayores de 60 años, entre el año 2015 y 2050, cambiará de 900 a 2000 millones, significando un incremento del 10% (Beard & Bloom, 2015). Actualmente en Chile, de acuerdo al CENSO 2017, ha habido un aumento en la relación de adultos mayores con menores de 0 a 15 años, siendo esta en 1992 de 22 mayores de 64 años por cada 100 menores de 15 años y en 2017, de 57 mayores por cada 100 menores de 15 años (Instituto Nacional de Estadística, 2017). Este escenario se produce por un incremento en la esperanza de vida y descenso de las tasas de natalidad (Teixeira et al., 2014).

El cambio demográfico mundial, conlleva a un aumento en la prevalencia de enfermedades relacionadas a la edad, destacando a la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual se describe como una enfermedad que provoca una importante carga al paciente y al cuidador, además de afectar la sustentabilidad de los sistemas públicos de salud (Cespón, Miniussi, & Pellicciari, 2018; Springate & Tremont, 2014).

Actualmente, uno de los principales objetivos de estudio clínico y de impacto en salud pública es la detección precoz de la demencia, es decir, durante etapas con manifestación clínica incipiente y discreta, dirigido hacia un tratamiento farmacológico, no-farmacológico y psicosocial oportuno. Del mismo modo, las investigaciones en la práctica clínica se enfocan en determinar los procedimientos evaluativos y herramientas más predictivas y eficaces para el diagnóstico precoz de una demencia, logrando así realizar un diagnóstico diferencial efectivo entre envejecimiento normal y DCL, junto con la detección de un deterioro cognitivo como cuadro previo a un síndrome demencial. En Chile, en el 2015, se crea un centro dedicado al estudio del envejecimiento (Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo, 2015), centrándose en sus esfuerzos en correlacionar factores genéticos, moleculares y sociales instrumentales involucrados en el proceso de envejecimiento. Estos objetivos los desarrollarán a través del estudio científico de una cohorte de personas durante tres años, a quienes se les realizarán exámenes clínicos, psicológicos, sociales, metabólicos, de neuroimagen, biomarcadores y genotipo.

Memoria semántica en demencia, deterioro cognitivo leve y envejecimiento cognitivo normal

El estudio del sistema semántico, se realiza a través de la medición del procesamiento de la información lingüística almacenada en la MS. Un daño en estructuras cerebrales a causa de accidentes cerebro-vasculares y enfermedades neurodegenerativas pueden conllevar consecuentemente a un compromiso de la MS, impactando de forma significativa en la autovalencia de una persona (Corbett, Jefferies, Burns, & Ralph, 2012). En el envejecimiento normal y patológico, la MS posee diferentes patrones de cambios, por lo que se describe a continuación las características esenciales de demencia, DCL y ECN que son relevantes de valorar para el diagnóstico diferencial.

Demencia. La demencia es un síndrome adquirido estimado como uno de los mayores problemas de salud en el mundo. En los últimos años, su prevalencia mundial ha alcanzado los 35,6 millones de pacientes, proyectando que esta cantidad se duplique cada 20 años (Prince et al., 2013). Es causado por una disfunción cerebral que afecta la sustancia gris y blanca, caracterizado clínicamente por una alteración del funcionamiento cognitivo y/o conductual, destacándose la MS como uno de los procesos cognitivos esencialmente alterados pues provoca una interferencia en la autonomía del paciente (Mendez & Cumming, 2003; Knopman, Boeve, & Petersen, 2003). Las enfermedades neurodegenerativas subyacentes más comunes de un síndrome demencial corresponden a la enfermedad de Alzheimer (EA) y la Demencia Fronto-Temporal (DFT) (Prince et al., 2013).

- i. *Enfermedad de Alzheimer (EA):* Se caracteriza por un compromiso progresivo y gradual de la memoria, habilidades de lenguaje y funciones visoespaciales (McKhann et al., 2011). Se ha observado que, con esta enfermedad subyacente, la atrofia cerebral comienza en la corteza entorrinal, seguida del hipocampo, amígdala y parahipocampo (Johnson, Fox, Sperling, & Klunk, 2012).
- ii. *Demencia Fronto-Temporal (DFT):* La DFT presenta tres subtipos que han sido descritos dependiendo de las estructuras cerebrales involucradas: la DFT variante conductual (DFT-vc), la Afasia Progresiva Primaria variante no fluente (APP-vnf) y la demencia semántica (DS), conocida actualmente como Afasia Progresiva Primaria variante Semántica (APP-vs) (Bang, Spina, & Miller, 2015; Neary et al., 1998). Al respecto, la DFT-vc, está caracterizada por una atrofia de la sustancia gris del lóbulo frontal derecho o bilateral, y en los lóbulos temporales anteriores, detectado a través de Resonancia Magnética (RM) (Rascovsky et al., 2011). Las características clínicas más pronunciadas corresponden a cambios en la personalidad, desinhibición y apatía. En contraste, la APP se caracteriza

por un declive que debuta con compromiso lingüístico, siendo la principal disfunción durante los dos primeros años de la enfermedad (Bang et al., 2015). La APP-vnf, se caracteriza principalmente por dificultades de programación motora del habla y agramatismo. Por otro lado, la APP-vs, está caracterizada por una atrofia temporal anterior en el hemisferio cerebral izquierdo, observado a través de RM (Bocti, Rockel, Roy, Gao, & Black, 2006). Sin embargo, permanece incierto el motivo por el cual algunos pacientes presentan una atrofia lateralizada en el hemisferio derecho (Landin-Romero, Tan, Hodges, & Kumfor, 2016). La APP-vs presenta un curso clínico claro, el cual comienza con un compromiso predominante del lenguaje, específicamente en el sistema cognitivo semántico, reflejado en dificultades de denominación, comprensión de palabras aisladas y comprensión de conceptos, afectando consecuentemente el comportamiento y la cognición social (Bang et al., 2015; Gorno-Tempini et al., 2011). Los pacientes con APP-vs, presentan una pérdida del conocimiento semántico independientemente de la modalidad de evaluación realizada, y se observa también alterado a través de tareas semánticas no verbales, test de conocimiento de colores, conocimiento de sonidos, y conocimiento de uso de objetos, los cuales no requieren de denominación o comprensión verbal, incluso en una etapa temprana de la enfermedad (Landin-Romero et al., 2016). En la medida que cada uno de los subtipos de DFT progresan, sus características clínicas convergen, desarrollando un compromiso cognitivo global.

Deterioro Cognitivo Leve (DCL). Corresponde a un síndrome clínico y neuropsicológico considerado como un cuadro parte de un envejecimiento cognitivo patológico de transición entre envejecimiento normal y demencia, observándose habitualmente dificultades en memoria episódica, frente a lo cual se ha reportado que un 10% a 15% de estos progresarían a DTA. Este cuadro surge entonces como una condición de potencial progresión a demencia, de perfil heterogéneo y que no repercute de forma significativa en las AVD, por lo tanto, es frecuentemente compleja su diferenciación con un declive cognitivo propio de envejecimiento normal en una fase inicial (Albert et al., 2011). De acuerdo a esto, las manifestaciones de compromiso semántico en etapa inicial, como progresión a una demencia de perfil atípico, requieren de una detección oportuna por el difícil escenario que se proyecta.

Envejecimiento cognitivo normal. Se describe como cambios que provocan un aumento en la variabilidad interindividual de las funciones cognitivas, cuyos rendimientos tienden a ser más heterogéneos entre las personas mayores y con mayor dispersión en los puntajes de escalas de inteligencia en comparación a grupos etarios menores (Ardila, 2007). El perfil de declive es más heterogéneo en ciertos procesos cognitivos, tales como la función ejecutiva, atención y algunas funciones no verbales, en cambio, la heterogeneidad es menor en otros procesos, como la memoria de trabajo, habilidades visuo-constructivas y dominio de conocimiento general. Además, se pueden observar cambios más sutiles como dificultades de aprendizaje de información nueva, olvidos y un incremento en la lentitud del procesamiento de información (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Howieson, Holm, Kaye, Oken, & Howieson, 1993). En este contexto, se considera necesario que, para estimar correctamente un declive cognitivo normal, se debe considerar algunos antecedentes esenciales como las diferencias culturales, educacionales y socioeconómicas, junto a antecedentes étnicos y generacionales.

Las principales manifestaciones clínicas lingüísticas en la población con envejecimiento normal corresponden a un deterioro en la memoria de trabajo u operativa, acceso al léxico, comprensión y producción de oraciones complejas, y comprensión y producción del discurso (Harada et al., 2013; Juncos-Rabadán, 1994; Rizzo, Véliz, Rizzo, & Arancibia, 2010). No se describen compromisos severos en la MS, distinguiendo este perfil de DTA (Goldstein, Green, Presley, & R, 1992; Lacombe, Jolicoeur, Grimault, Pineault, & Joubert, 2015).

Demencia presenil y perfiles atípicos de declive cognitivo

Los síndromes demenciales aparecen a menudo después de los 65 años de edad, considerado desde entonces a las personas como personas mayores, pero en los últimos años se ha reportado que la demencia puede aparecer antes de los 65 años, condición que se conoce como Demencia Pre-Senil (DPS) (Steketee et al., 2016). La EA y la DFT son las enfermedades más comunes que subyacen la DPS (Greicius, Geschwind, & Miller, 2002). En etapas tempranas, las presentaciones atípicas de DPS son más frecuentes, siendo el diagnóstico diferencial aún difícil de realizar dadas las diferentes etiologías subyacentes, así como también cuando la pérdida de memoria y el trastorno del comportamiento aparecen en etapas tempranas como características infrecuentes de DFT y EA respectivamente, acordes a patrones dife-

rentes de atrofia cerebral de sustancia gris observado a través de RM (Koe-dam et al., 2010). Existen reportes que estiman que el desempeño léxico y semántico observado en APP-vs, afecta aún más el diagnóstico diferencial de las presentaciones atípicas de la EA y la DFT-vc, cuando el trastorno de lenguaje aparece en etapas tempranas, condición que en el último tiempo ha sido más frecuente (Galton, Patterson, Xuereb, & Hodges, 2000).

La evaluación neuropsicológica de la memoria semántica: Contexto nacional

El estudio de la MS corresponde a uno de los componentes esenciales en el proceso diagnóstico de demencia, por lo tanto, es un requerimiento indispensable contar con normas léxicas y semánticas en la población a estudiar, por ser elementos lingüísticos sensibles e influenciados por variables socio-demográficas y culturales (Riffo et al., 2010), y que sólo así permitirían establecer comparaciones y resultados diagnósticos válidos.

Actualmente, en Chile se están llevando a cabo proyectos de investigación relacionados con la normalización de instrumentos de evaluación en personas mayores, enfocados en herramientas de tamizaje cognitivo y de memoria episódica (Proyecto “Normalización de Instrumentos de Evaluación Cognitiva en Adultos Mayores”, 2016), sin embargo, aún no existen normas de instrumentos de evaluación lingüística en muestras significativas y representativas a nivel nacional que guarden relación con los procesos léxicos y semánticos en adultos, dirigidos hacia el diagnóstico diferencial de cambios cognitivos propios del envejecimiento normal, de aquellos patológicos en el contexto de una demencia.

La mayor aproximación de la población chilena a instrumentos de evaluación léxica y semántica, corresponden a pruebas de evaluación neuropsicológica normadas en población española y argentina, tales como el Test de Denominación de Boston en su versión completa (R. F. Allegri et al., 1997) y su versión abreviada (Serrano et al., 2001), la Batería de Memoria Semántica de Cambridge (Martínez-Cuitiño, Barreyro, & Jaichenco, 2009), la Batería de Evaluación de la Memoria Semántica en pacientes con Demencia tipo Alzheimer (EMSDA) (Peraíta, González-Labra, Sánchez Bernardos, & Galeote, 2000) y su adaptación a la población de la ciudad de Buenos Aires (Grasso & Peraíta, 2011), el Test de Denominación Nombela para el español peninsular (Moreno-Martínez, Montoro, & Laws, 2011), la tarea de Fluencia Verbal Semántica con datos normativos para Buenos Aires (Burin, Ramenzoni, & Arizaga, 2003; Butman, Allegri, Harris, & Drake, 2000; Grasso & Peraíta, 2011) y Córdoba (Fernández, Marino, & Alderete, 2004) y el test de Pirámides y Faraones (Martínez-Cuitiño & Barreyro, 2010).

Las evaluaciones neuropsicológicas empleadas para el proceso diagnóstico de envejecimiento normal y patológico, se realizan habitualmente a través de pruebas de medición cognitiva global, abarcando: orientación, atención, memoria, lenguaje, función ejecutiva y habilidades visuo-espaciales. Los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) para el diagnóstico de DTA “probable”, establece que esta condición, como mínimo, debe ser avalada a través de una prueba de tamizaje como el Mini Mental State Examination (MMSE) y/o el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Posteriormente, aquellas evaluaciones que han concluido un rendimiento deficitario, deben ser confirmadas a través de un examen clínico y de una evaluación neuropsicológica exhaustiva (Allegri, Vásquez, & Sevlever, 2013; McKhann et al., 1984).

En Chile, el instrumento comúnmente usado para establecer ese diagnóstico en la práctica clínica como prueba de detección es la versión validada del MMSE (Quiroga, Albalá, & Klaasen, 2004), aunque se ha reportado que esta prueba posee una baja especificidad y sensibilidad para detectar demencias en etapas tempranas y DCL, así como también tener una limitación en su aplicación en población de bajo nivel educativo (Rosselli et al., 2000) en especial en analfabetos (Quiroga et al., 2004). Se ha utilizado igualmente el Montreal Cognitive Examination (MoCA), en proceso de validación en Chile, como instrumento de tamizaje en pacientes con sospecha de DCL o demencia en etapa temprana (Godefroy et al., 2011) y también el Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R) (Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006), validado en Chile (Muñoz-Neira et al., 2012), el cual incluye el MMSE dentro de su estructura, abarca más dominios cognitivos y con mayor exhaustividad, permite distinguir a pacientes con DCL y realizar el diagnóstico diferencial entre DTA y DFT, sin embargo, es de escaso uso debido a su mayor extensión y requiere una muestra representativa de personas mayores de Chile.

Se ha reportado que las pruebas mínimas para la detección de deterioro cognitivo corresponden al recuerdo libre diferido, fluencia fonética y orientación temporo-espacial (Hachinski et al., 2006). Por el contrario, las pruebas más sensibles y utilizadas para el diagnóstico de compromisos semánticos

son las tareas de fluidez verbal semántica, definición de categorías semánticas, denominación de dibujos, reconocimiento de atributos, verificación de verdad o falsedad de enunciados (juicio) y asociación semántica (analogías) (Grasso & Peraíta, 2011). Las pruebas de evaluación de MS incluidas en los test de tamizaje global, son: i. la denominación de dibujos, en MMSE, MoCA y ACE-R, ii. la analogía verbal semántica, en MoCA, iii. el reconocimiento de atributos, en ACE-R y iv. la fluidez verbal semántica, en ACE-R. Para lograr un adecuado diagnóstico de la MS es necesario realizar la evaluación a través de diferentes modalidades (verbal y visual), procesos (producción y comprensión) y categorías, con el objetivo de lograr medir consistencia del deterioro en el conocimiento en las diferentes pruebas empleadas y así disminuir la probabilidad de un sesgo metodológico, logrando confirmar la observación clínica de compromiso de la MS (Grasso & Peraíta, 2011). De acuerdo a esto, las pruebas y metodologías de evaluación con las que se cuenta en Chile no facilitarían la medición precisa de la MS ni tampoco el diagnóstico certero de una presentación atípica de demencia o una APP-vs en etapa prenil. Las evaluaciones cognitivas están enfocadas esencialmente en deterioros de predominio amnésico, sin considerar los componentes de MS aun cuando se describe que existen parámetros lingüísticos patognomómicamente alterados en las demencias y que puede ser una característica inicial en DPS con perfil atípico. Esta situación justifica la necesidad de contar con normas propias y representativas de la población chilena, tanto de baterías como de pruebas específicas de evaluación de la MS.

Discusión

En Chile se dispone con herramientas evaluativas neuropsicológicas efectivas dirigidas hacia la detección de DCL y demencia, sin embargo, no se está preparado para la detección de trastornos cognitivos neurodegenerativos de perfiles atípicos, los cuales, de acuerdo a lo reportado, son cada vez más comunes y su heterogeneidad aumenta con su manifestación en etapas tempranas, conocido como demencia prenil.

Las variables socio-demográficas y étnicas deben ser valoradas al momento del proceso de adaptación y validación de instrumentos léxico-semánticos, con la finalidad de disponer de herramientas diagnósticas efectivas, evitando sesgos y asegurando representatividad.

Este reporte se enfoca en identificar los requerimientos y oportunidades en la investigación clínica neuropsicológica, contingente con el fenómeno de cambio demográfico, el incremento de condiciones de salud atípicas de difícil diagnóstico, las emergentes líneas y proyectos de investigación a nivel nacional y la necesidad de contar con más instrumentos de evaluación con normas chilenas. Futuras investigaciones deben apuntar a mejorar los procesos diagnósticos y terapéuticos de la población con demencia, que tanto en Chile como a nivel internacional va en aumento.

Es fundamental que nuevos proyectos reúnan la participación y contribución de profesionales localizados en zonas representativas del norte, centro y sur del país, dirigidos hacia la adaptación y validación de pruebas de evaluación neuropsicológica de referencia mundial focalizadas en la MS, que complementarán los actuales instrumentos ampliamente utilizados.

Agradecimientos

Extiendo mis agradecimientos a Carolina Méndez Orellana, PhD, Directora de Investigación de la Carrera de Fonoaudiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, a Agnieszka Bozanic Leal, (c)PhD de la Universidad de Barcelona (España), y a Macarena Martínez-Cuitiño, PhD, directora del Laboratorio de Investigaciones en Lenguaje de la Fundación INECO (Argentina), por su colaboración en la revisión crítica de este artículo. Además, a Elizabeth Jefferies, PhD, del departamento de Psicología de la Universidad de York y a Matthew Lambon-Ralph, PhD, de la Universidad de Manchester, por su confianza y apoyo en la elaboración de proyectos relativos al estudio de la memoria semántica. Finalmente, a Patricio Manque, PhD, Vicerrector de Investigación de la Universidad Mayor, por su gentileza y soporte para el desarrollo de producción científica.

Referencias

Adjudicación XIII Concurso Nacional de Proyectos de Investigación y Desarrollo en Salud, FONIS 2016 CONICYT. [https://www.conicyt.cl/fondef/lineas-de-programa/instrumentos-vigentes/concurso-nacional-de-proyectos-de-investigacion-y-desarrollo-en-salud-fonis/1 (27 de octubre de 2016)]. Recuperado

- de <https://www.conicyt.cl/fonis/files/2016/03/Resolucion-Adjudicacion-Proyectos-XIII-Concurso-Fonis.pdf>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Allegri, R. F., Villavicencio, A. F., Taragano, F. E., Rymberg, S., Mangone, C. A., & Baumann, D. (1997). Spanish boston naming test norms. *The Clinical Neuropsychologist*, 11(4), 416–420. <https://doi.org/10.1080/13854049708400471>
- Allegri, R., Vásquez, S., & Selever, G. (2013). *Enfermedad de Alzheimer*. Buenos Aires: Polemos.
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: Analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 1003–1011. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.004>
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
- Beard, J. R., & Bloom, D. E. (2015). Towards a comprehensive public health response to population ageing. *The Lancet*, 385(9968), 658–661. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61461-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61461-6)
- Bocti, C., Rockel, C., Roy, P., Gao, F. Q., & Black, S. E. (2006). Topographical patterns of lobar atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5–6), 364–372. <https://doi.org/10.1159/000091838>
- Burin, D. I., Ramenzoni, V., & Arizaga, R. L. (2003). Evaluación Neuropsicológica del Envejecimiento: normas según edad y nivel educacional. *Revista Neurológica Argentina*, 28, 149–152.
- Butman, J., Allegri, R. F., Harris, P., & Drake, M. (2000). Fluencia verbal en español datos normativos en Argentina, 60, 561–564. Retrieved from http://www.medicinabuena.com/revistas/vol60-00/5-1/v60_n_5_1_p561_564.pdf
- Censo de población y vivienda 2017, Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. [www.inec.cl] (22 Diciembre 2017). Recuperado de <https://www.inec.cl/estadisticas/censos/censos-de-poblacion-y-vivienda>
- Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo. [www.gerochile.cl] (17 Diciembre 2015). Recuperado de <https://www.conicyt.cl/fondap/centros-fondap/centros-en-ejecucion/centro-de-gerociencia-salud-mental-y-metabolismo-gero/>
- Cespón, J., Miniussi, C., & Pellicciari, M. C. (2018). Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: Cortical modulations and evidence for brain plasticity. *Ageing Research Reviews*, 43(October 2017), 81–98. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.03.001>
- Corbett, F., Jefferies, E., Burns, A., & Ralph, M. A. L. (2012). Unpicking the semantic impairment in Alzheimer's disease: Qualitative changes with disease severity. *Behavioural Neurology*, 25(1), 23–34. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-0346>
- Corbett, F., Jefferies, E., Ehsan, S., & Ralph, M. A. L. (2009). Different impairments of semantic cognition in semantic dementia and semantic aphasia: Evidence from the non-verbal domain. *Brain*, 132(9), 2593–2608. <https://doi.org/10.1093/brain/awp146>
- Fernández, A. L., Marino, J. C., & Alderete, A. M. (2004). Valores normativos de la prueba de Fluidez Verbal - Animales sobre una muestra de 251 adultos argentinos. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 4, 12–22.
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123(3), 484–498. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.484>
- Godefroy, O., Fickl, A., Roussel, M., Auribault, C., Bugnicourt, J. M., Lamy, C., ... Petitcolas, G. (2011). Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? *Stroke*, 42(6), 1712–1716. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.606277>
- Goldstein, F., Green, J., Presley, R., & R. G. (1992). Dysnomia in Alzheimer's disease: An evaluation of neurobehavioral subtypes*1. *Brain and Language*, 43(2), 308–322. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(92\)90132-X](https://doi.org/10.1016/0093-934X(92)90132-X)
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Grasso, L., & Peraita, H. (2011). Adaptación de la Batería de Evaluación de la Memoria Semántica en la Demencia de tipo Alzheimer (EMSDA) a la población de la Ciudad de Buenos Aires. *Interdisciplinaria*, 28(1), 37–56. Retrieved from <http://www.redalyc.org/pdf/180/18022327003.pdf>
- Greicius, M. D., Geschwind, M. D., & Miller, B. L. (2002). Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(6), 691–700. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.6.691>
- Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R. C., Breteler, M. M., Nyenhuis, D. L., Black, S. E., ... Leblanc, G. G. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*, 37(9), 2220–2241. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Tricbel, K. L. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Howieson, D. B., Holm, L. A., Kaye, J. A., Oken, B. S., & Howieson, J. (1993). Neurologic function in the optimally healthy oldest old: Neuropsychological evaluation. *Neurology*, 43(10), 1882–1882. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.10.1882>
- Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A., & Klunk, W. E. (2012). Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Mayo Clinic Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006213. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>
- Juncos-Rabadán, O. (1994). Lenguaje y envejecimiento. Una aproximación cognitiva Language and ageing. A cognitive perspective. *Cognitiva*, 6(2), 189–211. <https://doi.org/10.1174/021435594321236073>
- Knopman, D. S., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2003). Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(10), 1290–1308. <https://doi.org/10.4065/78.10.1290>
- Koedam, E. L. G. E., Lauffer, V., van der Vlies, A. E., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. L. (2010). Early-Versus Late-Onset Alzheimer's Disease: More than Age Alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1401–1408. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1337>
- Lacombe, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Pineault, J., & Joubert, S. (2015). Neural changes associated with semantic processing in healthy aging despite intact behavioral performance. *Brain and Language*, 149, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.07.003>
- Landin-Romero, R., Tan, R., Hodges, J. R., & Kumfor, F. (2016). An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0219-5>
- Martínez-Cuitiño, M., & Barreyro, J. (2010). ¿Pirámides y Faraones? Adaptación y validación de un test de asociación semántica al español rioplatense. *Interdisciplinaria*, 27(2), 247–260.
- Martínez-Cuitiño, M., Barreyro, J., & Jaichenco, V. (2009). Adaptación y validación en español de una herramienta de evaluación semántica: la Batería 64. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 1(1), 24–31.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief

- cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1078–1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>
- Moreno-Martínez, F. J., Montoro, P. R., & Laws, K. R. (2011). A set of high quality colour images with Spanish norms for seven relevant psycholinguistic variables: The Nombela naming test. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(3), 293–327. <https://doi.org/10.1080/13825585.2010.540849>
- Muñoz-Neira, C., Henríquez Ch, F., Ihnen J, J., Sánchez C, M., Flores M, P., & Slachevsky Ch, A. (2012). Propiedades psicométricas y utilidad diagnóstica del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) en una muestra de ancianos chilenos. *Revista Médica de Chile*, 140(8), 1006–1013. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012000800006>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., ... Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1546>
- Peraita, H., González-Labra, M. J., Sánchez Bernardos, M. L., & Galeote, M. A. (2000). Batería de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*, 12(2), 192–200. Retrieved from <http://www.psicothema.com/pdf/276.pdf>
- 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 and Dementia*, 9(1), 63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Quiroga, P., Albalá, C., & Klaasen, G. (2004). Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Revista Médica de Chile*, 132, 467–468. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872004000400009>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Riffo, B., Véliz, M., Riffo, B., & Arancibia, B. (2010). Envejecimiento Cognitivo y Procesamiento del Lenguaje: Cuestiones Relevantes. *RLA. Revista de Lingüística Teórica y Aplicada*, 48(1), 75–103. <https://doi.org/10.4067/S0718-48832010000100005>
- Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International*, 2014(Figure 1), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/908915>
- Rosselli, D., Ardila, A., Pradilla Ardila, G., Morillo, L., Bautista Lorenzo, L. E., Rey, O., & Camacho Cuartero, J. M. (2000). El examen mental abreviado (Mini-Mental State Examination) como prueba de tamizaje para el diagnóstico de demencia: estudio poblacional colombiano. *Revista de Neurología*, 30(05), 428. <https://doi.org/10.33588/rn.3005.99125>
- Serrano, C. M., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C., & Ranalli, C. (2001). Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 33(07), 624. <https://doi.org/10.33588/rn.3307.2001238>
- Springate, B. A., & Tremont, G. (2014). Dimensions of Caregiver Burden in Dementia: Impact of Demographic, Mood, and Care Recipient Variables. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(3), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.09.006>
- Steketee, R. M. E. E., Bron, E. E., Meijboom, R., Houston, G. C., Klein, S., Mutsaerts, H. J. M. M. M., ... Smits, M. (2016). Early-stage differentiation between presenile Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI. *European Radiology*, 26(1), 244–253. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3789-x>
- Teixeira, J. C., Freitas, S., Alecrim, P., Cardoso, V., Costa, J., Caridade, L., & Mano, T. (2014). Cognitive Stimulation, Maintenance and Rehabilitation. *Procedia Technology*, 9, 1335–1343. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2013.12.150>
- Wortmann, M. (2012). Dementia: A global health priority - Highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's Research and Therapy*, 4(5), 4–6. <https://doi.org/10.1186/alzrt143>