



FACULTAD DE
**FILOSOFÍA Y
HUMANIDADES**
UNIVERSIDAD DE CHILE

**AUTOCONSCIENCIA EN PACIENTES CON ALZHEIMER:
UN ESTUDIO NEUROCOGNITIVO**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN ESTUDIOS
COGNITIVOS**

CAMILA ANDREA RIVERA ROBERTSON

PROFESOR GUÍA:

PAULO BARRAZA RODRÍGUEZ

SANTIAGO DE CHILE

2021

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a mi querido esposo Walter por estar en todo momento a mi lado y que con gran cariño y paciencia siempre me apoya e incentiva para lograr que mis sueños sean realidad.

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a la Universidad de Chile y a mis profesores la oportunidad y conocimientos otorgados que han permitido que mis inquietudes sean realidad.

Agradezco al proyecto FONDECYT N° 1140423, titulado “Fisiopatología de la Apatía en la Enfermedad de Alzheimer” por los datos aportados para el desarrollo de esta Tesis.

Agradezco a mi Profesor-Guía Paulo Barraza su permanente disposición y apoyo, contribuyendo con su experiencia, conocimiento y consejos al buen desarrollo del proceso de investigación y término de mi Tesis.

A María Inés Borges, un cariñoso agradecimiento por su permanente apoyo y orientación durante mi proceso académico, resolviendo siempre mis dudas e interviniendo frente a toda gestión necesaria para cumplir con los procesos exigidos por la universidad.

También agradezco de manera especial a mi esposo Walter que con gran amor, paciencia y sabiduría me ha acompañado durante este importante proceso académico, pilar fundamental de mi vida y cuyo apoyo fue siempre incondicional.

Por último, agradezco a mi mamá Carmen Gloria por su permanente preocupación y presencia a mi lado, por su cariño e importantes consejos durante esta etapa.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES TEÓRICOS Y EMPÍRICOS.....	6
2.1 Enfermedad de Alzheimer.....	6
2.1.1 Clasificación y estadios de la EA.....	7
2.1.2 Epidemiología.....	8
2.1.3 Etiopatogenia de la EA.....	11
2.1.4 Memoria y EA.....	16
2.1.5 Correlato neuronal de la EA.....	21
2.2 Autoconsciencia.....	27
2.2.1 Definición.....	27
2.2.2 Clasificación de la autoconsciencia.....	28
2.2.3 Correlato neuronal de la autoconsciencia.....	30
2.2.4 Autoconsciencia y Red Neuronal por Defecto.....	38
2.2.5 Autoconsciencia y mentalización.....	55
2.3 Autoconsciencia y Enfermedad de Alzheimer.....	63
3. PREGUNTA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	70
4. METODOLOGÍA.....	72
4.1 Participantes.....	72
4.2 Diseño.....	72
4.3 Examen neuropsicológico.....	73
4.4 Evaluación de autoconsciencia.....	73
4.5 Análisis de datos sociodemográficos y neuropsicológicos....	75

4.6 Adquisición de neuroimágenes.....	76
4.7 Análisis de datos de neuroimágenes.....	76
5. RESULTADOS.....	79
5.1 Datos sociodemográficos y neuropsicológicos.....	79
5.2 Evaluación de autoconsciencia.....	80
5.3 VBM: análisis de comparación de grupos.....	81
5.4 VBM: correlación con la sub-escala autoconsciencia del LARS	82
6. DISCUSIÓN.....	84
6.1 Autoconsciencia, memoria episódica y procesos de mentalización.....	84
6.2 Atrofia de regiones cerebrales asociadas a la autoconsciencia en pacientes con Alzheimer.....	88
6.3 Asociación entre el rendimiento en la sub-escala 'autoconsciencia' del LARS y atrofia de regiones cerebrales asociado a la autoconsciencia.....	93
6.4 Regiones cerebrales atrofiadas asociadas a la autoconsciencia en pacientes con Alzheimer y su potencial relación con la red neuronal por defecto	97
6.5 Limitaciones y propuestas para futuras investigaciones.....	100
7. CONCLUSIÓN.....	102

RESUMEN

La autoconsciencia o capacidad de observar y reflexionar acerca de nuestras propias experiencias, es uno de los aspectos de la cognición que nos hacen únicamente humanos y que se va alterando progresivamente en pacientes con Alzheimer (EA). No obstante su relevancia, la atrofia de regiones cerebrales vinculadas a la pérdida de autoconsciencia en pacientes con EA, es un tema aun muy poco estudiado. En el presente estudio se analizó la morfometría cerebral y el nivel de autoconsciencia de una muestra de adultos mayores chilenos, subdivididos en un grupo de pacientes EA y un grupo control (CN) de adultos mayores sanos. La morfometría cerebral se obtuvo analizando las imágenes cerebrales de los participantes con la técnica de Morfometría Basada en Voxels (VBM sigla en inglés), mientras que el nivel de autoconsciencia fue calculado con la sub-escala que lleva el mismo nombre y que forma parte de la escala de evaluación de la apatía de Lille (LARS sigla en inglés). Los resultados revelaron que el nivel de autoconsciencia covarió significativamente con la atrofia de regiones cerebrales ubicadas en la línea media y frontal del cerebro, así como con zonas asociadas con la Red Neural por Defecto (RND). En su conjunto, estos resultados sugieren por un lado que la sub-escala ‘autoconsciencia’ del LARS es sensible a la atrofia de regiones cerebrales asociadas a procesos auto-referenciales y por otro destaca la importancia de indagar el deterioro de este tipo de procesos en pacientes con Alzheimer.

1. INTRODUCCIÓN

Chile es uno de los países con la mayor tasa de crecimiento de adultos mayores y de personas con Alzheimer de Latinoamérica. Concretamente, en Chile la enfermedad de Alzheimer afecta entre el 5% al 40% de las personas mayores, con una incidencia más alta en mujeres y en personas con un bajo nivel de escolaridad (Custodio & Slachevsky, 2015). Por otra parte, constituye la sexta causa de muerte y una de las principales causas de dependencia y discapacidad en las personas mayores de nuestro país. Su costo mensual solo en cuidadores primarios por paciente es de alrededor de 915 dólares, lo que representa el 75% del costo total en atención integral de estos pacientes (Correa, 2015). Se estima que para el 2050, la población chilena será clasificada en el índice global AgeWatch (índice Global de Envejecimiento, 2015) como hiper-envejecida, es decir, el 30% o más de su población estará compuesta de adultos mayores, lo cual aumenta la probabilidad de tener personas con Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición patológica neurodegenerativa del cerebro que afecta a personas mayores de 60 años, cuya incidencia es progresiva a medida que aumenta la edad. Se caracteriza por la acumulación de placas neuríticas formadas por un depósito de proteínas Beta Amiloide de tipo insoluble y ovillos neurofibrilares producto de la hiperfosforilación de la proteína Tau, que resulta en la apoptosis o muerte de las

células nerviosas (Inestrosa, 2007). A raíz de este proceso, la masa cerebral reduce su tamaño progresivamente hasta alcanzar un 75% de su tamaño original. Las áreas cerebrales más afectadas por el Alzheimer son la corteza entorrinal, el hipocampo y distintas áreas asociativas de la corteza cerebral fundamentales para los procesos de memoria y aprendizaje. También durante la enfermedad se atrofian distintas áreas de la corteza frontal y occipital, aumenta el espacio de los surcos entre los giros encefálicos y se dilatan los ventrículos laterales. Por lo general, la atrofia de estas regiones cerebrales correlaciona con el deterioro de procesos cognitivos tales como las funciones ejecutivas y la memoria (Ballesteros, 2009; Moscovitch, Cabeza, Winocur & Nadel, 2016).

Menos estudiado, pero de igual relevancia, son los efectos de la atrofia cerebral en pacientes EA sobre la capacidad de observar y reflexionar acerca de sus propias experiencias, proceso también conocido como autoconsciencia. De acuerdo con Lou, Changeaux y Rosenstand (2016) la autoconsciencia es primordial para el aprendizaje de nosotros mismos y del entorno social. Gracias a la autoconsciencia podemos controlar las experiencias actuales en relación a las previas, utilizar el conocimiento adquirido para resolver situaciones novedosas o guiar la toma de decisiones para el futuro (Stuss & Benson, 1986). Aunque la relación entre autoconsciencia y EA resulta interesante, son pocos los estudios al respecto. Por ejemplo, Kalenzaga y Clarys (2013) hallaron que, si bien la autorreferencia explícita o episódica en pacientes con Alzheimer moderado se

encuentra afectada, la autorreferencia de tipo implícita o semántica se conserva por más tiempo y suele representarse a través de adjetivos negativos con los que se identifican a si mismos. Por otra parte, Gil et al. (2001), encontraron que las áreas más alteradas de la autoconsciencia en pacientes EA serían la conciencia de sus deficiencias cognitivas (anosognosia), juicio moral y memoria prospectiva, mientras que los menos afectados serían la conciencia de la identidad y de la representación mental del cuerpo. En otro estudio conducido por Fargeau et al. (2010), fueron evaluadas 3 dimensiones del Yo en pacientes EA leve-moderado: el material, el social y el espiritual. Al respecto, hallaron que la dimensión social está siempre alterada en estos pacientes y que la severidad del deterioro del Yo correlacionaba con alteraciones en la memoria autobiográfica semántica y la apatía. El estudio de Eustache et al. (2013), resultó en que el sentido de identidad en personas mayores con EA no se pierde hasta etapas tardías de la enfermedad, pero hay diferencias cualitativas importantes en las características de su autoconocimiento que no logra actualizarse durante la enfermedad a raíz de las alteraciones en la memoria episódica. Piolino (2008) estudió las fallas en la memoria autobiográfica y su relación con la autoconsciencia en pacientes con EA en etapa temprana, hallando una correlación en la mayor activación hipocampal y prefrontal izquierda relacionadas con la memoria semántica y autobiográfica, versus la baja activación hipocampal y prefrontal derecha, relacionadas con procesos de formación y recuperación de memoria episódica reciente. Por su parte, McGlynn y Kazniak (1991), encontraron que las

capacidades metacognitivas disminuían significativamente con el Alzheimer. Específicamente, se observó que la capacidad para predecir sus resultados o desempeño en diferentes pruebas era baja, subestimando especialmente su error. Aunque escasas, estas investigaciones apuntan a una interesante relación entre autoconsciencia y Alzheimer, estableciendo vínculos con déficit en memoria episódica, autobiográfica y semántica. Ahora bien, pese a la relevancia de la autoconsciencia en el desarrollo cognitivo de pacientes EA, aún no se consigue una comprensión cabal de su fisiopatología y bases neuronales, lo cual podría afectar el desarrollo de tratamientos neuropsicológicos más precisos. De existir un mayor conocimiento acerca del deterioro de la autoconsciencia en la EA, podrían surgir nuevos avances para el tratamiento de la enfermedad. A nuestro leal saber y entender no hay estudios que hayan analizado los cambios en el nivel de autoconsciencia en pacientes con EA chilenos y sus efectos a nivel neuro-cognitivo.

El propósito del presente estudio es analizar la relación entre la morfometría cerebral y el nivel de autoconsciencia en una muestra chilena de adultos mayores. La muestra estuvo subdividida en dos grupos: un grupo de pacientes con EA y un grupo control compuesto de adultos mayores sanos (CN). Basado en la evidencia presentada previamente, a nivel conductual se hipotetizó que el grupo EA presentaría niveles más bajo de autoconsciencia que el grupo CN, mientras que a nivel cerebral se hipotetizó que el puntaje obtenido en la

escala de autoconsciencia correlacionaría con atrofia en regiones cerebrales frontales y mediales. Para evaluar el nivel de autoconsciencia de ambos grupos, se analizó el puntaje obtenido en la sub-escala autoconsciencia incluida en la escala de evaluación de la apatía de Lille (LARS sigla en inglés), mientras que para evaluar la atrofia cerebral se analizaron imágenes cerebrales con la aplicación FSL-VBM (Smith et al. 2004).

2. ANTECEDENTES TEÓRICOS Y EMPÍRICOS

2.1 Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un tipo de demencia que afecta a las personas mayores, generalmente a partir de los 60 o más años (Donoso, 2003). Es además, la más frecuente, representando el 75% del total de estos pacientes. Se caracteriza por un inicio insidioso y un declive progresivo de las habilidades cognitivas, en especial de la memoria, por lo que suele ser común el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) en el primer estadio de la enfermedad (Acarín & Malagelada, 2017).

El primer caso descrito como Alzheimer, fue presentado en 1907 por el neurólogo alemán Alois Alzheimer, quien descubrió las características de esta enfermedad por medio del estudio de un caso particular. Se trataba de una paciente de 51 años (Auguste D) (Fig. 1), fallecida producto de la enfermedad 4,5 años después de su primera consulta relacionada al caso. Gracias a su estudio, Alzheimer pudo describir el comportamiento característico de la enfermedad y descubrir por medio de un análisis postmortem del cerebro de la paciente, modificaciones neurofibrilares nunca antes descritas (Slachevsky & Oyarzo, 2008; Alonso & Yescas, 2016; Longoria et al., 2016).



Figura 1. Alois Alzheimer (izquierda) y Auguste D (derecha).

2.1.1 Clasificación y estadios de la EA

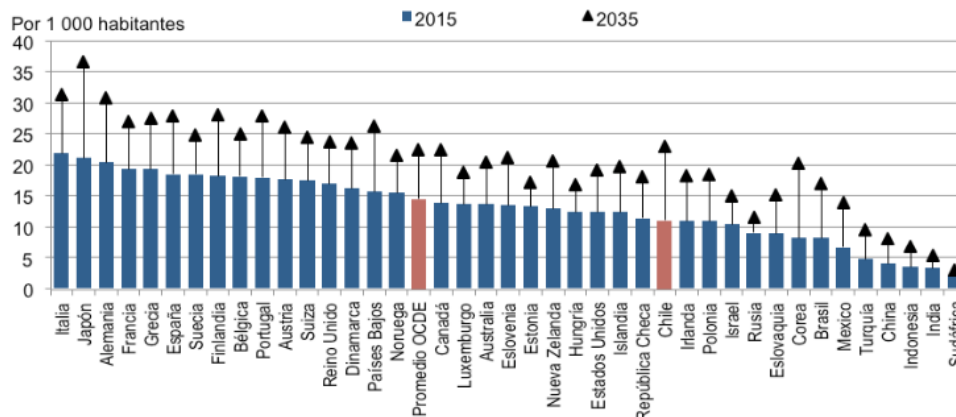
La clasificación de los distintos estadios hacia los que evoluciona la EA, ha cambiado a lo largo de las décadas, en la medida en que se ha logrado avanzar hacia un mayor conocimiento y obtenido mayor experiencia sobre la misma. Una de las clasificaciones más modernas y utilizadas en la actualidad, es la Escala de Deterioro Global (GDS, sigla en inglés) (Reisberg et al., 1982) en conjunto con la Estadificación de la Evaluación Funcional (FAST, sigla en inglés) (Reisberg, 1988), que divide en 7 etapas el deterioro funcional de los pacientes con EA. El primer estadio se caracteriza por problemas asociados principalmente a fallas de la memoria de corto plazo. Posteriormente, la enfermedad comienza a afectar progresivamente la memoria episódica y otras funciones cognitivas tales como el lenguaje, las funciones ejecutivas, la orientación temporo-espacial, el razonamiento, el juicio, la autoconsciencia, entre otros, además de producir

cambios en el ánimo y la personalidad, tipificados dentro de la clasificación de Síntomas Conductuales y Psicológicos de las Demencias (SCPD) (Olazarán, Agüera y Muñiz, 2012; Donoso, 2003). Sin embargo, cada paciente con EA sufre una evolución distinta de la enfermedad, dado los factores genéticos y epigenéticos que juegan un rol importante en la expresión patológica de los distintos sistemas funcionales del cerebro (Slachevsky y Oyarzo, 2008).

2.1.2 Epidemiología

La prevalencia de la EA en Chile y el mundo, es cada vez mayor. Según estimaciones recientes, un 1,06% de la población total de Chile sufre algún tipo de demencia (SENAMA, 2010). La prevalencia más alta se encuentra entre las mujeres, personas de los niveles socioeconómicos más bajos y entre aquellas que habitan en zonas rurales (SENAMA, 2010).

En 2015, Chile obtuvo una puntuación menor de prevalencia en demencias que el promedio de los países pertenecientes a la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico). Sin embargo, se espera que para el 2035 este nivel supere el promedio de los países de la OCDE, debido a la convergencia demográfica y las condiciones sociales del país (WHO, 2012) (Fig. 2).



Fuente: OECD (2015). *Addressing Dementia: The OECD Response*. OECD Health Policy Studies. OECD Publications.

Figura 2. Prevalencia estimada de demencias en 2015 y 2035.

La demencia por otra parte, es la sexta causa específica de muerte de nuestro país, con 3.432 defunciones al año. Constituye además, la tercera causa específica de pérdida de Años de Vida Saludables (AVISA) en personas mayores de 60 o más años y es la 18ava causa de patologías que producen la pérdida de AVISA en la población chilena (MINSAL, 2015).

El 2013, se estimó que 44 millones de personas padecían demencia en el mundo. Dada su progresión, se proyecta que para el 2050 las personas mayores de 65 años compondrán el 22% de la población a nivel mundial, es decir, un total de 135 millones de personas. En consecuencia, debido a la estrecha relación entre las demencias y el envejecimiento, las proyecciones apuntan a que para el 2050, las demencias aumentarán en un 50% en los países de nivel socioeconómico medio alto y en un 80% en los países de nivel socioeconómico bajo (OECD, 2015).

Por otra parte, a medida que aumentan los años de vida en la edad mayor, la incidencia de Deterioro Cognitivo Level (DCL) como pronóstico posible de demencias también lo hace. Según el Estudio Nacional de Dependencia del año 2009 (Fig. 3), el 7,1% de las personas mayores de 60 años presentó DCL, así como también un 13% de los mayores 75 años y un 36,2% de la población mayor de 85 años (SENAMA, 2010). En este mismo curso se presenta la incidencia en demencias, dado que según hemos señalado, el DCL actúa como factor de riesgo o período prodrómico de la enfermedad, alcanzando aproximadamente un 20% de incidencia a los 80 años, y un 50% a los 90 años según se ha reportado (Inestrosa, 2007).

Prevalencia Deterioro Cognitivo en las Personas Mayores por Quinquenio de Edad y Sexo. EDPM 2009

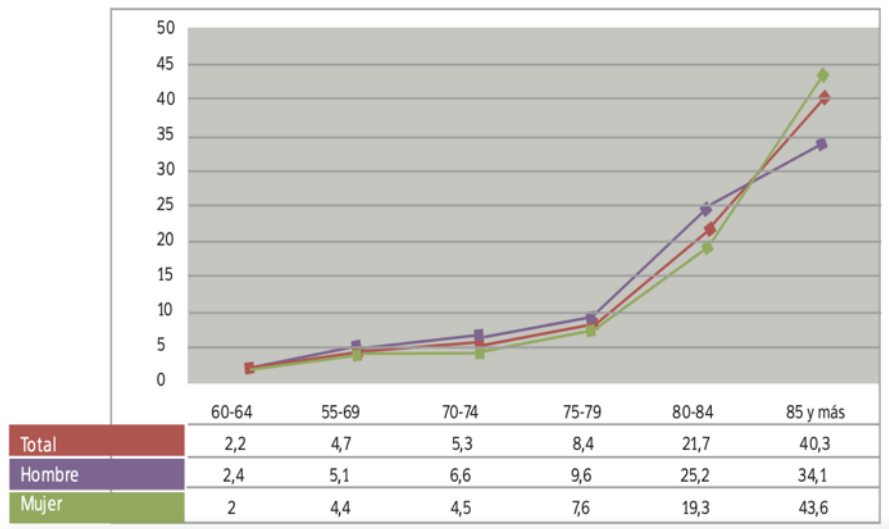


Figura 3. Gráfico que muestra la tasa porcentual de DCL en personas mayores de Chile. Extraído del Estudio Nacional de Dependencia del año 2009 (SENAMA 2010).

En 2015, se estimaron 9.9 millones de casos nuevos de demencia en el mundo, es decir, un caso nuevo cada 3.2 segundos. Se estimó además, que el 49% de estos casos se encontraban en Asia, un 25% en Europa, un 18% en las Américas y un 8% en África. Según las estimaciones del 2010, se halló un aumento de la prevalencia en todos los continentes, a excepción de Europa, donde las cifras disminuyeron (Alzheimer Disease International, 2015).

El panorama se torna aún más desolador cuando comparamos las cifras de mortalidad. A nivel global, el riesgo de muerte de una persona con demencia es 2 a 4 veces mayor, a diferencia de quienes no la padecen (Ientile et al., 2013). En los países de ingresos más altos, el riesgo de mortalidad es de 1.56 a 5.69 mayor que en aquellos que no padecen demencias (Nitrini et al., 2005; Alzheimer Disease International, 2015).

2.1.3 Etiopatogenia de la EA

Se estima que la etiología de la EA, es un 1% genética y 99% esporádica (Masters et al., 2015), es decir, la manifestación clínica de la enfermedad es mayormente modulada por factores ambientales, por la alimentación, las alteraciones metabólicas, autoinmunes y posiblemente también por factores sociales (Longoria et al., 2016; Inestrosa, 2007). Sin embargo, a pesar de que el factor genético no parece una causa relevante para la EA, este sí afecta a ciertos individuos y etnias en particular. Las razas mongoliana, china, japonesa y amerindia tienen una prevalencia del 4% en personas sobre 65 años, versus un

16% de prevalencia en razas como la caucásica del norte de Europa y norteamericana. De este modo, se ha llegado a considerar que los estilos de vida alimentarios de occidente, con dietas basadas en comidas de mayor elaboración y refinación, pueden ser un factor de riesgo importante para la EA (Inestrosa, 2007). Por otra parte, variables como la condición socio-económica, el nivel educativo y el nivel intelectual de los individuos, tendrían un efecto modulador sobre la manifestación más temprana o tardía de la enfermedad (Acosta & Sosa, 2016). Personas con mayor nivel educacional tendrían la posibilidad de enlentecer el deterioro, gracias a las “reservas cognitivas” que han fortalecido sus conexiones cerebrales (Cabras, 2012).

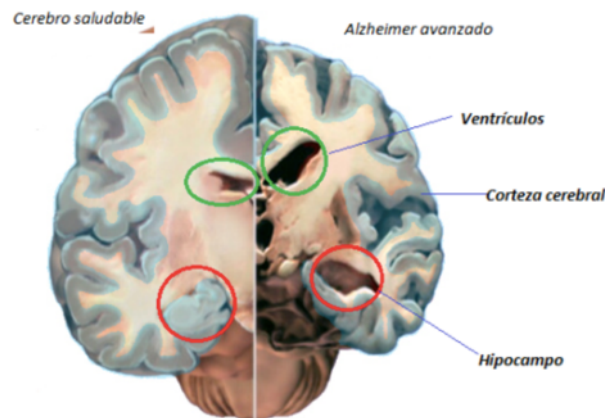


Figura 4. Comparación entre un cerebro saludable y uno con enfermedad de Alzheimer avanzada. Se observa una masiva muerte celular que provoca que el tamaño del cerebro se reduzca. Las principales zonas afectadas son: la reducción de la corteza cerebral (en azul) involucrada en el pensamiento y los recuerdos, el hipocampo que participa en la formación de nuevos recuerdos y el alargamiento de los ventrículos, que almacenan el líquido cefalorraquídeo.

Extraído de <https://prismalavista.com/2016/03/02/se-puede-transmitir-el-alzheimer/>

Como parte del envejecimiento natural, el cerebro de las personas mayores de 65 años suele reducirse entre un 7% a 10% puesto que se van perdiendo gran número de células nerviosas con los años. Sin embargo, el cerebro de una persona con Alzheimer puede sufrir una reducción del 25% dado que se destruyen de manera selectiva diversas poblaciones neuronales especialmente relacionadas con el aprendizaje y la memoria, como el hipocampo, la cortezas parahipocampal, entorrinal y de asociación (Aguilar, Martínez y Sosa, 2016) (Fig. 4). También se evidencian daños importantes en la corteza frontal y occipital, así como el aumento del tamaño de los surcos, principalmente en la fisura coroidea y dilatación de los ventrículos laterales con predominio en el asta lateral, así como reducción del grosor cortical en regiones como el cíngulo posterior, precúneo, cortezas temporal y parietal con pérdida general de su volumen (Orozco et al., 2016).

La sobrevida de la EA suele ser entre 7 a 10 años (Donoso, 2003; Longoria, 2016) en algunos casos ha llegado a ser de 20 años, especialmente en aquellos cuya etiología es esporádica (Inestrosa, 2007). En contraste, los casos de etiología genética suelen tener una evolución más aguda y su inicio es más temprano (Alonso & Yescas, 2016). El proceso fisiopatológico de la enfermedad, comienza a gestarse décadas previas a la primera manifestación clínica (Acarín & Malagelada, 2017). Por una parte, la producción anormal de la proteína Beta Amiloide ($A\beta$), se acumula en el entorno de las neuronas, especialmente en los vasos sanguíneos y el parénquima del tejido cerebral, generando en este último,

placas seniles que irán propiciando la apoptosis o muerte de las células nerviosas (Ikonomovic & DeKosky, 2014). Particularmente, las A β son producto de la escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloide (PPA) (Fig. 5) por medio de complejas enzimas que incluyen la presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2) (Masters et al., 2015).

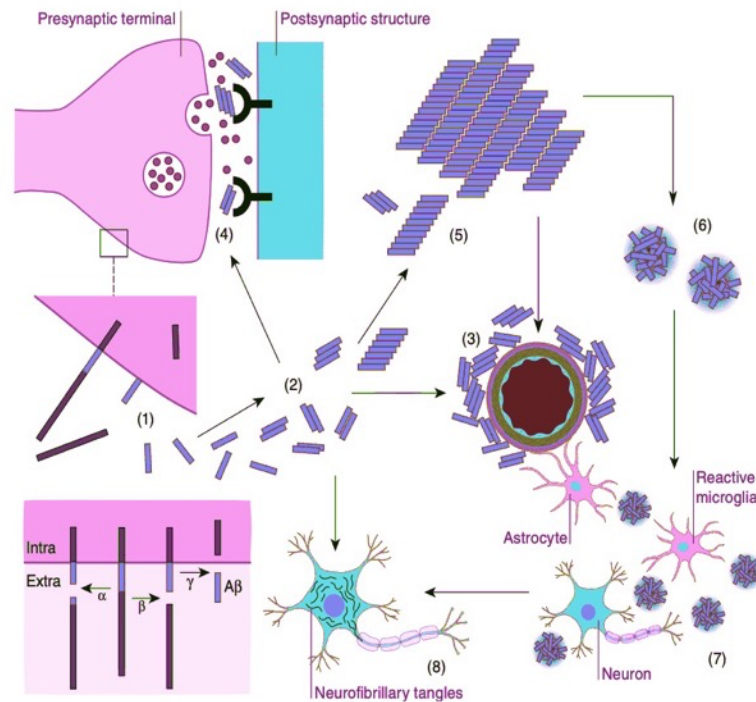


Figura 5. Generación de A β y cascada patológica en la enfermedad de Alzheimer. La proteína precursora de amiloide (PPA) se metaboliza (1) fisiológicamente, principalmente por medio de la α -secretasa (flecha izquierda), lo que permite prevenir la formación excesiva del péptido A β . La β - y la γ -secretasa (flecha derecha) escinden la APP para liberar A β soluble. Los monómeros A β se ensamblan en oligómeros A β solubles (2). Los oligómeros A β pueden eliminarse a través de la vasculatura cerebral, pero en etapas avanzadas de la enfermedad, las fibrillas A β pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales (3). Se cree que los oligómeros A β solubles interfieren con la función sináptica y causan deterioro de la memoria (4). Luego, los oligómeros forman fibrillas A β que constituyen la densa hoja de amiloide plegada en β en las placas (5). Las placas amiloides típicas en el parénquima cerebral consisten en depósitos fibrilares de A β (6) y apolipoproteínas. En estadios avanzados, están rodeados de procesos neuronales distróficos y se denominan placas neuríticas. Las placas de amiloide probablemente inician un proceso inflamatorio que involucra microglia y astrocitos reactivos (7). Finalmente, se cree que el A β contribuye al desarrollo de ovillos neurofibrilares (8) y a la muerte de las células neuronales. Extraído de Ikonomovic y DeKosky (2014).

Por otra parte, la proteína Tau, uno de los elementos fundamentales dentro de la arquitectura microtubular de las células, comienza a desarrollar una hiperfosforilación anómala producto de la reacción anormal de quinasas, dando a lugar a una depolimerización de las proteínas microtubulares que conforman el esqueleto celular (Ikonovic & DeKosky, 2014). Esto último produce dos efectos: la retracción de los axones neuronales y un cúmulo de ovillos neurofibrilares conformados de filamentos PHF, compuestos de proteínas asociadas a los microtúblulos que, al igual que las placas neuríticas de A β , conducirán a la destrucción de poblaciones neuronales junto a la disfunción mitocondrial o necrosis en áreas específicas del cerebro (Salinas & Hiriart, 2016) (Fig. 6).

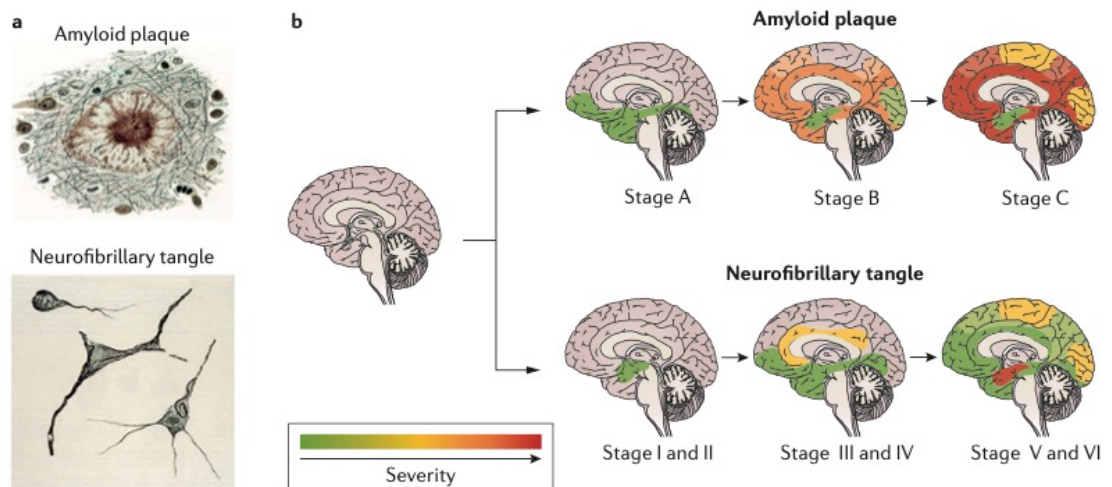


Figura 6. Evolución patológica de la enfermedad de Alzheimer.

2.1.4 Memoria y EA

Uno de los rasgos neuropsicológicos característicos de la EA son los problemas de memoria que reportan los pacientes. Para avanzar en este punto, es importante primero hacer una caracterización general de dos procesos de memoria: un proceso de memoria explícito o autobiográfico y otro proceso de memoria de tipo implícito o semántico. El primero es declarativo y contiene información específica respecto al tiempo y lugar de un determinado evento. El segundo es no-declarativo, es decir, no está ligada a su contexto de adquisición (Moskovitch, Cabeza, Wincour & Nadel, 2016), por lo tanto, la información que codifica es de carácter conceptual y general (Martinelli, Anssens, Piolino & Sperduti, 2012). De acuerdo con Tulving (Morris & Maisto, 2005), la memoria explícita se asocia con una forma de consciencia auto-noética, definida como la capacidad de los individuos para representarse mentalmente y ser conscientes de su existencia dentro de un continuo de tiempo, mientras que la memoria implícita se vincularía con una forma de autoconsciencia noética, entendida como el tipo de proceso que le permite a los sujetos ser conscientes de la información sobre el mundo, sin la necesidad de recurrir a un tipo de recuerdo específico (Beltrán, Moreno, Polo, Zapata & Acosta, 2012).

Respecto a la EA, se ha constatado interesantemente que los pacientes con Alzheimer suelen conservar la memoria implícita hasta estadios más tardíos de la enfermedad (Martinelli et al., 2012). Sin embargo, el deterioro de la memoria explícita se comienza a detectar más claramente a partir de los pródromos de la

enfermedad, a raíz de lo cual se ha hecho posible plantear un diagnóstico de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico tras el que se considera probable la evolución a una EA (Slachevsky & Oyarzo, 2008). A nivel del sustrato neural de las alteraciones específicas de los pacientes con EA, se ha demostrado que presentan un déficit gradual en la activación de la vía visual ventral frente a escenas nuevas versus escenas repetidas, con mayores cambios de activación defectuosa en el lóbulo temporal medial, regiones fusiformes y áreas relacionadas con procesamiento de memoria explícita, en contraste a una mayor preservación en la activación de la corteza visual primaria, con afecciones variables en las áreas visuales secundarias, regiones asociadas con procesamiento de memoria implícita (Fig. 7) (Golby et al., 2005).

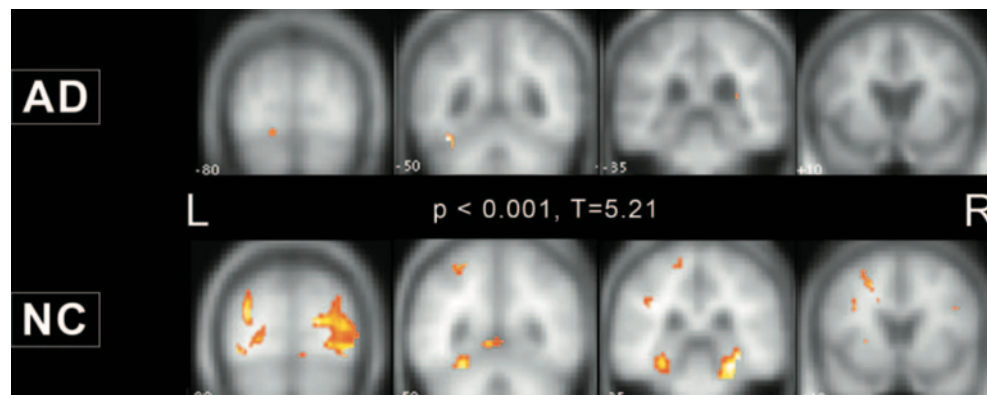


Figura 7. Mapas de activación estadística de grupos para escenas nuevas versus escenas repetidas de sujetos con enfermedad de Alzheimer (AD) y control (NC) superpuestos en imágenes anatómicas promediadas para cada grupo ($P < 0,001$). Modificada de Golby et al. (2005).

Asimismo, El Haj & Antoine (2018) hallaron que los pacientes con EA presentan dificultades específicas desde etapas tempranas para recuperar información autobiográfica contextual (integrada en la memoria explícita), cuyos elementos fundamentales son el reconocer quién forma parte de un determinado evento, así como dónde y cuándo ocurrió dicho evento. Dicha alteración es indicativa de un déficit en la reconstrucción temporal de los recuerdos, así como en la habilidad para asimilar el sentido cronológico del pasado y proyectarse en el tiempo, aspectos además esenciales para el procesamiento autorreferencial o autoconsciente (Lou, Changeaux & Rosenstand, 2016; Stuss & Benson, 1986).

Por otra parte, los hallazgos de Viskontas, Quian y Fried (2009) dan cuenta de que distintas regiones del lóbulo medial temporal, se activan de manera específica frente a distintos estímulos, siendo lo más relevantes al “Yo” los que generan activaciones de mayores poblaciones neuronales. Este mecanismo se conoce como *self relevant effect* (SRE) o efecto relevante al Yo (Miyakoshi, Nomura & Ohira, 2007), y se encontraba alterado en personas con EA. Es más, existe evidencia de que SRE podría ayudar a mejorar el desempeño en pruebas de memoria, juicio de fama o lectura rápida y que, sin embargo, en personas con EA el desempeño en ninguna de estas actividades mejora (Viskontas et al., 2009). De hecho, los hallazgos de estos autores apoyan la noción de que el hipocampo y las estructuras vecinas resultan fundamentales para la elaboración, codificación y recuperación de asociaciones y que estas asociaciones afectan la actividad neural incluso en células individuales (Fig. 8).

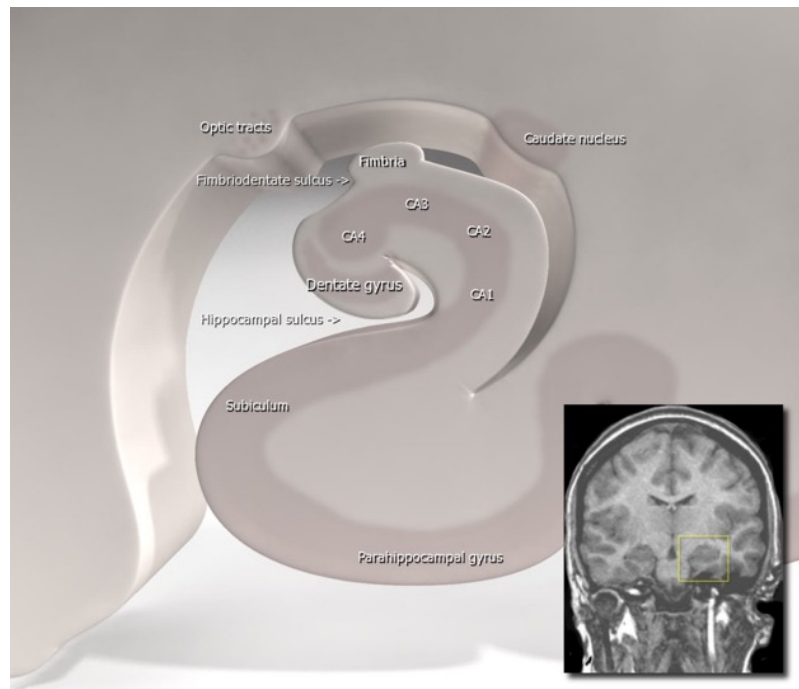


Figura 8. Gráfica y neuroimagen que muestran las estructuras y ubicación del complejo hipocampal en el cerebro de un sujeto sano. Extraída de [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hippocampus_\(brain\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hippocampus_(brain).jpg)

A este respecto, también otros autores han hallado diferencias en la conectividad funcional de las redes neurales en pacientes con EA y entre regiones asociadas a la codificación de los recuerdos (Agosta et al., 2012; Jones et al., 2011). Por ejemplo, Henson et al. (2016) reportaron que en pacientes con lesiones del hipocampo, existen disminuciones y aumentos de la conectividad funcional de distintas regiones especialmente las que conforman la red neuronal por defecto (RND) y la red ejecutiva frontal (REF) (Fig. 9). En específico, los resultados de Henson et al. (2016) dan cuenta del aumento de la conectividad entre la RND y REF y la disminución de la conectividad entre el precúneo y el

tálamo, estas últimas asociadas al procesamiento de información autobiográfica. De este modo, también se pudo establecer que en pacientes con lesiones de hipocampo, no suelen existir déficit mayores en otras áreas cognitivas diferentes a la memoria, debido también a esta reorganización y potenciación compensatoria entre redes (Henson et al., 2016). Esto podría apoyar la noción de las características de la etapa inicial de la EA donde se observa un deterioro cognitivo leve especialmente de tipo amnésico, caracterizado por disminución objetiva de la memoria y preservación de otras funciones cognitivas (Slachevsky & Oyarzo, 2008) Sin embargo, otros hallazgos en este sentido revelan que la potenciación conectiva prefrontal de los pacientes con EA es difusa, quizá producto de la ineficiencia sináptica prolongada a la que se encuentran expuestos estos pacientes (Jonas et al., 2011).

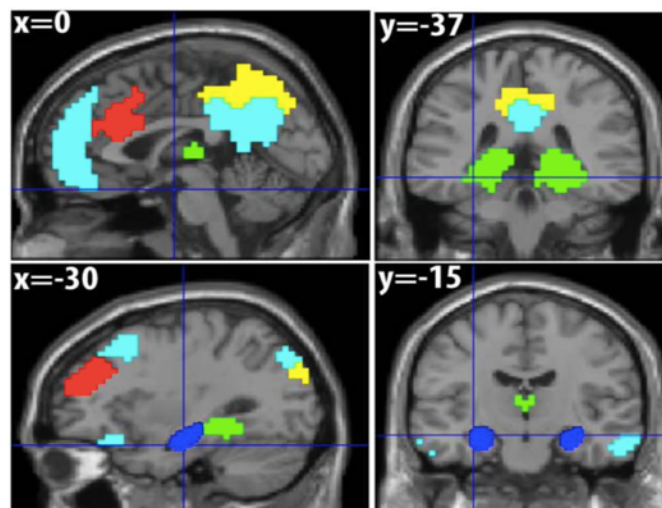


Figura 9. Redes funcionales. Celeste= red neuronal por defecto (RND); verde= red talámica; amarillo= red precúnea; rojo= red ejecutiva frontal (REF); azul= lesión hipocampal grupal. Extraída de Henson et al. (2016).

2.1.5 Correlato neuronal de la enfermedad de Alzheimer

Aún cuando la EA se caracteriza por un deterioro cerebral progresivo, se han detectado ciertas regiones que parecen ser más sensibles a este tipo de demencia. Las regiones típicamente reportadas son estructuras del sistema límbico (ej. hipocampo, corteza entorrinal y amígdala), áreas de la corteza prefrontal, temporal medial y corteza cingulada, además del tálamo y ganglios basales. A continuación, se presenta una breve descripción de cada una de estas regiones y sus implicancias en la EA.

Sistema Límbico (Fig. 10). Entre los biomarcadores centrales de la EA, la atrofia de hipocampo es la mejor establecida (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2010, 2007; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011; citado en Pini et al., 2016). Estudios muestran que el volumen hipocampal se ve afectado tempranamente y que la atrofia de esta estructura correlaciona con déficits de memoria episódica (McDonald et al., 2012; Sarazin et al., 2010; citado en Pini et al., 2016). Cabe señalar, que la atrofia del hipocampo no es específica para la EA, ya que puede estar presente en otro tipo de demencias, como la demencia vascular, la demencia semántica, la demencia de Parkinson y la demencia fronto-temporal (van de Pol et al., 2006; citado en Pini et al., 2016). Otra estructura límbica implicada en la EA es la corteza entorrinal, la cual se localiza bilateralmente en la corteza temporal medial y representa un punto nodal que conecta la neocorteza y el hipocampo (Insausti et al., 1995; citado en Pini et al.,

2016). Hallazgos experimentales muestran una acumulación temprana de ovillos o túbulos neurofibrilares en la corteza entorrinal de pacientes con EA (Braak & Braak, 1995; Giannakopoulos et al., 1998; Gómez-Isla et al., 1996; Hyman et al., 1984; Price et al., 2001; Van Hoesen et al., 1991; citado en Pini et al., 2016). Los depósitos de Tau se encuentran en la corteza entorrinal desde una edad muy temprana y se cree que causan la desconexión del flujo de información de la neocorteza al hipocampo (Hyman et al., 1986, 1984; Stoub et al., 2014, 2006; Van Hoesen et al., 2000, 1991; citado en Pini et al., 2016). La atrofia de estas regiones cerebrales parece ser responsable del déficit típico en memoria episódica, el marcador más temprano de EA (Nadel & Hardt, 2011; citado en Pini et al., 2016). Dentro de las estructuras subcorticales afectadas por la atrofia en la EA se encuentra la amígdala, quien, junto con el hipocampo y la CE, es una de las primeras regiones cerebrales afectadas por la formación de TNF en la EA. Los estudios post-mortem han demostrado que la atrofia de la amígdala en la EA es predominante (Scott et al., 1991; Scott et al., 1992; citado en Pini et al., 2016). Desde un punto de vista clínico, la amígdala juega un papel clave en procesos de memoria explícita emocional, modulando los procesos de codificación y consolidación, exhibiendo abundantes conexiones neuronales con el hipocampo (Phelps, 2004; citado en Pini et al., 2016). La relación entre la atrofia de la amígdala y la gravedad de la EA aún está bajo investigación (Basso et al., 2006; Cuenod et al., 1993; Deweer et al., 1995; Horínek et al., 2006; Laakso et al., 1995, Mori et al., 1997; citado en Pini et al., 2016).

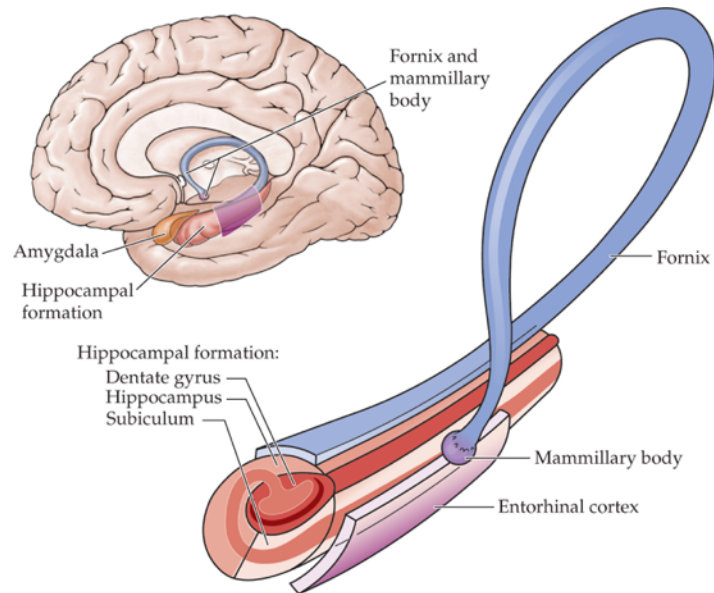


Figura 10. Sistema Límbico. Se destaca la formación hipocámpica, corteza entorrinal y amígdala.

Corteza Prefrontal, Temporal Medial y Corteza Cingulada (Fig. 11). Los estudios en el área muestran que en etapas tempranas de la EA se puede observar atrofia de la corteza temporal medial y cingulada posterior (10%-20% aprox. de pérdida de tejido), junto con una atrofia menos pronunciada en la corteza orbitofrontal (pérdida del 10% aprox.) (Pini et al., 2016). La progresión de la EA, desde el estado inicial a leve, exhibe una pérdida generalizada y sostenida de sustancia gris (14-19% de pérdida de tejido) sobre regiones corticales como la corteza temporal lateral, parietal dorsal y corteza prefrontal. Este deterioro se relaciona con déficits cognitivos en dominios como el lenguaje, procesamiento viso-espacial y principalmente funciones ejecutivas (Pini et al., 2016).

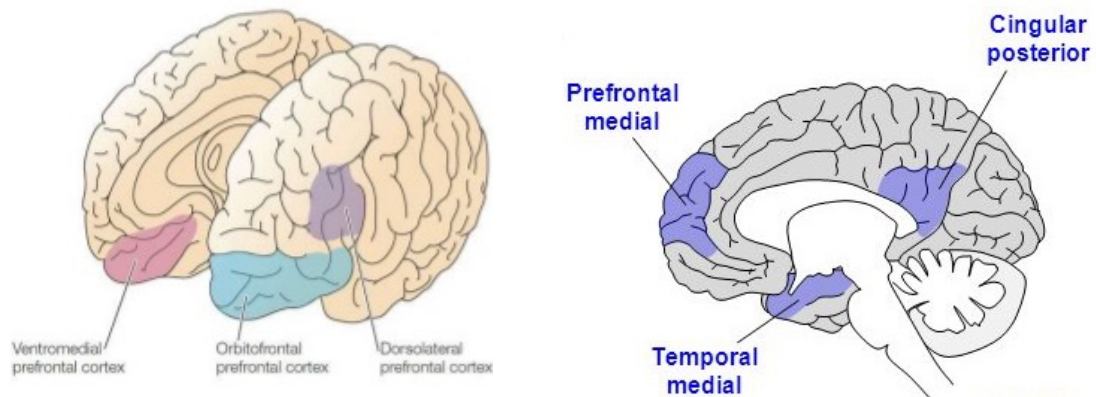


Figura 11. Regiones Frontales, Temporales y Corteza Cingulada.

Tálamo y Ganglios Basales (Fig. 12). Se ha reportado que en pacientes con EA, el tálamo presenta una reducción de su volumen del orden de un 12% aprox., con una contracción localizada en las regiones antero-ventriculares (Callen et al., 2001; de Jong et al., 2008; Stepán-Buksakowska et al., 2014; Tang et al., 2014; Yi et al., 2015; Zarei et al., 2010; citado en Pini et al., 2016). Los hallazgos in vivo están alineados con los estudios post-mortem, los cuales indican que el núcleo antero-dorsal del tálamo es el sitio primario de degeneración, con presencia de depósitos de amiloide extracelular y ovillos neurofibrilares (Braak & Braak, 1991; Xuereb et al., 1991; citado en Pini et al., 2016). Este núcleo mostró al menos 80% de pérdida celular de axones, dendritas y estructuras sinápticas en pacientes con EA (Pini et al., 2016). Otras estructuras que también se ve afectadas en pacientes con EA son los ganglios basales, compuesto por el núcleo caudado, putamen, núcleo accumbens y el globo pálido. El caudado y el putamen forman la parte dorsal del cuerpo estriado. Lesiones en esta zona se vinculan principalmente con trastornos sensorio-motores (Pini et al.,

2016). En particular, el núcleo caudado desempeña un papel clave en la formación de nuevas memorias explícitas y el aprendizaje motor (Knowlton et al., 1996; Nakamura et al., 2001; citado en Pini et al., 2016). Se ha reportado que tanto placa amiloide como tau se acumula en este núcleo en pacientes con EA (Braak & Braak, 1990 citado en Pini et al., 2016). La atrofia del núcleo caudado se ha asociado con la edad, la memoria y deterioro cognitivo general (Madsen et al., 2010; Yi et al., 2015; citado en Pini et al., 2016). También se la ha vinculado con la disminución de las funciones ejecutivas en pacientes con EA después de los 65 años (Pini et al., 2016). En cuanto al putamen, su volumen se reduce en 11% aprox. en los pacientes con EA, particularmente en etapas moderadas (DeJong et al., 2008; Roh et al., 2011; citado en Pini et al., 2016). La atrofia generalmente es bilateral, pero aumenta en el área lateral del putamen izquierdo a medida que la enfermedad progresa (Cho et al., 2014; Tang et al., 2014; citado en Pini et al., 2016). Los pacientes con EA, anterior a los 65 años, muestran cambios bilaterales en el putamen dorsal anterior y ventral (Pini et al., 2016). No se observan estos cambios en pacientes con EA posterior a los 65 años. A la fecha, se conoce muy poco sobre el papel del putamen en la cognición, aunque generalmente se le asocia con el control motor de la conducta y el aprendizaje. En cuanto al globo pálido, a la fecha solo un estudio reporta cambio de volumen asociados a la EA (Pini et al., 2016). Esta falta de evidencia es consistente con los estudios patológicos, que informan una deposición menos frecuente de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares en el globo pálido (Braak & Braak, 1991;

Engelhardt & Laks, 2008; citado en Pini et al., 2016). Su función principal es la regulación de movimientos.

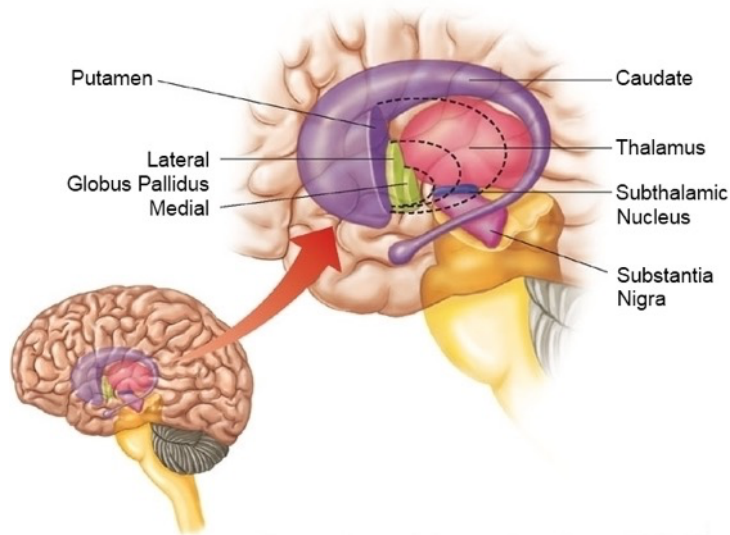


Figura 12. Tálamo y Ganglios Basales.

2.2 Autoconsciencia

2.2.1 Definición

A modo general, podemos decir que la autoconsciencia es un proceso cognitivo complejo, relacionado con la comprensión de los estados mentales asociados al Yo (Lou, Changeaux & Rosenstand, 2016) o en otras palabras, un estado mental cuyo contenido se refiere a un conocimiento semántico particular sobre uno mismo (Tacikowski, Berger & Ehrson, 2017).

Su compleja dinámica, permite a los individuos disociar los procesos perceptivos que surgen de la propia conciencia de estos procesos, de los relacionados directamente con el cuerpo y el movimiento. Por medio de ella, los individuos pueden funcionar como una entidad independiente, con capacidad de perspectiva frente a los acontecimientos pasados y los que están por venir (Keenan, Oh & Amati, 2011), y ser responsable de producir un sentido de propósito e intencionalidad frente a los distintos problemas que presenta el entorno, para resolverlos a través de acciones que permitan asegurar su supervivencia (Sánchez, Adrover & Tirapu, 2012).

Así, la autoconsciencia es un fenómeno que integra percepciones, pensamientos, recuerdos, proyectos y acciones, otorgándoles sentido y estructura, conforme a los objetivos de distinto nivel trazados por el individuo (Sánchez, Adrover & Tirapu, 2012). Su importancia radica en la capacidad para monitorear los distintos elementos que confluyen en la construcción de los estados mentales y su adaptación a los cambios del entorno (Lou, Changeaux & Rosenstand, 2016).

2.2.2 Clasificación de la autoconsciencia

Los procesos autoconscientes han sido clasificados de distintas maneras. Por ejemplo, Lou, Changeaux y Rosenstand (2016), reportan dos tipos de

autoconsciencia, la autoconsciencia mínima y la narrativa. La autoconsciencia mínima, es un proceso mental pre-reflexivo y automático que permite a los individuos adherir sus propias experiencias al sentido del yo. La autoconsciencia narrativa, por otra parte, está relacionada con la memoria episódica y, en consecuencia, también con la posibilidad de formar juicios y proyectar posibilidades hacia el futuro.

Keenan, Oh y Amati (2011), hacen la distinción entre una autoconsciencia privada y otra pública. La primera, está relacionada con el auto-reconocimiento, la capacidad de reconocerse física y mentalmente como una entidad diferente e independiente de otros individuos. Ha sido estudiada, principalmente, por medio de reconocimiento visual de niños y primates en espejos desde los dos años de edad, por reconocidos investigadores como Charles Darwin, Gordon Gallup y Jean Piaget, quienes a través de tales experimentos, pudieron observar el desarrollo de una autoconsciencia primitiva del yo. Según los autores, el desarrollo de esta primera forma de autoconsciencia, también se asociaría con la capacidad para reconocer las emociones relacionadas al Yo, sin embargo, este requiere de un desarrollo más avanzado de habilidades sociales como teoría de la mente, cuyas primeras manifestaciones se observan en niños a partir de los 4 años de edad (Tirapu, Pérez, Erekatxo & Pelegrín, 2007).

La autoconsciencia pública, por otra parte, está relacionada con el auto-concepto y la formación de la propia imagen. Se asocia con la interacción del

individuo con su ambiente social, el feedback de parte de otros y la capacidad de autorregulación de las conductas para lograr la aceptación e integración a un determinado grupo social. Gracias a este aprendizaje, el individuo es capaz de desarrollar e ir afinando a lo largo de su vida, la capacidad de auto-observación y auto-evaluación, lo que le permitirá regular su autoimagen, con las impresiones y reacciones obtenidas de su relación con otros individuos (Keenan, Oh y Amati, 2011). Más aún, las personas cuentan con un mecanismo de supervivencia que les permite mejorar la propia imagen y valoración, denominada “sesgo de la automejora”, por medio del cual los individuos se predisponen a aceptar de manera más inmediata, la información positiva acerca de sí mismos y a considerar de manera más crítica e incrédula la información negativa. De este modo, los individuos compensan el vacío que muchas veces se produce entre la forma en cómo los demás los ven y cómo se ven a sí mismos (Kwan et al., 2007).

2.2.3 Correlato neuronal de la autoconsciencia

Diversos estudios han intentado determinar el correlato neuronal de la autoconsciencia. Por ejemplo, Tacikowski, Berger y Ehrsson (2017), hallaron una diferencia entre las bases neurales del procesamiento autoconsciente conceptual y los procesos conscientes perceptuales, planteando que se trata de sistemas independientes. Definen la autoconsciencia conceptual como un estado mental, en el cual, el contenido de la propia consciencia se refiere a un aspecto del conocimiento sobre uno mismo como, por ejemplo, cuando nos presentamos a

otras personas o cuando reflexionamos sobre nuestra identidad y personalidad. La conciencia perceptual, en cambio, es definida como la consciencia de los eventos y objetos en el ambiente externo. Así, Tacikowski Berger y Ehrson (2017) encontraron que la autoconsciencia conceptual se correlaciona principalmente con regiones frontopolares mediales y áreas retrospleniales (Fig. 13). Las interconexiones entre estas distintas áreas, permiten a los autores plantear la hipótesis de que estas conforman la red que soporta el procesamiento de la autoconsciencia conceptual.

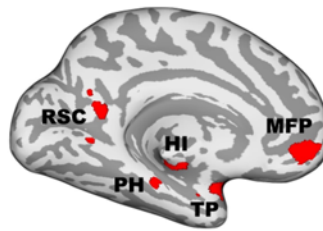


Figura 13. Regiones cerebrales relacionadas a la autoconsciencia conceptual. MFP, Polo frontal medial; RSC, Corteza retrosplenial. Extraída de Tacikowski et al., 2017.

A su vez, existen otros investigadores como Northoff (2017) quien plantea que la autoconsciencia estaría asociada con la continuidad temporal del “Yo”. De este modo, su propuesta se enfoca en asociar los procesos autoconscientes con la actividad de las estructuras de la línea media del cerebro (ej: corteza orbitofrontal, ventromedial, corteza cingulada anterior y posterior) (Fig. 14). Para Northoff (2017), la actividad de la línea media del cerebro se diferenciaría de la actividad de cortezas sensoriales, lo cual está en línea con lo propuesto por

Tacikowski et al. (2017), respecto a la independencia de los procesos perceptuales y autorreferenciales.

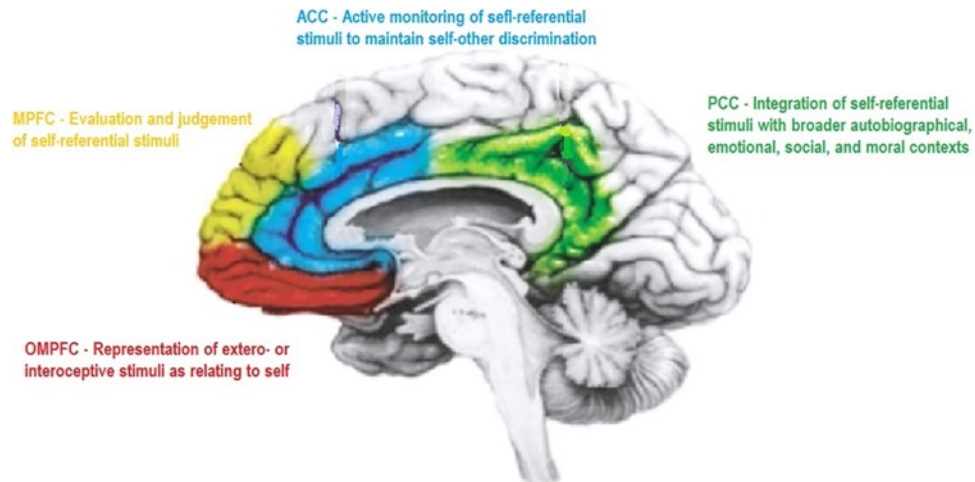


Figura 14. Estructuras de la línea media del cerebro y su función.

Del mismo modo, los resultados de Yoshimura et al. (2009) también dan cuenta de la participación del giro prefrontal medial, giro temporal, precúneo y giro cingulado posterior en el procesamiento de información autorreferencial. Sin embargo, establecen que regiones como el giro cingulado anterior ventral y la amígdala derecha estarían asociadas con el procesamiento autorreferencial de palabras sobre rasgos negativos, mientras que el giro medial prefrontal izquierdo y el giro cingulado anterior ventral derecho lo estarían con el procesamiento autorreferencial en una condición negativa (Fig. 15). Adicionalmente, hallaron

que en condiciones autorreferenciales de procesamiento de palabras positivas, se activan tanto el giro prefrontal medial derecho como la amígdala izquierda.

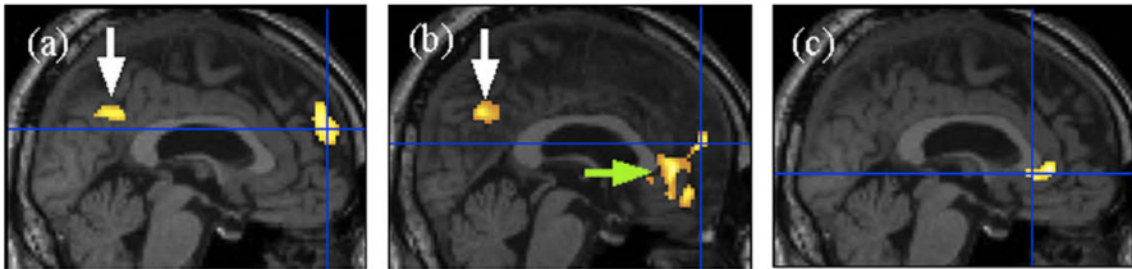


Figura 15. Mapas estadísticos paramétricos de regiones cerebrales que muestran aumentos significativos en la actividad asociada con el procesamiento autorreferencial en comparación con el procesamiento semántico de (a) palabras positivas y (b) negativas, y (c) procesamiento autorreferencial en comparación con otras referencias de palabras negativas ($p < .001$, sin corregir, a nivel de vóxel y $p < .05$, corregido, a nivel de cluster). Los clusters de actividad se superponen en imágenes anatómicas ponderadas en T1. En (a), la línea cruzada azul indica la circunvolución prefrontal medial derecha y la flecha blanca indica el precúneo derecho. En (b), la línea en cruz azul indica la circunvolución prefrontal medial izquierda, la flecha blanca indica el precúneo izquierdo y la flecha verde indica la circunvolución prefrontal medial izquierda (área ventral) y la corteza cingulada anterior derecha (área ventral). En (c), la línea cruzada azul indica la corteza cingulada anterior derecha (área ventral). Extraída de Yoshimura et al. (2009).

En otra línea, Barrios et al. (2008) basados en hallazgos previos (Kwan et al., 2007), analizaron el rol selectivo de la corteza medial prefrontal en el procesamiento del sesgo de automejoramiento de tipo moralista egoísta (relacionado con adjetivos como considerado, moral, etc.) y egoísta (relacionado con adjetivos como ambicioso, popular, etc.) por medio de la aplicación de estimulación transcranial, hallando que una interrupción de la actividad en esta región afectaría el procesamiento autorreferencial, aunque solo de atributos egoístas.

Por su parte, Araujo, Kaplan, Damasio y Damasio (2015) reportaron diversas activaciones corticales para diferentes dimensiones de la autoconsciencia. Por ejemplo, las cortezas anteriores temporales, implicadas en la recuperación de conocimiento de carácter semántico sobre el “Yo” y Otros, muestran mayor activación para condiciones autobiográficas del “Yo” (estados relacionados con aspectos históricos de la propia vida) que para condiciones del Yo central o corporal (estatus actual del propio cuerpo). En cambio, durante el procesamiento de información relacionada con el cuerpo y los estados mentales propios no-verbales, se observa actividad en el giro parietal medial superior conectado con las cortezas insulares, somatosensoriales y premotoras. Tanto las estructuras cerebrales medias como otras pertenecientes a la red neural por defecto (RND) tales como la corteza temporal lateral y el giro angular, estarían activas durante los estados mentales relacionados al “Yo”. Específicamente, el nivel de actividad en esas regiones de la RND fue mayor para estados del “Yo” autobiográfico (verbal) que para estados del “Yo” corporal (no verbal). El nivel de actividad en las cortezas medial prefrontal, parietal medial posterior, temporal lateral y giro angular fue mayor para la interocepción que para la exterocepción. Por un lado, la parte más superior de la corteza parietal medial posterior (ej. el precúneo superior) se activó más durante el procesamiento exteroceptivo que interoceptivo o que durante cualquiera de las condiciones autobiográficas del Yo (Fig. 16). Por otro lado, la parte más inferior de la corteza parietal medial posterior, que comprende principalmente la parte más posterior corteza cingulada posterior, la

corteza retrosplenial y la parte más inferior del precúneo, se mantienen activas durante todas las condiciones asociadas al Yo (Araujo, Kaplan, Damasio & Damasio, 2015).

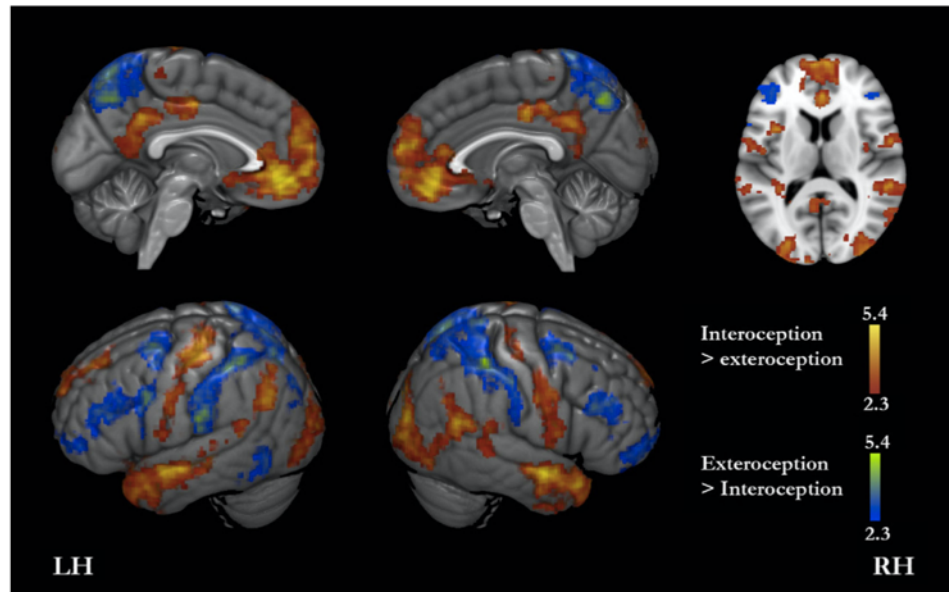


Figura 16. Interocepción versus exterocepción. La escala de color rojo-amarillo muestra regiones del cerebro con una señal significativamente mayor para la interocepción que para la exterocepción. La escala azul-verde muestra las regiones del cerebro con mayor señal para las preguntas sobre la exterocepción que para las relacionadas con la interocepción. HI, hemisferio izquierdo; HD, hemisferio derecho. Extraída de Araujo et al. (2015).

Para ahondar en los conceptos planteados anteriormente, destacamos un meta-análisis de estudios recientes (Frewen et al., 2020) (Fig.17) acerca de procesamiento autorreferencial de carácter verbal (siglas traducidas PAR-V), evaluadas por medio de tareas de juicio descriptivo respecto a palabras autorreferenciadas que requieren acceso a la memoria semántica y/o autobiográfica, y procesamiento autorreferencial no-verbal (siglas traducidas PAR-NV), evaluadas principalmente mediante tareas de auto-detección del ritmo

cardíaco. Sus hallazgos señalan que PAR-V se asociaría con actividad en las cortezas prefrontal dorsal, medial o anterior (polo frontal) y ventral; medial parietal (incluyendo las cortezas cingulada posterior y precúneo), parietal inferior anterior o unión temporo parietal y temporal lateral medial (incluidos los polos temporales). PAR-NV, por otro lado, implicaría la participación de la ínsula media y posterior bilaterales y una marcada dominancia del hemisferio derecho dentro del claustrum, giro pre-central y corteza medial prefrontal. Asimismo, se han hallado activaciones en la corteza anterior cingulada y hasta cierta extensión en la corteza medial prefrontal ventral, así como también en complejos sistemas que median la experiencia multisensorial de PAR-NV como las cortezas premotora, parietal posterior, temporoparietal y estriada que involucran la participación de áreas sensoriales primarias y de asociación de alto nivel, donde la unión temporo-parietal y el lóbulo parietal inferior han recibido especial atención (Frewen et al., 2020).

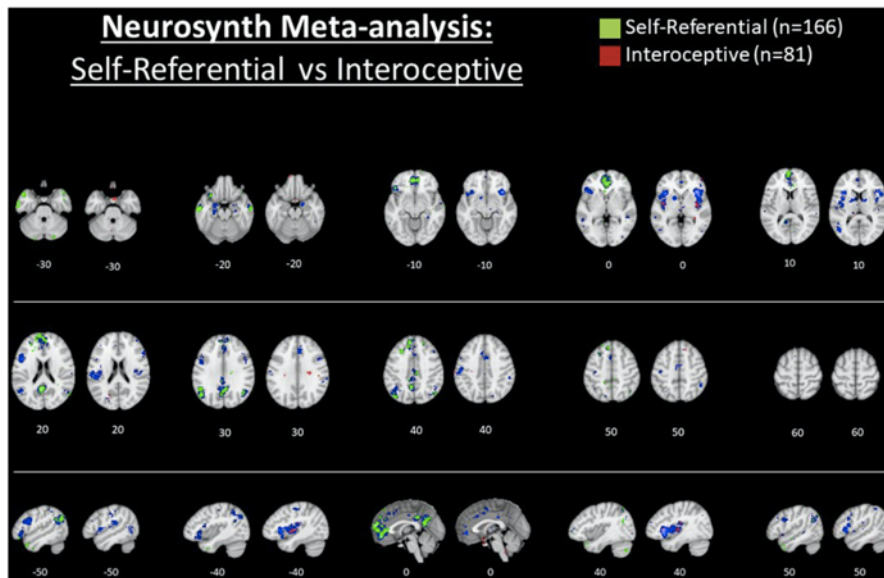


Figura 17. Meta-análisis automatizado del término de búsqueda "autorreferencial" frente a "interceptivo" realizado a través de neurosynth.org. Los resultados para el mapa de test de asociación para el término "autorreferencial" (n = 166 estudios) se muestran en verde (izquierda) y para "interceptivo" (n = 81 estudios) en rojo (a la derecha) en cada corte transversal. En comparación, los resultados de los respectivos mapas de prueba de uniformidad se muestran en azul. Solo se muestran los resultados positivos. Los resultados se corrigen con FDR $p < 0,01$. Extraída de Frewen et al (2020).

En esa misma línea, los resultados de la revisión sistemática de Bao, Howidi, Burhan y Frewen (2021) para estudios con estimulación cerebral no invasiva de PAR-V y PAR-NV, demuestran la participación del lóbulo parietal izquierdo y la corteza medial prefrontal en PAR-V y del lóbulo parietal bilateral (incluidos el lóbulo parietal inferior y corteza cingulada posterior), áreas sensoriomotoras (incluidas las cortezas motoras y sensoriales primarias, premotoras y el cuerpo extraestriado) y la ínsula en PAR-NV.

Finalmente, así como nuestro estudio, existen otros en los que se investiga la autoconsciencia por medio de condiciones patológicas. Por ejemplo, Yoon et al. (2019) analizaron a partir del sustrato y conectividad funcional de la

autoconsciencia, los déficit característicos en personas con trastorno de ansiedad social, como la hiperactivación de las estructuras cerebrales medias, regiones y vías de la RND y teoría de la mente (Fig. 18). Específicamente, en el caso del procesamiento autorreferencial de la crítica, observaron aumento de la actividad selectiva y conectividad funcional entre la corteza medial prefrontal y la amígdala en comparación a los sujetos de control. Más aún, hallaron que existe mayor activación en las estructuras corticales medias (que incluyen la corteza medial prefrontal y corteza cingulada posterior/ precúneo), giro angular, lóbulos parietal inferior, amígdala y giro parahipocampal mientras reaccionan hacia creencias sobre sí mismos negativas en comparación al grupo de control (Yoon et al., 2019). Del mismo modo, encontraron que en estos pacientes existe una mayor participación de regiones relacionadas con mentalización así como de las estructuras cerebrales medias, la ínsula y la unión temporo-parietal durante tareas de memoria de trabajo autorreferencial. Además, la activación de la unión temporo-parietal correlacionó positivamente con el nivel de temor frente a la evaluación negativa de estos pacientes (Yoon et al., 2016; citado en Yoon et al 2019).

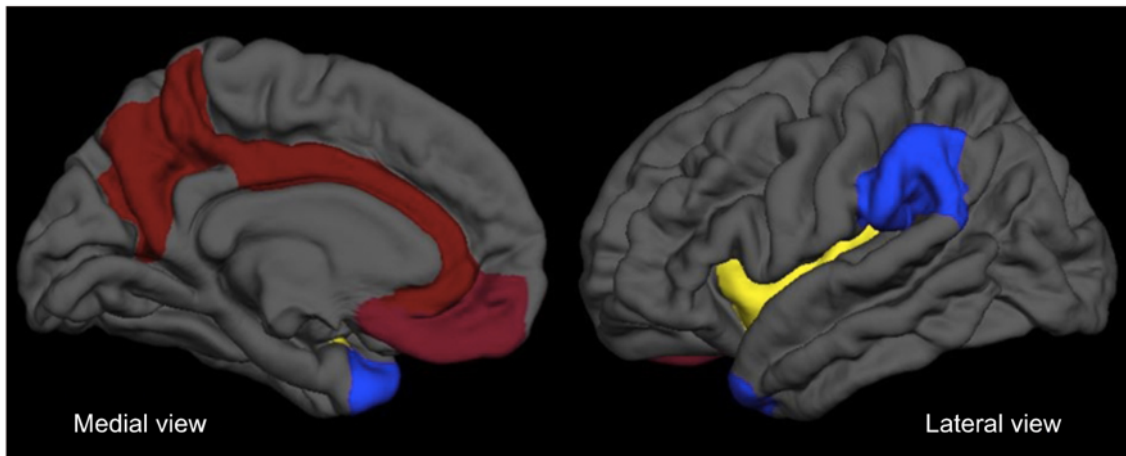


Figura 18. Vista medial y lateral de los correlatos neuronales significativos de procesamiento autorreferencial aberrante y respuesta a tratamientos, consistente con observación en estudios sobre trastorno de ansiedad social realizados con imágenes de resonancia magnética funcional en base a tareas y estado de reposo. Las áreas rojas representan las estructuras de la línea media cortical, incluida la red neuronal por defecto (corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior y corteza cingulada posterior/precúneo). Las áreas púrpuras representan regiones relacionadas con teoría de la mente (unión temporo-parietal y polo temporal). Las áreas amarillas representan la ínsula. Extraída de Yoon et al. (2019).

2.2.4 Autoconsciencia y Red Neuronal por Defecto.

La red neural por defecto es un conjunto de áreas interconectadas (Schulman et al, 1997) que permanecen activas durante el estado de reposo (Raichle, 2015), ocio mental o meditación (Lou, Changeaux y Rosenstand, 2016; Lee et al., 2018). Investigaciones más recientes han asociado esta red también con actividades extrínsecas de carácter social (Yeshurun, Nguyen & Hasson, 2021).

Asimismo, diversos estudios han detectado una relación entre la autoconsciencia y la red neuronal por defecto (RND). A nivel de sustrato

neuronal, se han identificado prácticamente las mismas regiones activas durante tareas relacionadas con ambas funciones por separado. A saber, Vergara y Behrens (2013) señalan regiones corticales como la corteza prefrontal medial (MPFC), corteza cingulada anterior, precúneo, cíngulo posterior, corteza parietal lateral (giro supramarginal y angular) y lóbulo temporal lateral como activas en la RND durante el estado de reposo mental. En esa misma línea, Raichle (2015) establece subdivisiones mayores en relación a la conectividad de la red en sujetos que se encuentran en estado de reposo: la corteza medial prefrontal ventral y dorsal; la corteza cingulada posterior y precúneo y la corteza parietal lateral (aprox. BA 39). Por otra parte, Lou, Changeaux y Rosenstand (2016), señalan una serie de regiones paralímbicas como continuamente activas durante tareas que evalúan diversos aspectos de la autoconsciencia (verbal, espacial, emocional y facial), que incluyen una red de hubs corticales coincidentes con la RND: medial prefrontal/cingulado anterior y medial parietal/posterior cingulado y regiones asociadas (Fig. 19). De la misma manera, Keenan, Oh y Amati (2012) indican evidencia de la participación de la corteza prefrontal medial durante tareas de autoevaluación, así como de la parte dorsal de la corteza prefrontal medial, el giro temporal medial izquierdo y precúneo para evaluar tanto características propias como las de otros individuos.

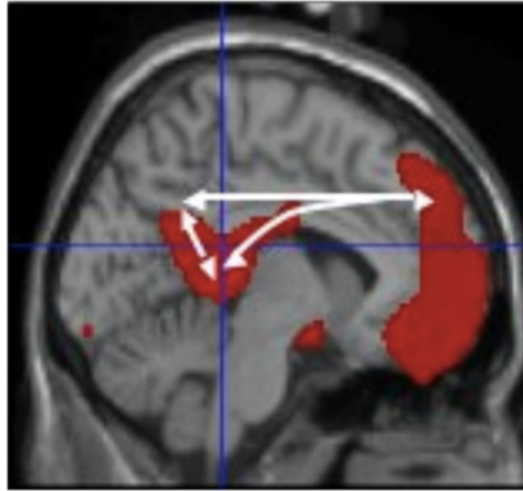


Figura 19. La red paralímbica durante la autoconsciencia narrativa. La recuperación del juicio previo sobre uno mismo activa una red paralímbica que involucra las cortezas cingulada prefrontal/ anterior medial (“hub” anterior) y cortezas cingulada parietal/ posterior medial (hub posterior), junto con el tálamo. Extraída de Lou et al. (2017).

Por otro lado, existe evidencia de que la corteza prefrontal medial, una región con importantes asociaciones dentro de la RND, participaría del procesamiento autorreferencial. Específicamente, su parte ventral con representaciones supramodales de objetos mentales a considerar en la autorreferencia y, su parte dorsal, con la evaluación de las relaciones entre el Yo y estos objetos. Otras regiones como estructuras cerebrales medias y el hipocampo, integran la actividad autorreferencial con la memoria autobiográfica (Lanfranco, 2011).

Cabe destacar que, la actividad intrínseca de la RND al igual que la autoconsciencia, involucra solo áreas de asociación no así sensoriales o motoras (Vergara & Behrens, 2013), lo que supondría que sus redes procesan solo

contenido metarrepresentacional (Moriguchi, Nemoto, Ohnishi & Matsuda, 2006) o metacognitivo (Lou, Changeaux & Rosenstand, 2016). Por otra parte, sus regiones constituyen una rica red de interconexiones que convergen en la corteza cingulada posterior, extendiéndose al precúneo, región que al mismo tiempo conecta fuertemente con el hipocampo. Al respecto, los hallazgos de Qi et al. (2017) dan cuenta de anomalías en la conectividad funcional entre las regiones posteriores de la RND como el precúneo izquierdo, en pacientes que presentan patología conjunta diabetes mellitus 2 (DM2) y deterioro cognitivo leve (DCL) (Fig. 20). Como señalan, en dicha condición se aprecia un aumento de la actividad en el precúneo, posiblemente debido a las alteraciones en el tracto cingulado y fasículo uncinado, estructuras críticas para la conectividad entre las regiones anteriores y posteriores de la RND. Dicha alteración sería responsable de afectar el adecuado desempeño de la memoria episódica, evolucionando hacia un deterioro cognitivo de carácter amnésico del paciente. También Utvesky, Smith y Huettel (2014), plantean que el precúneo constituiría un núcleo conectivo fundamental dentro de la RND y para tareas relacionadas con memoria autobiográfica, y tendría un rol importante durante los cambios de estado entre tareas externas y actividad de reposo.

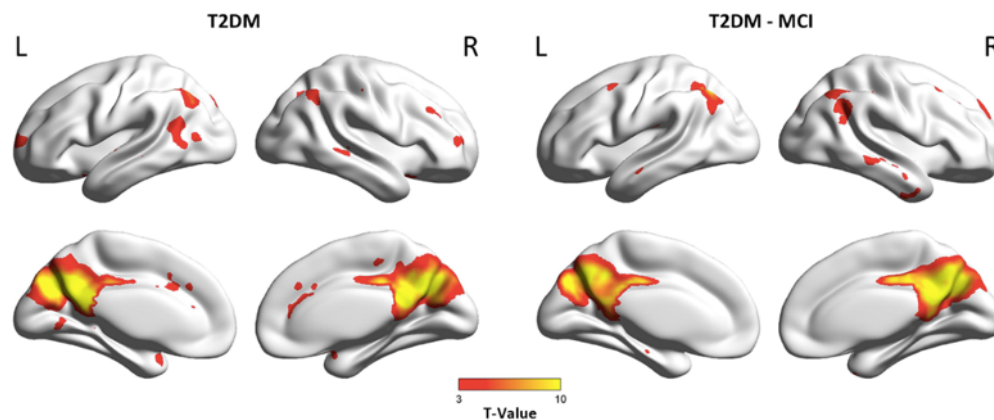


Figura 20. Patrones estimados del estado de reposo del análisis de componente independiente (ICA) del grupo. El umbral estadístico se estableció en $p < 0.05$, corregido con FDR, tamaño de grupo = 50. T2DM= diabetes mellitus 2 (siglas en inglés); MCI= deterioro cognitivo leve (siglas en inglés). Extraída de Qi et al. (2017).

Interesantemente, Yeshurun, Nguyen y Hasson (2021) señalan una relación bidireccional entre el procesamiento de la información intrínseca (relacionada al Yo) y extrínseca, donde tanto la memoria biográfica como la experiencia compartida de los sujetos son modulados por la RND, produciendo un continuum de cambios y adaptaciones que permiten la comunicación y el aprendizaje social. Este novedoso concepto de la RND que agrega actividad extrínseca a la ya conocida, interna y reflexiva hasta hoy conocida, nos permite entender mejor su relación con la autoconsciencia. En este sentido, Yeshurun, Nguyen y Hasson (2021) dan cuenta, por ejemplo, de que la creación o redefinición de esquemas que permiten la comprensión o comunicación es mediada por algunas regiones de la RND como el cortex prefrontal ventromedial, precúneo e hipocampo y que regiones como la corteza medial prefrontal y medial posterior exhiben esquemas asociados a patrones de eventos que permiten

hacer generalizaciones a través de historias, participantes y modalidades. Asimismo, actividades que comprometen una mayor capacidad atencional producen mayor activación en la corteza medial prefrontal y dicha activación también produce mayor respuesta compartida entre las diversas áreas de la RND de diferentes individuos comprometidos en la misma actividad (Fig. 21). Tal vez esta información nos permita cerrar el círculo y comprender mejor la relación de estas regiones con teoría de la mente, RND y autoconsciencia.

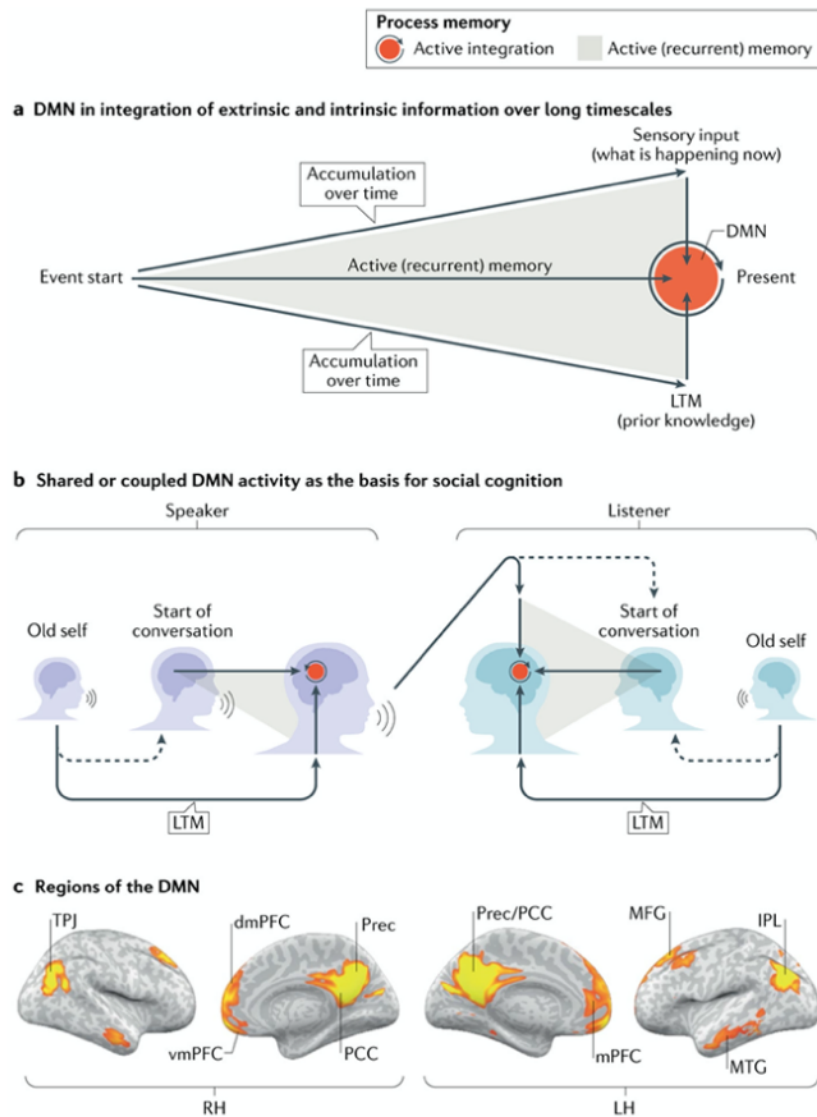


Figura 21. Una nueva visión de la red neuronal por defecto. a) La actividad en la red neuronal por defecto (RND) es modulada por la información externa entrante (flecha superior), la que es acumulada activamente (triángulo gris en expansión) e integrada (círculo rojo) durante cientos de segundos (flecha horizontal) a nuestra información intrínseca (recuerdos de largo plazo (RPL), respuestas condicionales, creencias, etc., representadas por la flecha inferior) para formar un modelo dinámico rico, dependiente del contexto, de la situación en desarrollo. b) Nuestros pensamientos, sentimientos y acciones están siendo constantemente moldeados por las acciones, los recuerdos y las historias de los demás. Al mismo tiempo, nuestros RPL dan forma a la forma en que procesamos el *input* externo. Esta interacción única entre las fuerzas extrínsecas e intrínsecas proporciona un espacio para negociar un código neuronal compartido necesario para establecer significados compartidos, herramientas de comunicación compartidas, narrativas compartidas y, lo que es más importante, comunidades y redes sociales compartidas. c) Regiones de la RND definidas por análisis de conectividad funcional. Estas regiones incluyen (con siglas en inglés) la corteza cingulada posterior (PCC) y precuneus (Prec), la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC), la corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC), y la unión temporo-parietal bilateral (TPJ). IPL, lóbulo parietal inferior; LH, hemisferio izquierdo; RH, hemisferio derecho; MFG, circunvolución frontal media; MTG, circunvolución temporal media. Extraída de Yeshurun et al. (2021).

Tal conocimiento respecto a la autoconsciencia y las cualidades de la RND ha despertado el interés clínico en torno a la posibilidad de proveer de tratamientos alternativos a personas con diversas patologías psiquiátricas y neurológicas. Por ejemplo, ante la relación de la RND con el carácter meditativo de los estados mentales, Lee et al. (2018) reportan que el entrenamiento cuerpo-mente que consiste en una combinación entre mindfulness y meditación basada en el movimiento, mejoraría la conectividad funcional de la RND (especialmente de las ondas de frecuencia theta y alpha) y estados psicológicos como la ansiedad, agresividad, afectos, autoestima y otros síntomas psiquiátricos (Fig. 22). En individuos con enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, autismo, TDAH, *borderline* o con conductas adictivas, Lou, Changeaux y Rosenstand (2016) señalan que se obtiene una respuesta reducida de las ondas gama en la RND durante tareas de auto-monitoreo consciente. Por esta razón, plantean que estrategias terapéuticas no convencionales -como las planteadas por Lee et al. (2018)- inducen al crecimiento de las estructuras paralímbicas en la RND en relación a su conectividad y mayor disponibilidad de receptores dopaminérgicos, mejorando de este modo los aspectos cognitivos-conductuales de estos pacientes.

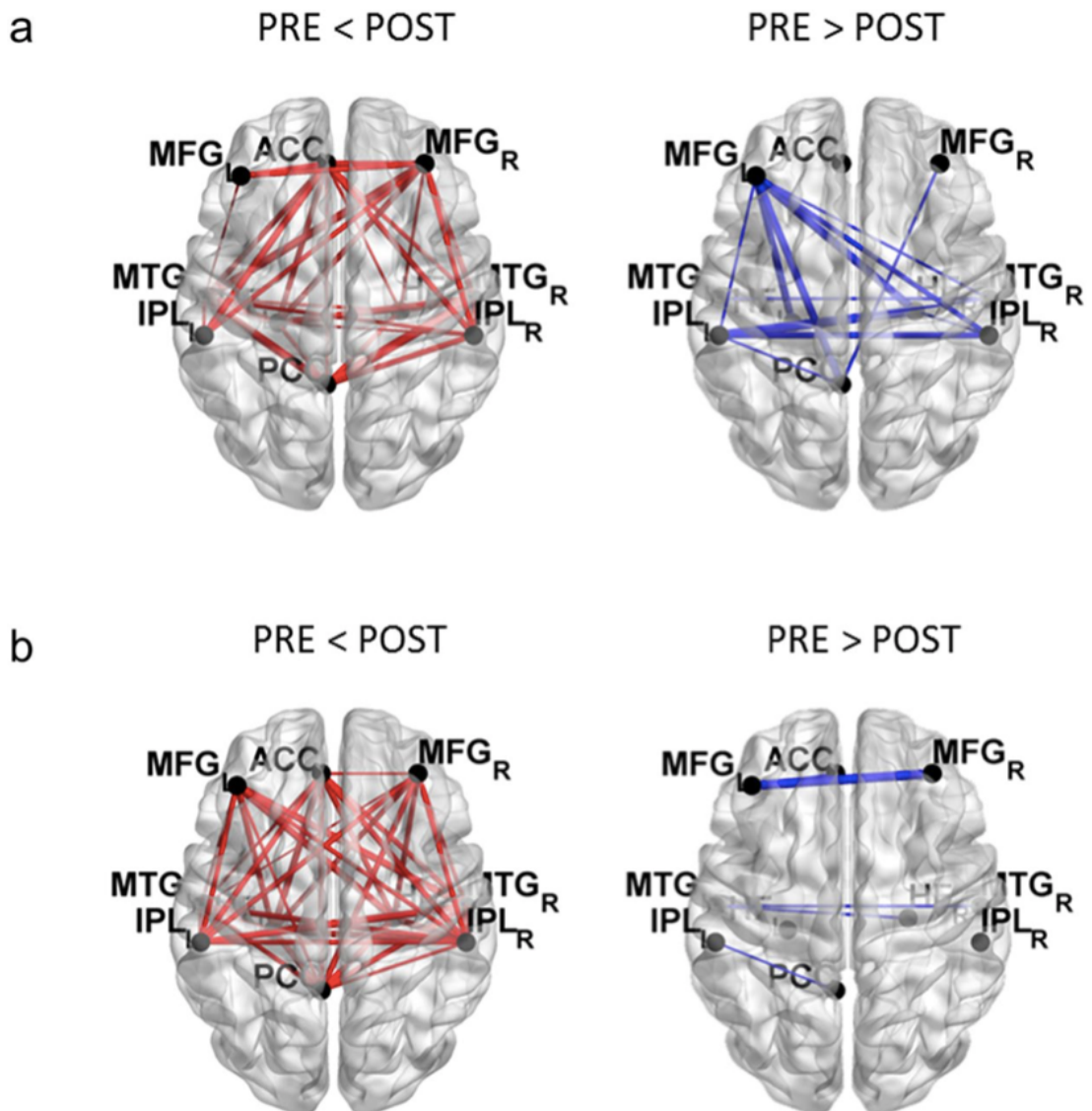


Figura 22. Los cambios en la red grupal se promediaron con los valores de la conectividad funcional (CF) de cada par de conexiones dentro de la RND del grupo al que se le realizó el entrenamiento cuerpo-mente (ECM) en las bandas de frecuencia theta (a) y alfa (b). La línea roja indica una conectividad más fuerte en el POST (después del ECM) que en el PRE (antes del ECM) y la línea azul indica una conectividad más débil en el POST que en el PRE. Regiones cerebrales indicadas en la imagen (siglas en inglés): MFG = Circunvolución frontal media; ACC = corteza cingulada anterior; MTG = Circunvolución temporal media; IPL = lóbulo parietal inferior; PCC = corteza cingulada posterior. Extraída de Lee et al. (2018).

Ahora, para comprender la actividad neural de los procesos intrínsecos propios de la RND en relación a la EA, cabe señalar algunos aspectos de base de la misma. Existen dos procesos metabólicos de consumo energético en el cerebro, uno es la glicólisis aeróbica, capaz de producir 2 moléculas de ATP de forma bastante rápida y de metabolizar la glucosa a lactato en presencia de suficiente oxígeno y, el segundo, lo constituye la fosforilación oxidativa, capaz de producir 30 moléculas de ATP a partir de una molécula de glucosa pero de manera más lenta que el anterior. Dado que el consumo de energía durante una actividad evocada es de aprox. 5%, se deduce que el mayor consumo energético del cerebro se produce durante la actividad intrínseca, donde el 60-80% de la misma contribuiría al reciclaje de glutamato por medio de la glicólisis aeróbica (Vergara & Behrens, 2013).

Para Vaishnavi et al. (2010), la glicólisis aeróbica actuaría en mayor proporción en las cortezas parietal medial, lateral y áreas prefrontales asociadas con RND y sistemas de control cognitivo (Fig. 23). Por otra parte, se ha demostrado que los mayores niveles de lactato producto de la glicólisis aeróbica durante el metabolismo neuronal, se correlaciona con la mayor concentración de beta-amiloide soluble, contribuyendo así a la formación de las placas amiloides características de la EA. Es decir, frente al aumento de la actividad neuronal en personas con pronóstico de EA aumentan también el tamaño y la cantidad de placas seniles (Vergara & Behrens, 2013), disminuyendo así la conectividad de la RND (Lanfranco, 2011). Asimismo, Ardizzone (2016) señala que el estrés

oxidativo produce, entre otras alteraciones en las proteínas que participan de la glicólisis, la reducción del metabolismo de la glucosa, lo que a su vez aumenta el estrés oxidativo y, en consecuencia, también el daño celular que lleva a la apoptosis de las neuronas. De igual manera, la acumulación de beta amiloide que se produce con la EA promueve la disfunción mitocondrial, el organelo celular responsable de la producción de ATP.

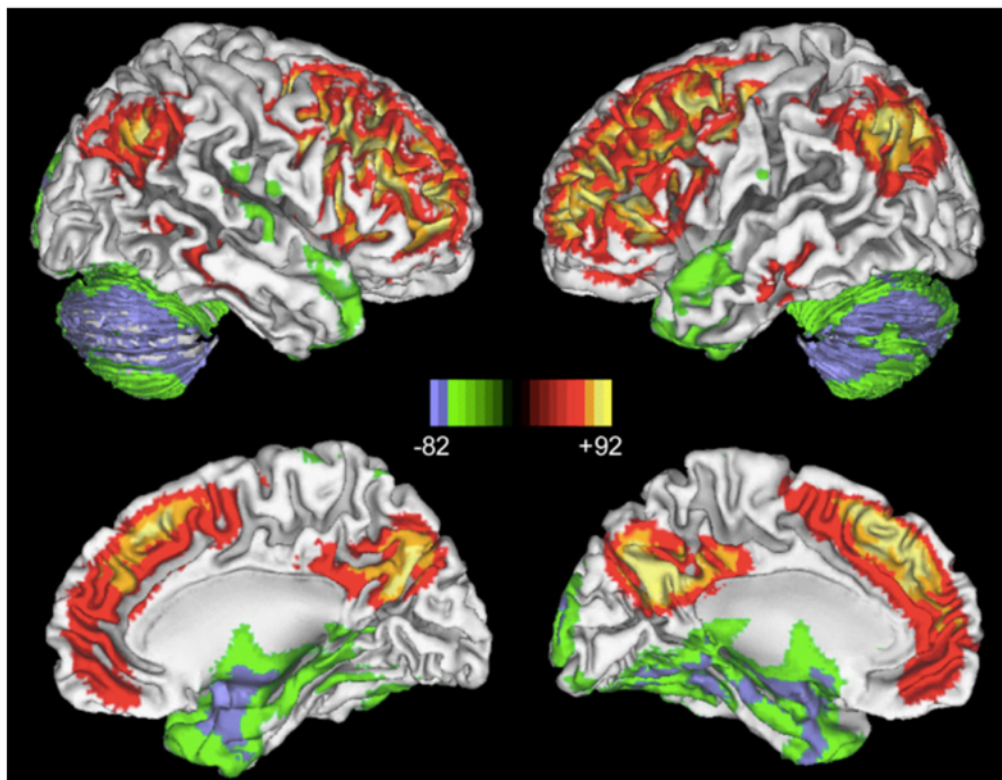


Figura 23. Distribución de la glucólisis aeróbica en el cerebro humano en estado de reposo utilizando un índice glucolítico (IG) (n = 33, prueba t de grupo, $|Z| > 4,4$, $P < 0,0001$, cluster > 99 , corregido para comparaciones múltiples). Específicamente, las regiones con una glucólisis significativamente alta incluyen la corteza prefrontal bilateral, el lóbulo parietal lateral bilateral, la corteza cingulada posterior/ precúneo, giro rectus, giro temporal lateral bilateral y el núcleo caudado bilateral. En contraste, el cerebelo y el giro temporal inferior bilateral tienen niveles significativamente bajos de glucólisis aeróbica. Extraída de Vaishnavi et al. (2010).

En otra línea de investigación, algunos estudios han observado una menor actividad de la RND durante los estadios previos a la manifestación de la EA y que desciende a medida que se desarrolla la misma. Al respecto, Vergara y Behrens (2013) han descubierto que en las personas con EA existe depósito de proteínas beta amiloide ($A\beta$) y alteración metabólica en las regiones de la RND, lo que afecta el patrón de conectividad entre sus nodos con el hipocampo, especialmente entre el precúneo y la corteza cingulada posterior con el hipocampo y la corteza prefrontal medial. Específicamente, la vulnerabilidad selectiva del depósito de amiloide se encontraría en las regiones posteriores de la RND, incluyendo la corteza cingulada posterior, precúneo, corteza parietal lateral inferior y temporal lateral y en las etapas más avanzadas, en las cortezas prefrontales y el resto del cerebro.

Del mismo modo, los resultados de Palmqvist et al. (2017) demuestran que existe una acumulación de $A\beta$, específicamente en las cortezas cingulada posterior, orbitofrontal medial y precúneo antes de hallarse cantidades significativas del biomarcador $A\beta_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo o de la aparición de depósitos de $A\beta$ en imágenes PET de pacientes en estadio preliminar a la manifestación de la EA (Fig. 24). Para Buckner et al. (2005) estas regiones serían corticales posteriores, incluyendo la corteza cingulada posterior, retrosplenial y parietal lateral, que se suman a la atrofia de la corteza medial temporal con la que se conectan, provocando los efectos amnésicos que más destacan de esta enfermedad. Interesantemente, hallaron que durante la actividad metabólica de

la RND se deposita el A β (Fig. 27), lo que coincide con los resultados posteriores de Vergara y Behrens (2013), que además señalan, se suma a otros hallazgos sobre diferencias metabólicas en la RND de adultos jóvenes que desarrollarán EA.

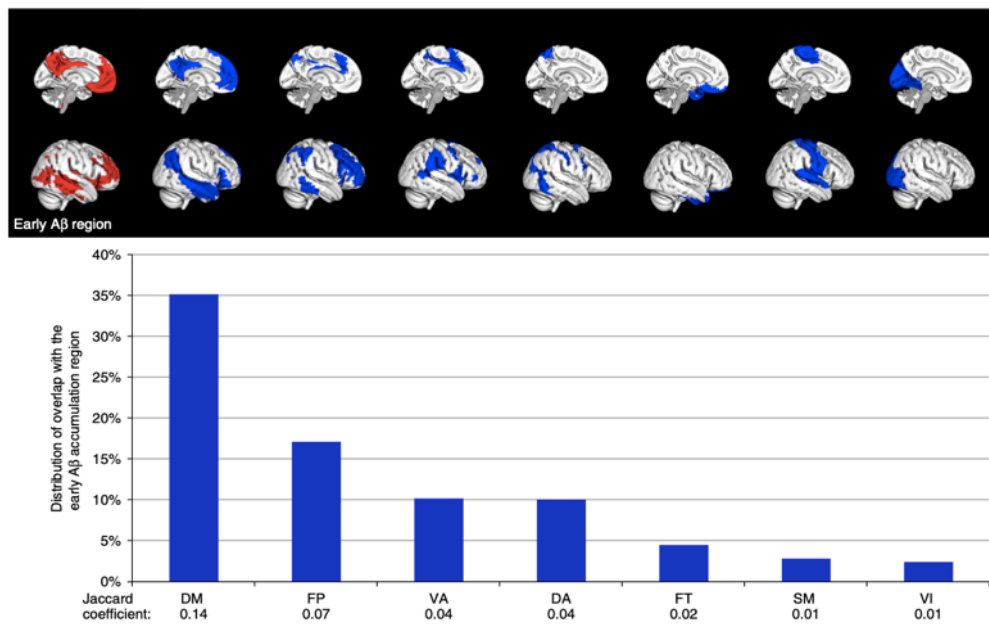


Figura 24. (Con siglas en inglés). Distribución de la acumulación temprana de A β entre redes funcionales en ADNI (datos de cohorte). Las barras muestran la distribución de la superposición entre los cluster significativos de acumulación temprana de A β (mostrado en rojo) y las ROI (regiones de interés) de la red funcional (mostradas en azul encima de las barras). Por tanto, la suma de las siete barras es del 100%. El patrón de las fibrillas A β en etapa temprana se superpuso principalmente con la red DM (red por defecto) seguida por la red FP (red fronto-parietal). El coeficiente de Jaccard describe la similitud entre la región de acumulación temprana de A β y las ROI de la red funcional. Se calcula como la superposición entre la región A β temprana y las ROI de la red / (región A β temprana + ROI de la red - superposición entre la región A β temprana y las ROI de la red). Atención dorsal DA, red por defecto DM, FP frontoparietal, FT frontotemporal, motor sensorial SM, atención ventral VA, red visual VI. Extraída de Palmqvist et al. (2017).

Por otra parte, si bien las áreas de depósito amiloideo también incluyen las cortezas prefrontales, las regiones posteriores de la RND suelen estar mucho más vulnerables que estas a la atrofia, especialmente las cortezas parietales

mediales, laterales y precúneo, que se cree pueden estar influido por factores como la excitotoxicidad molecular, variaciones regionales en el metabolismo de la glucosa y/o las propiedades vasculares (Buckner et al., 2005) (Fig. 25).

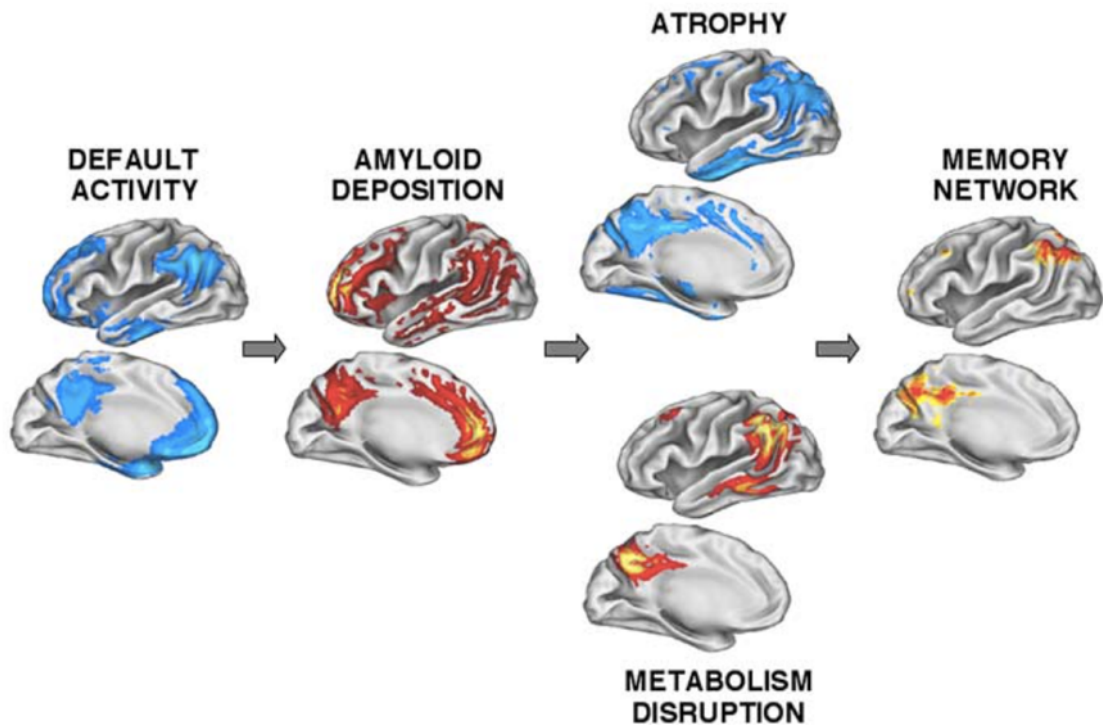


Figura 25. Convergencia y relaciones hipotéticas entre medidas moleculares, estructurales y funcionales. Cada imagen representa la proyección de los datos del estudio de los que surgen tres patrones. En primer lugar, las regiones que muestran actividad de la RND en los adultos jóvenes son muy similares a las que muestran el depósito de amiloide en los adultos mayores con EA, incluidas las regiones corticales posteriores y las regiones anteriores. En segundo lugar, la atrofia y la alteración del metabolismo en la EA afectan de manera prominente a las regiones corticales posteriores también afectadas por el depósito de amiloide y menos a las regiones anteriores. En tercer lugar, las regiones afectadas en la EA y las que están activas en los estados de la RND en los adultos jóvenes se superponen con las redes de memoria que muestran efectos de éxito en la recuperación durante el reconocimiento en adultos jóvenes. Extraída de Buckner et al. (2005).

Más aún, los resultados de Agosta et al. (2012) dan cuenta de una potenciación de la conectividad prefrontal en los pacientes con EA respecto de

las regiones posteriores de la RND (como el precúneo y la corteza medial parietal), posiblemente reflejo de un mecanismo compensatorio frente a la degradación funcional y tisular de estas regiones. Sin embargo, y como es de esperar, esta potenciación prefrontal en los pacientes con EA resulta ser finalmente inefectiva. Esta declinación y aumento en distintas regiones de la RND también fue observada por Jones et al. (2011) en pacientes con EA, donde las regiones frontales presentaron conectividad aumentada pero difusa, lo que puede ser consecuencia de ineficiencia sináptica prolongada en el cerebro de los individuos susceptibles a desarrollar esta enfermedad. Esto, especulan, es debido a que durante la vejez la conectividad entre las regiones anteriores y posteriores de la RND va disminuyendo, mientras que la potenciación compensatoria prefrontal de carácter difusa ocurre solo en los individuos con EA o propensos a ella.

Profundizando sobre las alteraciones metabólicas y funcionales de la RND en la EA, Grieder, Wang, Dierks, Wahlund y Jann (2018) estudiaron las fallas en la compleja conectividad local y distal entre los nodos de la RND y el hipocampo de pacientes con EA leve con el método de entropía a multi-escalas (sus siglas en inglés MSE), cuyo valor se correlacionó positivamente con la conectividad funcional de la RND y los puntajes en la prueba cognitiva MMSE (Test Mini Mental de Folstein) (Fig. 26). Es decir que en estos pacientes, la falla en la conectividad de la RND se condice con el deterioro cognitivo que presentan, principalmente de la memoria. En especial, hallaron una disminución moderada en la

conectividad funcional entre la corteza cingulada posterior y el hipocampo, mientras que no hubo diferencias significativas en el resto de la RND. Por lo tanto, MSE podría plantearse como un marcador funcional capaz de detectar el declive cognitivo temprano en la EA. Respecto a la disminución de la conectividad entre estas dos áreas, Mevel, Chételat, Eustache y Desgranges (2011) señalan que la atrofia del hipocampo produciría a largo plazo la atrofia de la corteza cingulada posterior, precedida por alteraciones en el haz cingulado. De este modo, la desconexión entre esas áreas conduciría al deterioro de la memoria episódica. Dicha perturbación se reflejaría en las fluctuaciones de sincronización de baja frecuencia en el hipocampo, que son cada vez mayores a medida que progresa la enfermedad.

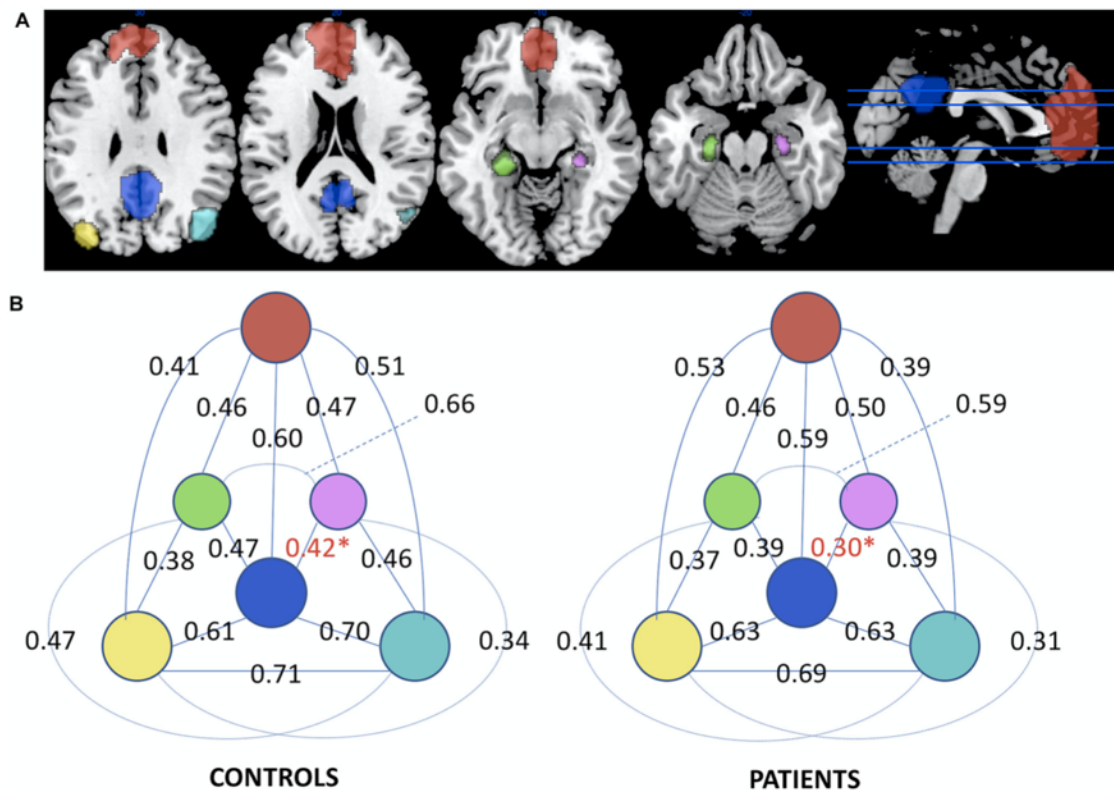


Figura 26. (A) Nodos que delimitan la red neural por defecto (B) Diagrama de conectividad funcional que muestra las correlaciones entre los nodos de la RND en los grupos de control y con EA. La diferencia significativa en el hipocampo derecho/ límite de la corteza cingulada posterior para la prueba t unilateral, está marcada en rojo y con un asterisco (rojo: corteza medial prefrontal, azul: corteza cingulada posterior, amarillo: lóbulo parietal inferior (LPI) izquierdo, cian: LPI derecho, verde: hipocampo izquierdo, morado: hipocampo derecho. Extraída de Grieder et al. (2018).

En conclusión, es posible establecer que la autoconsciencia y la RND constituyen dos procesos activos dentro de regiones y redes neuronales superpuestas o dos procesos que forman parte de un mismo sistema, más amplio y posiblemente modular (Sánchez, Tirapu & Adrover, 2012), donde cada función es altamente dependiente de las funciones del resto del sistema. En esta misma línea, podemos establecer que una alteración en el metabolismo y conectividad de la RND, cuyo funcionamiento se ha relacionado mayormente con actividad

intrínseca y autorreferencial, conllevaría a alteraciones en los procesos cognitivos autoconscientes.

2.2.5 Autoconsciencia y Mentalización

La teoría de la mente o mentalización, es una de las dimensiones fundamentales para el desempeño de la cognición social. Tiene relación con la capacidad de los individuos para comprender los estados mentales de los demás y los propios, lo que les permite hacer inferencias sobre las intenciones de otras personas basados en las creencias y deseos de la psicología popular.

Dado que uno de los aspectos más relevantes de la autoconsciencia es su relación con los mecanismos y procesos que se le han adjudicado a la cognición social, nos resulta relevante abordarla. Más aún, la cognición social comparte importantes regiones cerebrales con la autoconsciencia y sus mecanismos son interdependientes. En 1999, Frith y Happé señalaban que era posible distinguir esta relación en un conjunto de áreas prefrontales, sosteniendo a partir de sus hallazgos y antecedentes previos, que el nivel de compromiso de la teoría de la mente en autistas se correlacionaría con el nivel de compromiso de la capacidad para identificar sus estados mentales por medio de la introspección.

Luego, Tirapu, Pérez, Erekatxo y Pelegrín (2007) señalan estructuras cerebrales fundamentales en la realización de tareas de teoría de la mente, algunas de las cuales son: la corteza prefrontal medial, cuyo rol sería diferenciar

las representaciones de los estados mentales de los físicos y, el polo temporal, crucial para el acceso a la memoria episódica con el fin de dotar de significado semántico y emocional la experiencia en curso. Asimismo, la corteza prefrontal ventromedial sería crítica para tareas de teoría de la mente como el engaño (cerebro moral), debido a su conexión con estructuras límbicas como la amígdala, que le permitirían mediar la conducta por medio de aspectos emocionales y motivacionales (Fig. 27). Interesantemente, estas regiones son compartidas en gran medida con las regiones responsables de los procesos autoconscientes (Moriguchi et al., 2006; Kwan et al., 2007; Barrios et al. 2008; Keenan, Oh & Amati, 2011; Sánchez, Adrover & Tirapu, 2012; Northoff, 2017; Tacikowski, Berger & Ehrson, 2017).



Figura 27. Regiones asociadas al 'cerebro moral'. 1. Giro frontal medial. 2. Cingulado posterior. 3. Surco temporal superior. 4. Córtex frontal orbito- frontal ventromedial. 5. Polo temporal. 6. Amígdala. 7. Córtex frontal dorsolateral. 8. Lóbulo parietal. Extraída de Tirapu et al. (2007).

En línea con el trabajo de Frith y Happé (1999), Tordjman, Celume, Denis, Motillon y Kerommes (2019) plantean que un síntoma premórbido del autismo y la esquizofrenia -patologías en las que existe un compromiso parcial o total de teoría de la mente-, podría observarse durante las primeras etapas de la infancia, período en el que se manifiestan los primeros indicios del desarrollo de la autoconsciencia. Por ejemplo, los bebés no-natos y natos aprenden a reconocer su cuerpo (autoconsciencia corporal), llevando constantemente las manos a la boca, o reaccionando a los estímulos de la madre o cuidador, conductas que se encuentran afectadas en personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia

y autismo. De igual modo, señalan que los síntomas Schenedrian de primer rango en la esquizofrenia (que incluyen alucinaciones auditivas y verbales intrapsíquicas, pensamientos impuestos, vuelo del pensamiento, deseos y actos forzados, así como algunas percepciones delirantes), se pueden producir por la dificultad de estos pacientes para diferenciar los estímulos externos que provienen del contacto social con otros individuos o de la interacción ambiental, de los que surgen de su propia mente como sus pensamientos y acciones (Tordjman, Celume, Denis, Motillon & Kerommes, 2019).

Otro de los hallazgos centrales sobre teoría de la mente ha sido el sistema de neuronas espejo, denominado así un grupo de neuronas activas durante tareas de aprendizaje relacionadas con la emulación de la conducta de un otro (Sánchez, Adrover & Tirapu, 2012; Zegarra & Chino, 2017; Iacoboni & Dapretto, 2006). Tordjman, Celume, Denis, Motillon y Kerommes (2019), indican que se han detectado anomalías en el sistema de neuronas espejo de autistas y esquizofrénicos (ubicadas en la corteza prefrontal, áreas parietales y surco temporal superior). Estos defectos estarían asociados a alteraciones en la integridad microestructural y grosor de la corteza de los pacientes autistas y a una baja actividad en los esquizofrénicos relacionada con reorganización del tejido, seguido de hiperactivación secundaria, lo que resulta en síntomas negativos persistentes, déficit en la cognición social y falta de autocontrol y que, como hemos señalado anteriormente, se asocia con el funcionamiento defectuoso de la autoconsciencia.

Más aún, los hallazgos de Iacoboni y Dapretto (2006), señalan que el sustrato neural del sistema de neuronas espejo se encuentra principalmente en el área 44 de Brodmann o pars opercularis y en la corteza parietal posterior rostral, esta última relacionada con hipoactividad en la anosognosia (Sánchez, Tirapu & Adrover, 2012) y con autoconsciencia (Uddin, Kaplan, Molnar-Szakacs, Zaidel & Iacoboni, 2005). Asimismo, reportan diversos hallazgos sobre la relación entre autoconsciencia y el sistema de neuronas espejo. Por ejemplo, que la activación de este sistema ocurre también en los casos en que se observa la foto estática de uno mismo; que existe una correlación positiva entre la capacidad de bebés de 19 meses de imitar a sus pares con la capacidad de autorreconocerse; que la activación de este sistema es mayor en el caso de pares de observadores-actores comprometidos en una actividad similar (ej. cuando un bailarín observa en otro bailarín la ejecución de movimientos de baile que le son familiares; y que la activación de este sistema es mayor cuando se observa la conducta de otros seres humanos en vez de la de otros animales como monos o perros (Iacoboni & Dapretto, 2006) (Fig. 28).

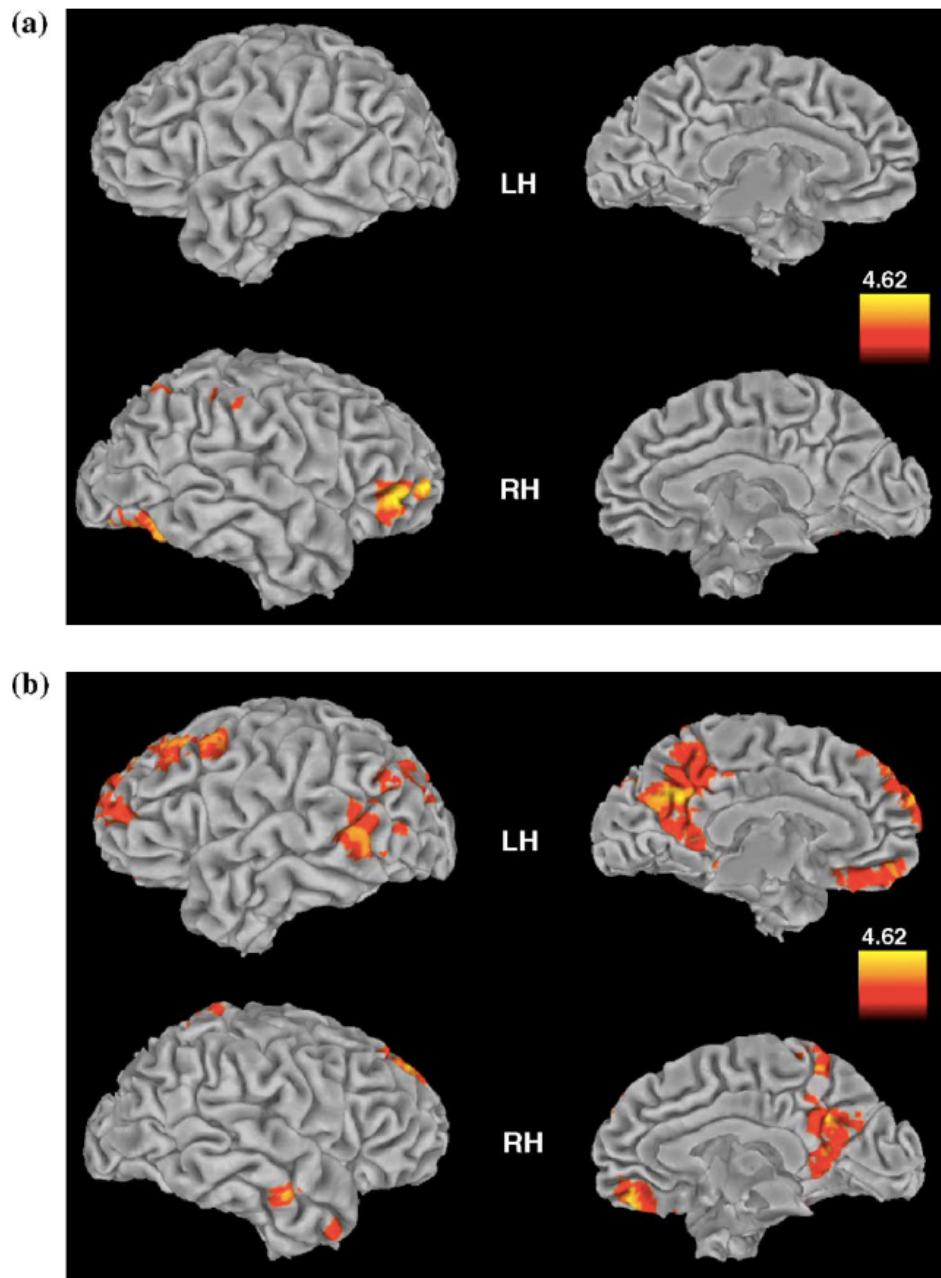


Figura 28. (a) Vóxeles activados durante la observación de Uno Mismo menos de un Otro. (b) Vóxeles activados durante la observación de un Otro menos de Uno Mismo. Extraída de Uddin et al. (2005).

Por otra parte, Moriguchi, Nemoto, Ohnishi y Matsuda (2006) hallaron que un déficit en el reconocimiento e identificación de las propias emociones (alexitimia), se asociaría con una alteración en la capacidad para mentalizar de los sujetos (Fig. 29). Así también, señalan que la alexitimia se produciría por una alteración en la capacidad para tomar perspectiva de las emociones del “Yo” respecto a las de otras personas, afectando la capacidad de empatía de estos individuos. Específicamente, encontraron menor activación en sujetos con alto grado de alexitimia y alteraciones de la mentalización en regiones como el polo temporal y la corteza medial prefrontal. Como hemos señalado en capítulos anteriores, existen diversos hallazgos que relacionan dichas regiones con procesos autorreferenciales o autoconscientes (Keenan, Oh & Amati, 2011; Tacikowski, Berger & Ehrson, 2017; Norhoff, 2017).

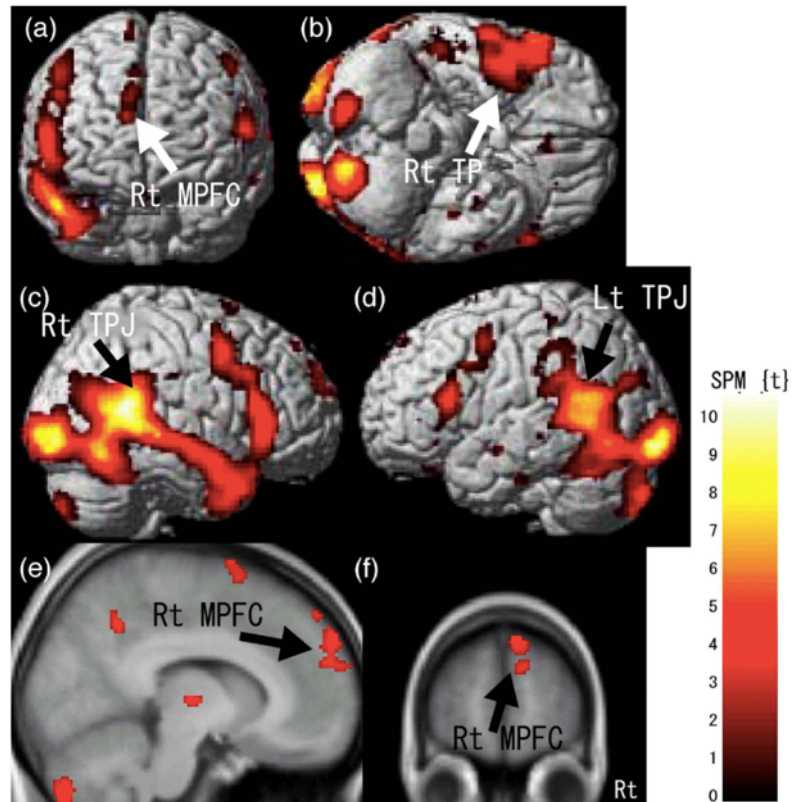


Figura 29. Imágenes cerebrales que muestran los efectos principales de los estímulos relacionados con teoría de la mente (TdM) sobre la actividad cerebral en un análisis conjunto de los grupos con alexitimia ($n = 16$) y sin alexitimia ($n = 14$). Los sujetos fueron seleccionados de 310 sujetos sanos sobre la base de puntuaciones altas o bajas en los 20 ítems de la Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20). La figura ilustra las activaciones cerebrales en respuesta a las animaciones de TdM que representan dos triángulos que se mueven como humanos, en comparación con las animaciones de control en una prueba t de una muestra que corrige las comparaciones múltiples en todo el cerebro (umbral de altura y extensión; tasa de falso descubrimiento corregido $P < 0.05$). Se observó activación en las tres regiones predichas a priori como asociadas con la tarea TdM (MPFC; corteza prefrontal medial, TPJ; unión temporoparietal y TP; polo temporal). (a) vista frontal (b) vista inferior, (c) lado derecho, (d) lado izquierdo, (e) corte de sección sagital, (f) corte de sección axial. Extraída de Moriguchi et al. (2006).

2.3 Autoconsciencia y Enfermedad de Alzheimer

Recientemente, la relación entre la EA y el deterioro de la autoconsciencia a comenzado a captar la atención de la ciencia. A este respecto, se han planteado algunos modelos que pretenden explicar los mecanismos detrás de esta relación. Por ejemplo, Gil et al. (2001) y Arroyo-Anlló, Bouston, Fargeau, Baz y Gil (2017) proponen un modelo heterogéneo del deterioro de la autoconsciencia en pacientes con EA, en quienes observaron un defecto más pronunciado en dimensiones como la consciencia de la propia afección cognitiva, conocida como anosognosia, seguido de alteraciones en la memoria prospectiva y el juicio moral.

En adición a lo anterior, Martinelli, Anssens, Piolino y Sperduti (2012) plantean que la memoria autobiográfica se configura como eje central dentro de las estructuras de procesamiento autoconsciente, puesto que el Yo se desarrolla a partir de los recuerdos que la integran, ya sean de carácter episódico o semántico. Por un lado, sus hallazgos indican que las personas con EA presentan mayor dificultad para recuperar recuerdos autoconceptuales ricamente detallados o de carácter episódico, a diferencia de adultos jóvenes o personas mayores normales, lo que permite establecer una asociación entre el deterioro de la memoria autobiográfica y el déficit autoconceptual, fundamental para el desarrollo y mantenimiento de un sentido del Yo. Por otro lado, destacan que si

bien las personas con EA reportan un bajo rendimiento en la recuperación de recuerdos autoconceptuales de carácter episódico, su rendimiento es mayor en cuanto a la recuperación de recuerdos autoconceptuales de carácter semántico, es decir, recuerdos autobiográficos generalizados, coincidiendo en este punto con diversos estudios (Dalla Barba, 1997; Piolino et al., 2003; citado en Kalenzaga & Clarys, 2013).

A pesar de ello, existe evidencia de que la severidad del déficit de la autoconsciencia en personas con EA, también se correlaciona con la alteración de la memoria autobiográfica semántica y la apatía (Fargeau et al., 2010). De hecho, Piolino (2008), da cuenta de una correlación entre índice de severidad de la EA con el mayor deterioro de la memoria autobiográfica (episódica y semántica), lo que también se ha definido por medio del gradiente temporal de Ribot (Fig. 30). Esta ley o gradiente sostiene que en los primeros estadios de la enfermedad amnésica o en la EA se deterioran principalmente los recuerdos episódicos avanzando con el tiempo hacia los recuerdos semánticos de la vida más reciente, preservándose en mayor medida, incluso en etapas moderadas a severas, los recuerdos semánticos de la infancia, lo que les permite a estos pacientes sostener en cierto grado un sentido de identidad y consciencia de sí mismos.

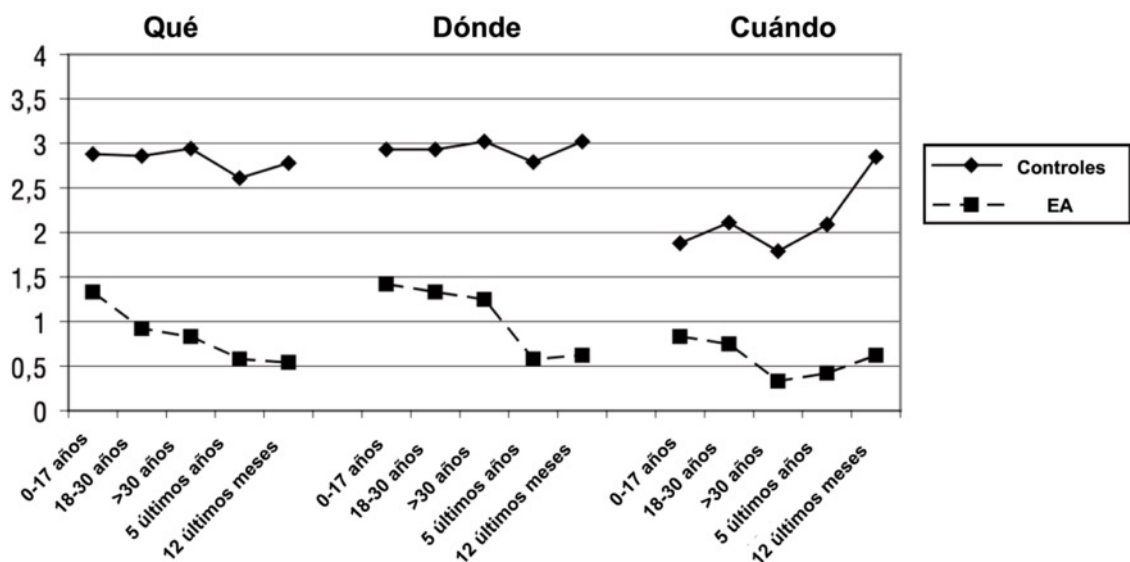


Figura 30. Capacidad para revivir detalles episódicos asociados a tres contenidos -fáctico, espacial, temporal- de la memoria de eventos autobiográficos en función de 5 períodos en la vida de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada en comparación con sujetos control. Extraída y traducida de Piolino (2008).

Al respecto, también se ha demostrado que el grado de certeza autoconceptual en las personas con EA, es mayor que en personas mayores normales y adultos jóvenes, aunque esto sugeriría que un sentido de sí mismo más definido puede indicar un autoconcepto menos matizado y más fosilizado, como se ha demostrado en la patología amnésica adquirida o del desarrollo (Martinelli, Anssens, Piolino & Sperduti, 2012).

Por otra parte, los hallazgos de Kalenzaga y Clarys (2013) revelan que las personas con EA pueden presentar dos modos de procesar información autorreferencial, uno implícito o automático (es decir, sin control cognitivo debido a la atrofia), asociado con la autoconsciencia autoconsciente y otro explícito o

volitivo, asociado con la autoconsciencia noética (es decir, ejercida con mayor control cognitivo, debido a la mayor preservación de las estructuras de procesamiento semántico; ver también clasificación en Martinelli, Anssens, Piolino y Sperduti, (2012). Al respecto, indagan la relación entre el déficit de la consciencia auto-noética o episódica y la falla del Yo de trabajo (una estructura cognitiva de control de acceso a la memoria autobiográfica), donde la actividad de la corteza medial prefrontal es central (Euston, Gruber & McNaughton, 2012). Como hemos señalado anteriormente, esta región de la corteza tendría un rol fundamental en la diferenciación de los estados mentales propios y de otras personas (mentalización) y en el monitoreo, actualización e integración de la información externa e interna (Keenan, Oh & Amati, 2011; Tacikowski, Berger y Ehrsson, 2017; Norhoff, 2017) y específicamente su parte ventral en el procesamiento autorreferencial de carácter emocional (Yoshimura et al., 2009). Por lo tanto, un deterioro en la región prefrontal medial sumado a la atrofia predominante de la amígdala izquierda (asociada al procesamiento de las emociones positivas) a la que se halla fuertemente conectada, podría explicar en parte la dificultad del Yo de trabajo para acceder a la memoria autobiográfica y para recolectar valencias emocionales positivas asociadas al Yo.

En este sentido, Kalenzaga y Clarys (2013) establecen que las personas con EA en tareas de codificación autoreferencial tienden a recolectar los rasgos adjetivos negativos, es decir, por medio del procesamiento autorreferencial de carácter implícito o automático (Fig. 31). Esto mismo señalan, sucede cuando se

le presenta a los participantes todo el material codificado para la evaluación autoconceptual, generando un sesgo autoñoético de valencia negativa. Sin embargo, durante tareas de recuerdo libre, los pacientes con EA tienden a autoevaluarse con rasgos de valencia positiva. En este último caso, el Yo de trabajo tendría un rol activo, donde el procesamiento autorreferencial sería de carácter explícito o volitivo.

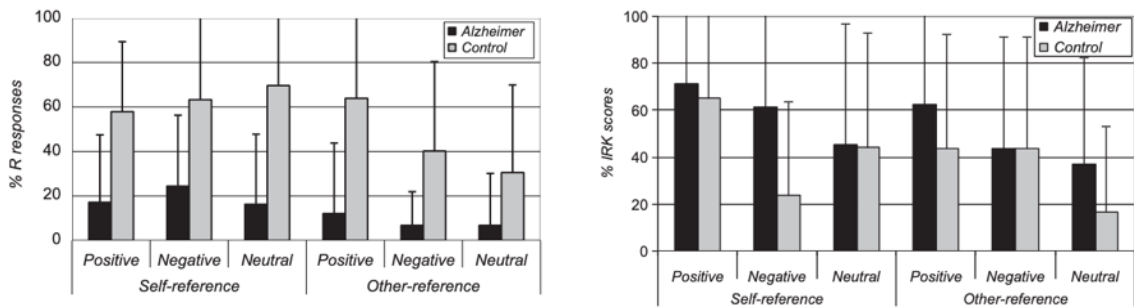


Figura 31. a) Proporciones medias (y desviaciones estándar) de respuestas correctas al recordar (en inglés R responses) por grupo, condición de codificación y valencia emocional. b) Proporciones medias (y desviaciones estándar) de las puntuaciones de independencia recordar - saber (en inglés IRK scores) por grupo, condición de codificación y valencia emocional. Extraída de Kalenzaga y Clarys (2013).

Como ya hemos señalado, esta valencia negativa podría estar asociada al deterioro de la amígdala izquierda en las personas con EA, asociada con procesamiento de rasgos de valencia positiva y, por lo tanto, también con la activación de la amígdala derecha que procesa rasgos autorreferenciales negativos (Yoshimura et al., 2009) (ver Fig. 32).

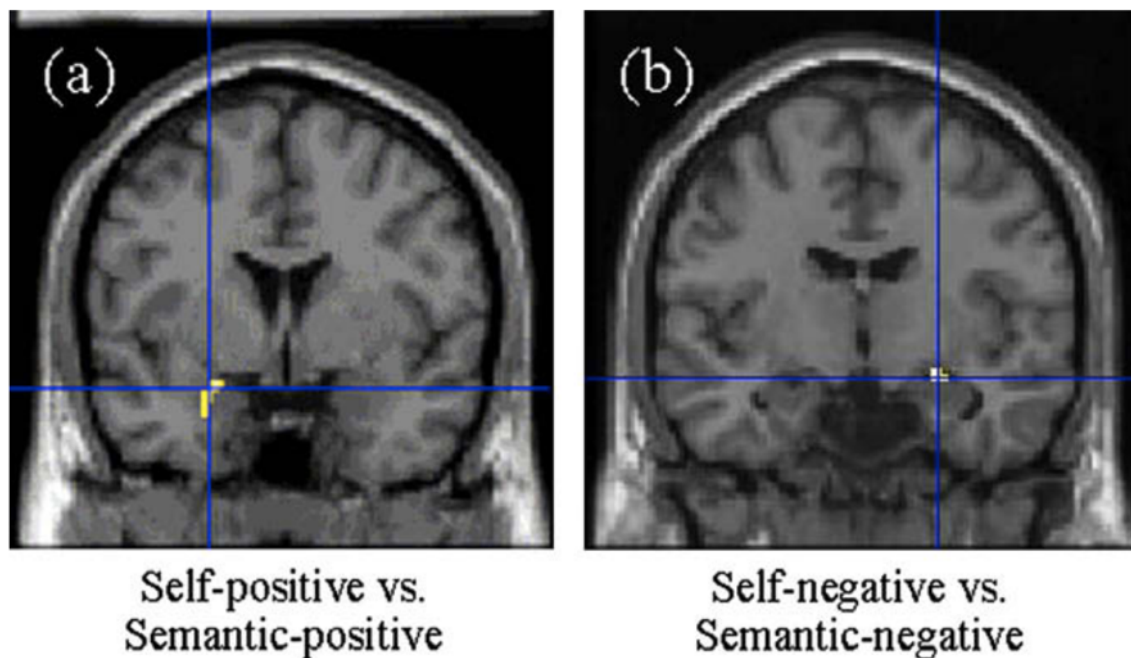


Figura 32. La activación de la amígdala izquierda (a) en los pacientes con autorreferencia-positiva vs. condición semántica-positiva y la amígdala derecha (b) en el autorreferencia-negativa vs. condición semántica negativa (el umbral de la figura se hizo por corrección de volumen con FWE corregido $p < .05$). Extraída de Yoshimura et al. (2009).

Junto a la EA, diversas enfermedades psiquiátricas, neurológicas y neurodegenerativas se han asociado con una pérdida o disminución de las distintas funciones de la autoconsciencia. Sin embargo, la anosognosia o falta de consciencia de la enfermedad, ha sido la más comúnmente observada y estudiada en la EA (Gil et al., 2001). Esta condición es definida como la incapacidad para reconocer los déficits propios del funcionamiento sensorial, motor, afectivo o cognitivo (Kalenzaga y Clarys, 2013).

En diversos estudios fue observada una prevalencia de la anosognosia del 44 al 56% en pacientes con Alzheimer moderado (Turró, López, Vilalta & Garre,

2012). Asimismo, los hallazgos de Kashiwa et al. (2005), plantean que la anosognosia aumenta en la medida en que la severidad de la demencia y el tiempo transcurrido desde su inicio, también aumentan. Además, observaron que ante un aumento de la anosognosia disminuye la capacidad para automonitorear el ánimo e inhibir las conductas sociales inadecuadas (síntoma psiquiátrico), sumado a un trastorno en la capacidad para inhibir respuestas (déficit cognitivo). Ambos trastornos de la capacidad de inhibición, se mostraron fuertemente asociados con una falla de la activación orbito-frontal, lo que sugiere que la anosognosia está relacionada con esta región del cerebro.

De manera semejante, Gil et al. (2001), hallaron una alta correlación entre la anosognosia, los déficit cognitivos generales y las alteraciones frontales. Sin embargo, no encontraron una correlación significativa entre el nivel de anosognosia y la consciencia de la identidad, puesto que las personas con EA son hasta en etapas moderada a severa, capaces de dar su nombre, el de su esposo o pareja y nombrar el trabajo o profesión en la que se desempeñaron. Otros estudios también hallado una baja o nula correlación entre la anosognosia y otros déficit cognitivos (Fargeau et al, 2010; Turró, López, Vilalta y Garré, 2012; Salmon et al., 2007).

3. PREGUNTA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Pregunta de investigación

Diversos estudios han mostrado evidencia de un deterioro temprano de la autoconsciencia en pacientes con EA, así como de una estrecha relación entre la autoconsciencia y la memoria. Por otra parte, una de las primeras funciones cognitivas en deteriorarse en los pacientes con EA es la memoria, debido a la importante atrofia de regiones fundamentales para sus procesos, como el complejo hipocampal y extrahipocampal. A su vez, estas estructuras se encuentran conectadas con regiones cerebrales asociadas a la autoconsciencia, por ejemplo con el precúneo. Considerando que aún no se consigue una comprensión cabal de la relación entre la enfermedad de Alzheimer y autoconsciencia en personas mayores, tanto a nivel conductual como cerebral, en la presente tesis se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué relación existe entre el nivel de autoconsciencia y cambios en la morfología cerebral de pacientes con Alzheimer?

Objetivo General

Analizar el nivel de autoconsciencia en pacientes con Alzheimer y su relación con la morfología cerebral.

Objetivos Específicos

1. Comparar el nivel de autoconsciencia entre pacientes con Alzheimer y adultos mayores sanos.
2. Correlacionar el nivel de autoconsciencia con la morfología cerebral de adultos mayores con/sin Alzheimer.

Hipótesis

H₁: Adultos mayores con Alzheimer tienen niveles más bajos de autoconsciencia que adultos mayores sanos.

H₂: A medida que disminuye el nivel de autoconsciencia mayor es la atrofia sobre regiones pre-frontales y de la línea media del cerebro.

4. METODOLOGÍA

4.1. Participantes

La muestra estuvo compuesta por 38 adultos. Esta cohorte fue dividida en 2 grupos emparejados por sexo, edad y años de escolaridad. Los grupos incluyen a 19 sujetos con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer (EA) y un grupo control de 19 adultos mayores cognitivamente sanos (CN). Todos los participantes son hablantes nativos de español, diestros, con visión y audición normal o corregida a normal. Los participantes dan su consentimiento informado antes de realizar el estudio.

Los datos que se utilizaron en esta tesis corresponden al FONDECYT 1140423 titulado “*Fisiopatología de la Apatía en la Enfermedad de Alzheimer: Un Estudio Experimental de Neuropsicología y Neuroimagen*”. La aprobación ética de este FONDECYT fue otorgada por el comité científico y ético del Servicio de Salud Metropolitano Este y por el comité de ética de la Unidad de Neurología del Departamento de Neurología y Neurocirugía del Hospital clínico de la Universidad de Chile.

4.2. Diseño

Estudio cuantitativo con un diseño no-experimental transversal de tipo correlacional. Las variables a relacionar son nivel de autoconsciencia, definida como el puntaje obtenido en la sub-escala ‘Autoconsciencia’ del test LARS

(Sockeel et al., 2006), y atrofia cerebral, definida como la disminución de volumen cerebral medido con el software FSL-VBM (Smith et al., 2004). Esta variable fueron medidas en una muestra de adultos mayores con Alzheimer y un grupo control de adultos mayores cognitivamente sanos.

4.3. Examen neuropsicológico

La evaluación neuropsicológica de los participantes fue conducida por psicólogos experimentados, quienes eran ciegos al diagnóstico de los participantes. Las pruebas aplicadas fueron el Examen Cognitivo Addenbrooke Revisado (ACE-R, sigla en inglés) y Examen Mini-Mental (MMSE, sigla en inglés) para evaluar funcionamiento cognitivo global; Batería de Evaluación Frontal (FAB, sigla en inglés) para evaluar funciones ejecutivas; el Test de Recuerdo Selectivo con Claves y Libre (FCSRT, sigla en inglés) para evaluar memoria episódica; Test Faux Pas para evaluar mentalización; Test de expresiones emocionales faciales de Ekman para evaluar reconocimiento de emociones.

4.4. Evaluación de autoconsciencia

Para evaluar autoconsciencia, se utilizó la sub-escala del mismo nombre incluida en la escala de evaluación de la apatía de Lille (LARS, sigla en inglés) (Fig. 33). La escala LARS consta de 33 ítems, divididos en 9 dominios: Productividad diaria, Aficiones, Tomar la iniciativa, Búsqueda de novedades, Motivación, Respuesta emocional, Preocupación, Vida social y Autoconsciencia.

La autoconsciencia es considerada una habilidad metacognitiva importante que nos permite vincular información de nuestro pasado personal y social con nuestra historia actual, con vistas a proyecciones al futuro. El deterioro de esta habilidad asociada a la apatía implica una disminución de la autocrítica y de la capacidad de adaptación conductual a los requerimientos sociales, en pos de nuestro propio interés.

En cuanto a su aplicación, los ítems son presentados como afirmaciones que los sujetos tienen que responder con un sí o un no. Adicionalmente, existe la condición “no aplica” si el ítem no ajusta al paciente o la respuesta no es clasificable. Los sujetos deben fundar sus respuestas en las emociones, pensamientos y actividades que experimentó las últimas 4 semanas antes de la evaluación. Cada uno de los nueve dominios constituye una sub-escala con igual peso en la puntuación global de la escala. En el caso de la sub-escala autoconsciencia, el rango de puntuación varía entre -4 y +4 puntos, siendo las puntuaciones más altas (positivas) asociadas con menor nivel de autoconsciencia.

9. Autoconciencia

- Cuando ha terminado de hacer algo, ¿revisa usted la situación y piensa qué cosas han salido bien o han podido salir mal?

No, no pienso en el resultado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, reviso la situación	-1

- Después de tomar una decisión, ¿piensa a veces en si se ha equivocado?

No, me contento con lo que he decidido	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, a veces me arrepiento de la decisión que he tomado	-1

- Cuando no se ha portado bien con alguien, ¿se siente a veces culpable?

No, no me importa	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, me avergüenzo	-1

- Si, durante una discusión, se da cuenta de que está equivocado, ¿es capaz de admitirlo, al menos para usted mismo?

No, no admito que estoy equivocado	1
N.A. <input type="checkbox"/> Respuesta inclasificable <input type="checkbox"/>	0
Sí, lo admito	-1

Figura 33. Sub-escala autoconciencia del LARS.

4.5. Análisis de datos sociodemográficos y neuropsicológicos

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, contrastando los resultados entre Grupo EA y Grupo CN. Para la comparación de variables categóricas se utilizó un chi-cuadrado y para variables continuas la prueba t-test para muestras independientes a dos colas. El tamaño del efecto se calculó utilizando el estadístico d de Cohen. Valores de 0.2 indican un efecto pequeño, 0.5 un efecto medio y 0.8 o más un gran efecto (Cohen, 1988). Para evaluar la relación entre los puntajes obtenidos en los test neuropsicológicos, se realizó un análisis de correlación de Pearson. El nivel de α fue fijado a 0.05 para todos los test.

4.6. Adquisición de neuroimágenes

Las imágenes cerebrales fueron adquiridas con escáner de 1.5 tesla, Philips Intera Nova Dual con sistema de gradiente de 45mT/m y un Siemens Symphony Maestro Class con un sistema de gradiente de 20 mT/m.

4.7 Análisis de datos de neuroimágenes

Los datos de resonancia magnética se analizaron con el método de morfometría basada en voxel (VBM, sigla en inglés) (Fig. 34) utilizando el software FSL-VBM (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>) (Smith et al. 2004). Los pasos de análisis fueron los mismos que en Slachevsky et al. (2018; 2019). Primero, se realizó la segmentación de tejidos de las imágenes cerebrales con la herramienta de segmentación automática FMRIB (FAST, sigla en inglés) (Zhang, Brady & Smith, 2001). Los resultantes mapas de volúmenes de materia gris fueron alineados al espacio estándar del Instituto de Montreal (MNI152) vía un registro no-lineal usando FNIRT (Andersson, Jenkinson & Smith, 2007). Luego, se creó una plantilla combinando las imágenes del grupo EA y CN, re-registrando no-linealmente las imágenes de materia gris. Estas imágenes fueron moduladas (para corregir por expansiones o contracciones locales), dividiéndolas por la Jacobiana del campo de deformación. Finalmente, las imágenes moduladas fueron suavizadas con una kernel Gaussiana isotrópica con un sigma de 3mm (FWHM: 8 mm).

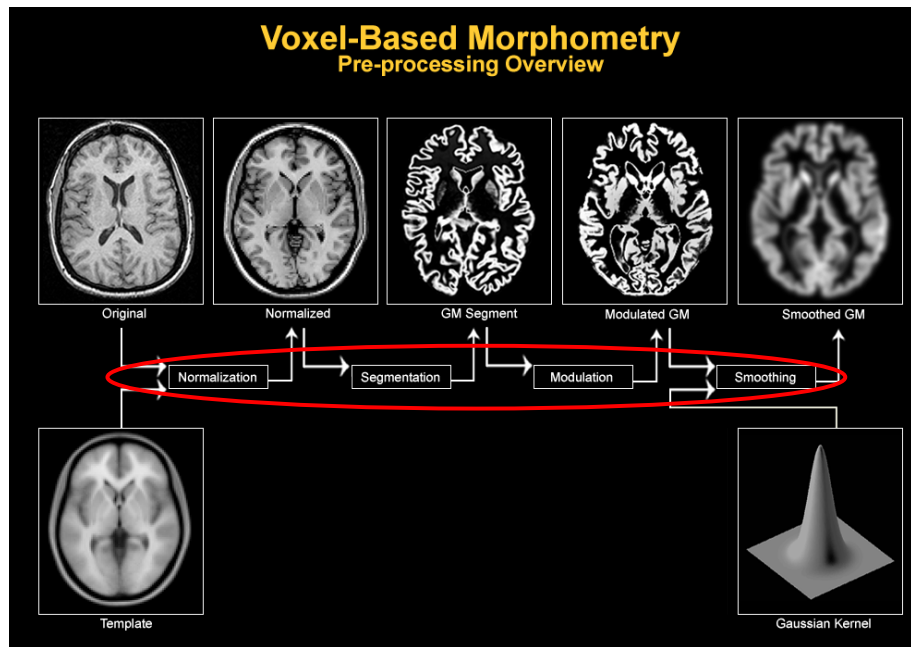


Figura 34. Proceso VBM.

Considerando que existe un cuerpo de evidencia que permite sustentar una hipótesis regional específica (Barrios et al., 2008; Keenan et al., 2011; Sánchez et al., 2012; Lou et al., 2016; Northoff, 2017), se creó una máscara formada por regiones de interés (ROI, sigla en inglés) que incluye regiones frontales y de la línea media del cerebro, usando el atlas estructural cortical y subcortical de Harvard-Oxford. Las siguientes regiones del atlas fueron incluidas en la máscara: Polo Frontal, Corteza Orbito-Frontal, Corteza Frontal Medial, Giro Frontal Medial, Giro Frontal Inferior (par triangularis y par opercularis), Polo Temporal, Giro Temporal Medial (anterior y posterior), Corteza Cingulada (anterior y posterior), Corteza Parietal Superior, Giro Angular, Precúneo, Amígdala e Ínsula.

El análisis estadístico fue realizado empleando un modelo lineal general basado en voxel (GLM) para indagar diferencias de intensidad en materia gris, mientras que se usó un testeo no-paramétrico basado en permutaciones (con 10000 permutaciones por contraste) para formar clusters con el método de Mejora de Clúster Libre de Umbral (TFCE, sigla en inglés) (Smith & Nichols, 2009). El nivel de α fue fijado a 0.05 y corregido por múltiples comparaciones vía Tasa de Falsos Descubrimientos (FDR, sigla en inglés). En el caso de resultados no-correctados, se usó un umbral de 100 voxel contiguos y el nivel de α fue fijado a 0.001.

Correlaciones entre atrofia de materia gris y el puntaje en la sub-escala autoconsciencia del LARS fueron ingresadas como covariables en la matriz de diseño del análisis VBM para pacientes EA combinados con participantes CN. Este procedimiento aumenta el poder estadístico para detectar relaciones cerebro-conducta (Irish, Piguet, Hodges & Hornberger 2014). Las regiones de atrofia significativa se superpusieron en el cerebro estándar MNI, con coordenadas máximas proporcionadas en el espacio MNI. Las áreas de pérdida significativa de materia gris se localizaron con referencia al atlas cortical y subcortical probabilístico de Harvard-Oxford. Para la potencia estadística, utilizamos un modelo estadístico de covariable-única con un contraste t, el cual proporciona un índice de asociación entre la atrofia cerebral y el rendimiento la sub-escala autoconsciencia del LARS.

5. RESULTADOS

5.1 Datos sociodemográficos y neuropsicológicos

Los resultados son presentados en la Tabla 1. Como se puede apreciar, ambos grupos están bien emparejados dado que no se diferencian estadísticamente en cuanto a la proporción hombre/mujer, edad ni años de escolaridad. Respecto a los test neuropsicológicos, se encontró que los sujetos EA tiene un rendimiento significativamente menor que el grupo control en áreas como el estado cognitivo general, funciones ejecutivas y memoria episódica, lo cual es consistente con lo que se espera al contrastar pacientes EA con sujetos control. Interesantemente, se observó que el grupo EA tuvo un rendimiento menor en cognición social, específicamente en mentalización y reconocimiento de emociones.

Tabla 1. Datos sociodemográficos y neuropsicológicos.

	EA	Control	t-test / χ^2	p	d'
N	19	19			
Mujer / Hombre	9/10	8/11	.106	.744	
Edad	72.53 (1.62)	71.89 (1.39)	.295	.769	
Escolaridad (años)	13.16 (1.00)	13.58 (0.77)	.333	.741	
ACE-R	69.11 (2.62)	87.58 (1.54)	-6.062	5.748e -7	1.98
MMSE	24.42 (.73)	28.58 (.33)	-5.146	9.607e -6	1.67
FAB	13.89 (.47)	15.79 (.44)	-2.931	.006	0.95
FCSRT	22.84 (2.24)	44.11 (1.09)	8.520	3.736e -10	2.76
FauxPas	10.41 (0.58)	13.28 (0.34)	4.232	1.525e -4	1.37
RecEmo	10.31 (0.60)	11.96 (1.25)	2.472	0.018	0.80

Nota. Para cada grupo se presenta el promedio y el error estándar entre paréntesis. El tamaño del efecto (*d* de Cohen) es presentado solo para los resultados con $p < 0.05$. EA, Enfermedad de Alzheimer; ACE-R, Examen Cognitivo Addenbrooke Revisado; MMSE, Examen Mini-Mental; FAB, Batería de Evaluación Frontal; FCSRT, Test de Recuerdo Selectivo con Claves y Libre; FauxPas, test de mentalización; RecEmo, test de reconocimiento de expresiones emocionales faciales.

5.2 Evaluación de autoconciencia

Los resultados son presentados en la Figura 35. El grupo control tuvo un puntaje medio en autoconciencia de -2.32 (ES = 0.53), mientras que en el grupo EA fue de 2.16 (ES = 0.38). Una prueba t para muestras independientes a dos colas mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Fig. 35A) ($t_{1,36} = -6.879$, $p = 4.729e -8$, d' de Cohen = 2.23). Un análisis de correlación de Pearson que incluye a sujetos control y EA reveló que el puntaje en autoconciencia se asoció significativamente con el estado cognitivo general (ACE-R: $r_{38} = -0.57$, $p = 2.204e -4$; MMSE: $r_{38} = -0.41$, $p = .011$), memoria episódica (FCSRT: $r_{38} = -0.67$, $p = 4.480e -6$) y mentalización (Faux Pas: $r_{38} = -0.346$, $p = .034$) (Fig. 35B).

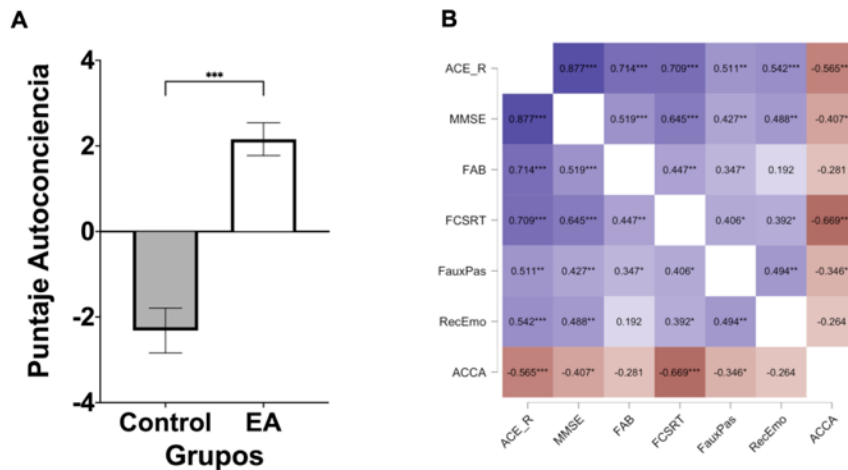


Fig. 35. Rendimiento en sub-escala Autoconciencia de la escala LARS. (A) Diferencias en el puntaje de autoconciencia entre el grupo control y EA. Puntajes positivos indican menor nivel de autoconciencia. Las barras de error representan el error estándar de la media. (B) Mapa de calor de correlaciones entre evaluaciones neuropsicológicas. ACE-R, Examen Cognitivo Addenbrooke Revisado; MMSE, Examen Mini-Mental; FAB, Batería de Evaluación Frontal; FCSRT, Test de Recuerdo Selectivo con Claves y Libre. FauxPas, test de mentalización; RecEmo, test de reconocimiento de expresiones emocionales faciales. * = $p < .05$, ** = $p < .01$; *** = $p < .001$.

5.3 VBM: análisis de comparación de grupos

Los resultados son presentados en la Tabla 2 y Figura 36. El grupo EA fue contrastado con el grupo CN para revelar patrones de atrofia cerebral sobre regiones de interés vinculadas con autoconsciencia. Se encontró que el grupo EA mostró una atrofia de materia gris estadísticamente significativa en la amígdala bilateral y una atrofia lateralizada a la derecha en el precúneo, giro cingulado posterior, polo frontal y giro frontal medial, así como una atrofia lateralizada a la izquierda en la corteza orbito-frontal (todos los valores-p corregidos con FDR a un $q < 0.05$). Interesantemente, estas regiones se les asocia comúnmente con procesos de toma de decisiones, procesamiento de estímulos emocionales, memoria episódica y procesos auto-referenciales (Rolls, 2004; Bachevalier & Loveland, 2005; Cavanna & Trimble 2006; Etkin, Egner & Kalisch, 2011).

Tabla 2. Resultados VBM muestran regiones con disminución significativa de materia gris para el contraste entre-grupos EA y Control.

Región	Hemisferio	Coordenadas MNI			Número de voxels
		x	y	z	
Amígdala	Derecho	28	0	-28	526
Amígdala	Izquierdo	-22	-8	-12	426
Precúneo / Giro Cingulado Posterior	Derecho	10	-52	32	346
Polo Frontal / Giro Frontal Medial	Derecho	30	36	22	328
Corteza Orbito-Frontal	Izquierdo	-32	18	-20	145

Todos los resultados corregidos por múltiples comparaciones (FDR) a un $q < 0.05$. Solo cluster con al menos 100 voxels contiguos fueron incluidos. MNI = Montreal Neurological Institute.

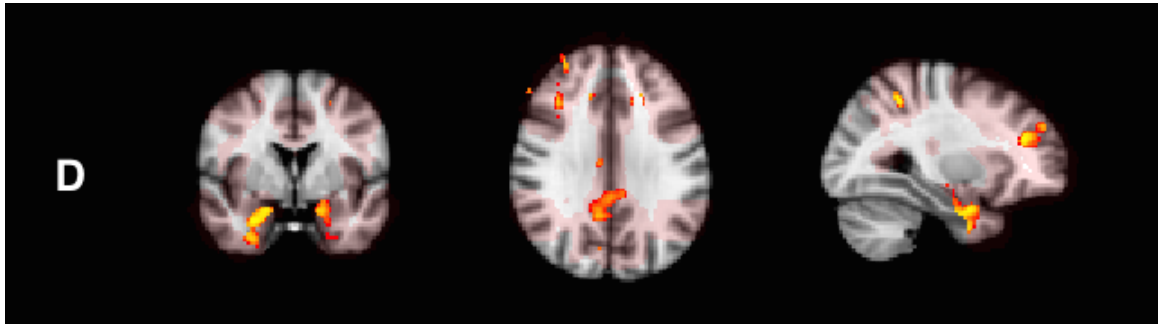


Figura 36. Análisis VBM muestra áreas cerebrales con disminución de la intensidad de materia gris en pacientes EA en comparación a grupo Control (Coordenadas MNI X = 30; Y = 0; Z = 30). Voxels coloreados (rojo-amarillo) muestran regiones que fueron significativas en el análisis con $p < 0.05$ corregido por múltiples comparaciones (FDR), con un umbral para los cluster de 100 voxels contiguos. Clúster están sobrepuestos en un cerebro estándar MNI (Montreal Neurological Institute). Las zonas color rosa muestran la máscara.

5.4 VBM: correlación con la sub-escala autoconciencia del LARS

Los resultados son presentados en la Tabla 3 y Figura 37. La sub-escala de autoconciencia del LARS fue ingresada como covariable en la matrix de diseño del análisis VBM. Para los pacientes EA combinados con los sujetos control, el puntaje de la sub-escala autoconciencia covarió con atrofia bilateral en el polo frontal y el giro frontal medial, junto con atrofia lateralizada a la izquierda en el giro temporal medial, polo temporal, amígdala, precúneo, giro cingulado posterior y corteza parietal superior, además de atrofia lateralizada a la derecha en la corteza orbito-frontal. Resulta interesante constatar que el puntaje en la sub-escala autoconciencia no solo se asoció con atrofia en las regiones cerebrales que ya habían sido detectadas previamente en el análisis anterior (comparación de grupos), sino que además se asoció con atrofia de regiones temporales las cuales han sido vinculadas previamente con el análisis multimodal de estímulos

socioemocionales y con procesos de mentalización (Moriguchi et al., 2006; Olson et al. 2007; Sánchez et al., 2012).

Tabla 3. Resultados VBM muestran correlación entre volumen cerebral y puntaje subescala Autoconsciencia del LARS.

Región	Hemisferio	Coordenadas MNI			Número de voxels
		x	y	z	
Polo Frontal	Izquierdo	-22	46	0	460
Precúneo	Izquierdo	-10	-66	26	427
Polo Frontal	Derecho	20	46	-2	345
Giro Frontal Medial	Derecho	32	38	24	257
Corteza Orbito-Frontal	Derecho	36	38	2	181
Giro Temporal Medial	Izquierdo	-46	-14	-14	170
Corteza Parietal Superior	Izquierdo	-28	-66	38	161
Giro Cingulado Posterior	Izquierdo	-22	-42	-4	133
Giro Frontal Medial	Izquierdo	-38	14	34	129
Polo Temporal	Izquierdo	-28	-2	-36	116
Amígdala	Izquierda	-22	-12	-16	102

Todos los resultados corregidos por múltiples comparaciones (FDR) a un $q < 0.05$. Solo cluster con al menos 100 voxels contiguos fueron incluidos. MNI = Montreal Neurological Institute.

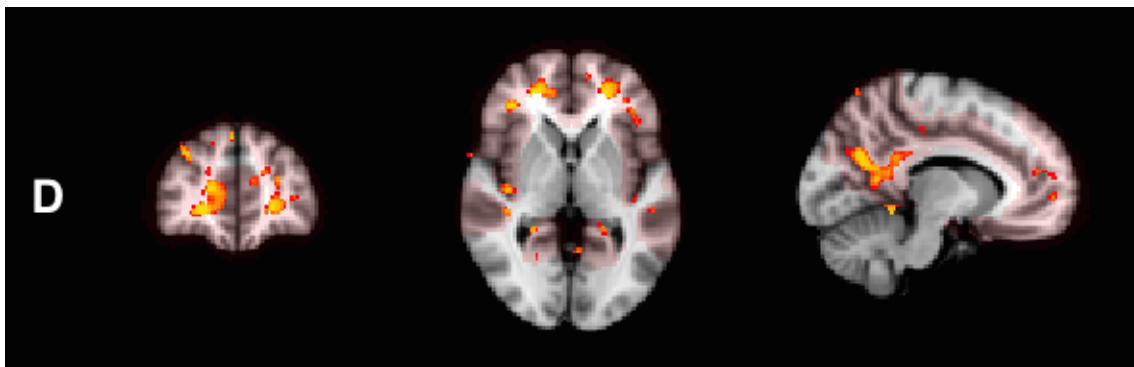


Fig. 37. Análisis VBM muestra áreas cerebrales en las que la intensidad de la materia gris correlaciona significativamente con el resultado de la sub-escala autoconsciencia del LARS (Coordenadas MNI X = -10; Y = 46; Z = 0). Voxels coloreados muestran regiones que fueron estadísticamente significativas en el análisis, con un umbral para los clúster de 100 voxels contiguos. Clúster están sobrepuestos en un cerebro estándar MNI (Montreal Neurological Institute). Las zonas color rosa muestran la máscara.

6. DISCUSIÓN

La presente tesis fue diseñada para examinar la relación entre el nivel de autoconsciencia y de atrofia cerebral en pacientes con Alzheimer. Los resultados muestran que a menor nivel de autoconsciencia, mayor es la atrofia de estructuras cerebrales de la línea media del cerebro tales como el polo frontal, giro prefrontal medial, corteza orbitofrontal, corteza cingulada posterior, corteza parietal superior y precúneo. Además, se encontró una relación con atrofia sobre regiones claves para la cognición social, como la amígdala, el giro temporal medial y el polo temporal. A continuación se discuten los principales hallazgos y sus implicaciones en más detalle.

6.1 Autoconsciencia, memoria episódica y procesos de mentalización

Un interesante hallazgo derivado de esta tesis fue la correlación obtenida entre los puntajes de la subescala 'autoconsciencia' del LARS con los puntajes del test de memoria episódica (FCSRT) y el test para evaluar mentalización (Faux Pas). Al respecto, diversos estudios han señalado un estrecho vínculo entre la autoconsciencia y la memoria episódica (Martinelli et al., 2012) así como una superposición de sus procesos con la cognición social (Tordjman et al., 2019).

Uno de los rasgos neuropsicológicos característicos de la EA, presente desde los primeros estadios de la enfermedad, se asocia con la dificultad para recuperar recuerdos sobre eventos vividos recientemente. Al respecto, Morris y Maisto (2005) señalan que la memoria episódica es un tipo de memoria explícita que permitiría almacenar recuerdos asociados con la experiencia personal respecto de eventos que transcurren en un momento y lugar específicos. Asimismo, Moskovitch et al. (2016) agregan que su función se ha asociado con un concepto más amplio desarrollado por Tulving (1988), la conciencia auto-noética, que consiste en un estado mental que permite generar y mantener un sentido subjetivo del tiempo y del Yo. Como resultado, se obtiene una conciencia con características episódicas capaz de situar al individuo como un *Self* o un Yo dentro de un marco temporal continuo. En este sentido, diversos estudios se han planteado encontrar una relación más específica entre la conciencia del Yo y la memoria episódica. Por ejemplo, los resultados de Martinelli et al. (2012) indican que las personas con EA presentan mayor dificultad para recuperar recuerdos auto-conceptuales ricamente detallados o de carácter episódico, a diferencia de adultos jóvenes o personas mayores sanas. Asimismo, un estudio reciente de El Haj & Antoine (2018) da cuenta de la dificultad de los pacientes con EA para recuperar información respecto a preguntas sobre el “qué”, “cuándo” y “dónde” de una experiencia, con un efecto negativo más pronunciado en la capacidad para recuperar información temporal. En este sentido, los investigadores asocian una alteración en la capacidad para recuperar

recuerdos episódicos de contexto, con la habilidad de estos pacientes para sostener un sentido cronológico del pasado y proyectarse mentalmente a través del tiempo (El Haj & Antoine 2018).

En esta misma línea, los hallazgos de Gil et al. (2001) indican una relación específica entre la EA y alteraciones en distintas dimensiones de la autoconsciencia, como la capacidad de hacer juicios morales, la memoria prospectiva (recuerdo de acciones que se han de ejecutar en el futuro) y la consciencia de la propia enfermedad (anosognosia). Sin embargo, las correlaciones obtenidas para dimensiones como la autoconsciencia de la identidad y la representación mental del cuerpo fueron menores. Más aún, se demostró que estas junto con la memoria prospectiva no correlacionan con el nivel de severidad de la enfermedad, lo que puede ser indicativo de un deterioro heterogéneo de la autoconsciencia. Lo anterior también podría sugerir que el deterioro de la memoria episódica se vincula con fallas en algunas dimensiones de la autoconsciencia más que en otras. El carácter heterogéneo de la autoconsciencia y su deterioro podría verse reflejado en los puntajes variables de LARS obtenidos por los pacientes con EA del presente estudio. Lo anterior considera además que el nivel cognitivo entre los pacientes del grupo con EA era similar al momento de la aplicación del LARS. No obstante, estos pacientes obtuvieron puntuaciones bajas para la subescala del LARS, siendo -1 el valor

más alto obtenido en 3 de un total de 19 pacientes, donde -4 es la máxima puntuación para autoconsciencia.

Por otra parte, respecto a la correlación obtenida entre autoconsciencia y mentalización, existen diversos estudios que establecen una relación en la misma línea. Por ejemplo, un estudio de Zegarra y Chino (2017) muestra que la teoría de la mente, piedra angular de la cognición social, se asocia con el contenido de una “existencia”, definida como el conocimiento metacognitivo por medio del cual una persona sabe que sus pensamientos y estados mentales existen y son diferentes de los actos externos. Asimismo, Iacoboni y Dapretto (2006), reportan hallazgos sobre la relación entre autoconsciencia y el sistema de neuronas espejo caracterizado por la emulación de la conducta de un otro. Al respecto, se ha observado una activación de este sistema en los casos en que se mira la foto estática de uno mismo, también en pares de observadores-actores comprometidos en una actividad similar (ej. cuando un bailarín observa en otro bailarín la ejecución de movimientos de baile que le son familiares) o cuando se observa la conducta de otros seres humanos en vez de la de otros animales como monos o perros. Otro punto interesante de destacar acerca de la relación entre autoconsciencia y mentalización, es que la EA es una condición patológica en la que algunas funciones cognitivas como cognición social y memoria semántica, se encuentran mejor preservadas a diferencia de otras demencias como las fronto-temporales (Arroyo-Anlló et al., 2017). Lo anterior, al menos hasta etapas

más severas de la enfermedad donde la patología amiloide afecta otras regiones cerebrales menos expuestas en los primeros estadios (Inestrosa, 2007).

6.2 Atrofia de regiones cerebrales asociadas a la autoconsciencia en pacientes con Alzheimer

Al comparar el volumen de regiones cerebrales comúnmente asociadas con autoconsciencia en pacientes con Alzheimer y sujetos control, se observó atrofia sobre un gran clúster que involucra la amígdala bilateral, además de un foco sobre regiones posteriores (precúneo y giro cingulado posterior) y áreas prefrontales (polo frontal, giro frontal medial y corteza orbitofrontal).

En relación con el vínculo entre autoconsciencia y amígdala, un estudio conducido por Yoshimura et al. (2009) reveló que el procesamiento autorreferencial de rasgos positivos y negativos involucra la actividad de la amígdala izquierda y derecha, respectivamente. Asimismo, reportan que en comparación a la amígdala derecha, el volumen de la amígdala izquierda se reduce de manera significativa durante la EA (Yoshimura et al., 2009). Al respecto, Kalenzaga & Clarys (2013) sugieren que el mayor compromiso del hemisferio izquierdo durante la EA podría influir en el mayor deterioro de la amígdala izquierda, dificultando el acceso de estos pacientes a emociones positivas sobre sí mismos. Por otra parte, Pini et al. (2016) señalan que durante la progresión de la EA la intensidad de la atrofia de la amígdala y el hipocampo

es similar, debido posiblemente a la alta conectividad y cercanía que existe entre ambas estructuras. En este sentido, el papel de la amígdala en los procesos de aprendizaje y memoria ha sido ampliamente reportado (Almaguer & Bergado, 2002).

En cuanto a la atrofia del precúneo y su rol en la autoconsciencia, la evidencia señala un rol crítico de esta estructura tanto en los procesos autorreferenciales como en otros vinculados con la EA. Su actividad se ha observado durante tareas asociadas con imaginería mental, empatía y recuperación de recuerdos episódicos con el fin de cambiar la perspectiva de tercera a primera persona, procesos especialmente vinculados al componente intencional del Yo (Cavanna & Trimble, 2006). Diversos autores han postulado que el precúneo es una de las regiones más afectadas durante la EA (Utveski et al., 2014; Grieder et al., 2018; Agosta et al., 2012). Al respecto, hallazgos recientes observaron acumulación temprana de placas amiloide tanto en el precúneo como en la corteza cingulada posterior, antes de encontrar incluso atrofia hipocampal (Buckner et al., 2005; Palmqvist et al., 2017).

Respecto al giro cingulado posterior, se ha reportado un estrecho vínculo entre su actividad con el precúneo durante la autoconsciencia y en estados de reposo (Keenan et al., 2011; Raichle, 2015; Yoshimura et al., 2009). Según Jacobs, Van Boxtel, Jolles, Verhey & Uylings (2012) el giro cingulado posterior

conecta bilateralmente con el precúneo y sus fibras se extienden caudalmente a estructuras críticas para la memoria como el giro parahipocampal y el presubículo. Se ha señalado también que el giro cingulado posterior es una de las regiones más vulnerables al depósito amiloide (Vergara & Behrens, 2013). Al respecto, hallazgos indican que la alta complejidad de su señal nodal, es menor en personas con predisposición a desarrollar EA (Jones et al., 2011; Agosta et al., 2012). Una hipótesis en esta línea sugiere que fallas a nivel molecular y estructural en el precúneo y la corteza cingulada posterior podrían predisponer a la patología amiloide (Buckner et al., 2005).

Acerca de la relación entre la autoconsciencia y el polo frontal, diversos estudios han reportado hallazgos respecto a la participación de esta región durante la producción y modulación de los procesos autorreferenciales. Por ejemplo, Tsujimoto, Genovesio y Wise (2011) señalan que el polo frontal es responsable de los estados mentales asociados a la relación de uno mismo con otros, de la introspección, del registro de actividades realizadas y no realizadas y de la distinción entre la experiencia de eventos reales e imaginados. A lo anterior, Buriticá y Pimienta (2007) agregan la coordinación del pensamiento independiente de los estímulos, así como orientado por estos para la consecución de metas, habilidad especialmente útil en situaciones en que los modelos de respuestas no producen resultados óptimos.

En cuanto al giro frontal medial, Euston, Gruber y McNaughton (2012) plantean que su principal función es aprender las asociaciones entre un contexto, lugar, evento y las correspondientes respuestas adaptativas, desde una perspectiva emocional. Asimismo, Alexander y Brown (2011) señalan que su actividad estaría asociada con la capacidad para aprender y predecir los resultados probables de las acciones, evaluando los resultados actuales respecto de las propias acciones. Northoff (2017) por otra parte, sugiere que la corteza prefrontal ventromedial permite asociar las características perdurables y estables de la identidad con su constitución de valor. Algunos estudios han encontrado anomalías conectivas dentro del giro prefrontal medial ya desde los primeros estadios de la EA. Al respecto, Jones et al. (2011) observaron que las regiones prefrontales se potencian compensatoriamente frente al mayor deterioro inicial de las regiones posteriores durante la EA. Sin embargo, sugieren que dicha potenciación es difusa e ineficiente (Jones et al., 2011).

Respecto al rol de la corteza orbitofrontal en la autoconsciencia, hallazgos previos indican una participación de esta región durante actividades de autoconsciencia verbal, emocional o relacionadas con recompensa (Frewen et al., 2020). La corteza orbitofrontal ha sido asociada especialmente con un circuito del valor y la recompensa. Al respecto, Rolls (2004) señala que esta región se activa durante el tacto placentero o doloroso, con olores y sabores y durante el refuerzo abstracto como el ganar o perder dinero. Pessoa (2008) por otra parte,

plantea que la conectividad de la corteza orbitofrontal con otras regiones de la corteza prefrontal y subcorticales, le permite codificar asociaciones entre estímulos sensoriales externos y estados internos, relacionados con eventos emocionalmente relevantes para el individuo. En efecto, se ha observado que un daño en esta región impide el aprendizaje reverso de las asociaciones entre estímulo y refuerzo y la corrección de respuestas conductuales inapropiadas en relación al castigo y la recompensa, razón por la cual su actividad suele ser asociada con procesos emocionales (Rolls, 2004; Qi et al., 2017). Por otra parte, anomalías conductuales relacionadas con dichos procesos suelen estar presentes en los pacientes con EA, en quienes además se ha reportado una pérdida de aproximadamente el 10% de la materia gris orbitaria en estadios incipientes de la enfermedad (Pini et al., 2016).

En su conjunto, los hallazgos de la presente tesis muestran que las regiones cerebrales vinculadas a la autoconsciencia en los pacientes EA son en su mayoría, según estudios previos, regiones que se deterioran antes que las regiones hipocampales, lo cual establece un interesante vínculo entre autoconsciencia y memoria episódica en pacientes EA. Junto a lo anterior, se pudo constatar que el deterioro de la autoconsciencia en pacientes EA se acompaña de atrofia sobre regiones cerebrales asociadas al procesamiento emocional, lo cual hace pensar en un deterioro temprano de la autoconsciencia afectiva en estos pacientes.

6.3 Asociación entre el rendimiento en la sub-escala 'autoconciencia' del LARS y atrofia de regiones cerebrales asociadas a la autoconsciencia

Al relacionar el puntaje obtenido por todos los participantes en la sub-escala 'autoconciencia' del LARS con el volumen de regiones cerebrales comúnmente asociadas con autoconsciencia, se encontró que a menor rendimiento en la escala de autoconciencia, mayor era la atrofia sobre las regiones pre-frontales y posteriores detectadas durante la comparación entre grupos, pero además se observó deterioro sobre regiones temporales como el polo temporal y el giro temporal medial, junto con atrofia sobre un cluster ubicado en la corteza parietal superior.

En relación con el vínculo entre la autoconsciencia y el polo temporal, hallazgos recientes indican mayor activación de esta región durante tareas de reconocimiento y descripción de emociones propias (Moriguchi et al., 2006). Lo anterior se asoció al rol del polo temporal en la codificación de recuerdos y contextos, así como en la recuperación de recuerdos emocionales (Moriguchi et al., 2006). Por otra parte, la función de esta región ha sido más ampliamente definida dentro de procesos asociados con cognición social y mentalización. Al respecto, Tirapu et al. (2007) indican que los polos temporales permiten el acceso al conocimiento social durante el argumento de una historia con el fin de otorgar

un significado semántico y emocional. Se han señalado otros roles para el polo temporal como la discriminación de rostros y escenas, de nombres familiares y famosos, así como su participación durante tareas en condiciones que evocan tristeza (Moriguchi et al., 2006). También se ha sugerido que el polo temporal constituye un importante componente neural de la mentalización debido al rol que juega en el procesamiento de experiencias personales para la comprensión de los estados mentales ajenos (Tirapu et al., 2007; Moriguchi et al., 2006). Por otra parte, se ha postulado que el polo temporal participa en la integración de inputs complejos con las respuestas emocionales viscerales (Olson, Plotzker & Ezzyat, 2007). Blaizot et al. (2010) señalan que lesiones en el polo temporal producen alteraciones de la memoria declarativa tanto retrógrada como anterógrada y en especial de su modalidad semántica. Lo anterior concuerda con alteraciones de la memoria declarativa observadas en pacientes con EA, así como con una disminución del metabolismo de la glucosa en el polo temporal.

En cuanto a la atrofia del giro temporal medial, la evidencia señala que su actividad es crítica para el adecuado funcionamiento de la autoconsciencia. Esta estructura se vincula con la formación hipocampal (giro dentado, hipocampo y complejo subicular) y cortezas extra-hipocampales (entorrinal, perirrinal y parahipocampal), las cuales participan en numerosos procesos relacionados con memoria declarativa (Spada et al., 2006). De acuerdo a lo señalado por Squire, Stark y Clark (2004) el giro temporal medial cumple dos funciones esenciales en

relación a la memoria a largo plazo: i) permite codificar y almacenar los recuerdos; ii) por medio de un proceso independiente al anterior, los consolida. En otra línea conceptual, Eichenbaum, Yonelinas y Ranganath (2007) indican que el giro temporal medial interviene en dos procesos asociados con memoria de reconocimiento: la “recolección” de estímulos almacenados en la memoria y el sentido de “familiaridad” frente a los estímulos presentados. Al respecto, sus hallazgos muestran una correlación entre la actividad del hipocampo y parahipocampo y la condición de recolección y entre la corteza perirrinal y la condición de familiaridad. Sin embargo, Squire, Witxed y Clark (2007) plantean que estas estructuras se encuentran implicadas en ambos tipos de señales (recolección y familiaridad), lo que sugiere un trabajo más bien cooperativo y complementario entre las mismas. Según Pini et al. (2016) el giro temporal medial es una de las regiones más afectadas durante la EA con una pérdida de materia gris de aproximadamente un 20% a 30% en sus estadios incipientes. Asimismo, los hallazgos de Berron, Van Westen, Ossenkoppele, Strandberg & Hansson (2020) señalan que sujetos con patología amiloide y deterioro cognitivo leve presentan conectividad funcional disminuida entre el lóbulo temporal medial y regiones anteromediales como el giro prefrontal medial, así como regiones posteromediales como la corteza cingulada posterior. Al respecto, diversos estudios han postulado que el giro cingulado posterior y la corteza prefrontal medial son regiones críticas para los procesos autoconscientes (Keenan et al,

2011 ; Lou et al., 2016; Sánchez et al., 2012) coincidiendo en ello también con los hallazgos de la presente tesis.

Acerca de la relación entre la autoconsciencia y la corteza parietal superior, Frewen et al. (2020) dan cuenta de evidencia sobre la mayor activación de esta región durante procesamiento autorreferencial no verbal exteroceptivo (asociado con tareas perceptivas como oír o sentir los propios latidos cardíacos, respiración, etc.). Asimismo, Jacobs et al. (2012) indican que otra de sus funciones es la guía visual de los movimientos de manos, dedos, extremidades, cabeza y ojos. Por otra parte, Koenings, Barbey, Postle & Grafman (2009) sugieren que la corteza parietal superior es crítica para la manipulación y modificación de información durante tareas de memoria de trabajo. Según Jacobs et al. (2012), estudios recientes han demostrado una correlación entre el mayor riesgo de demencia y el menor volumen de materia gris en el lóbulo parietal superior. Sin embargo, un estudio realizado por McDonald et al. (2009) indica que durante la EA la atrofia de esta región es posterior a la atrofia de regiones mediales de la corteza parietal, como el precúneo y la corteza cingulada posterior.

En su conjunto, estos resultados muestran que la sub-escala 'autoconsciencia' del LARS es sensible a la atrofia de regiones cerebrales vinculadas con la autoconsciencia. Además, se han podido constatar interesantes links entre estas estructuras cerebrales y otros procesos relevantes en la EA como la memoria declarativa y procesos de mentalización. Lo anterior

se sustenta en parte por las correlaciones obtenidas en la presente tesis entre el puntaje de la subescala 'autoconsciencia' del LARS con el puntaje en la prueba para medir mentalización (Faux Pas) y para medir memoria episódicas (FSCRT).

6.4 Regiones cerebrales atrofiadas asociadas a la autoconsciencia en pacientes con Alzheimer y su potencial relación con la red neuronal por defecto

Durante la revisión bibliográfica emergió un dato interesante, a saber, el aparente solapamiento entre las regiones cerebrales que se reportan como asociadas al correlato neuronal de la autoconsciencia y las vinculadas con la denominada Red Neural por Defecto (RND) (Default Mode Network en inglés). Esto derivó en la formulación de varias reflexiones durante el trabajo de tesis, entre ellas, si acaso las áreas cerebrales que sustenta la autoconsciencia y las vinculadas con la RND conforman sistemas independientes, son el mismo sistema o bien si acaso son sistemas autónomos pero funcionalmente relacionados.

La RND está conformada por un grupo de regiones de asociación, entre las que se encuentran la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada (anterior y posterior) y el precúneo. Se ha reportado que estas regiones se encuentran más activas cuando las personas se encuentran en actividades cognitivas

introspectivas, como divagaciones mentales o en reflexiones autorreferenciales (Lou et al., 2016; Raichle, 2015; Northoff, 2017; Vergara & Behrens, 2013). Interesantemente, se ha reportado que problemas de conectividad funcional de la RND pueden anticipar la manifestación de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, se ha señalado que la conectividad funcional de regiones posteriores de la RND, como el precúneo y el giro cingulado posterior, se encuentra afectada en sujetos que posteriormente desarrollarán EA o con alto riesgo de EA (Agosta et al., 2012; Grieder et al., 2018). Esta falla en la conectividad funcional de las regiones posteriores ocurriría antes de la manifestación de la patología amiloide en las mismas (Mevel et al., 2011; Jones et al., 2011; Palmqvist et al., 2017). Producto de esta afectación, se ha reportado que las regiones anteriores de la RND, como la corteza prefrontal medial y el giro cingulado anterior, aumentan su actividad para compensar los problemas de conectividad de zonas posteriores de la red (Jones et al., 2011; Henson et al., 2016; Agosta et al., 2012). En una especie de 'efecto dominó', dada la falla de conectividad de zonas posteriores de la RND, otras estructuras cerebrales conectadas con estas zonas, como el hipocampo y regiones extrahipocampales, también se atrofian (Buckner et al., 2005; Palmqvist et al., 2017). Finalmente, resulta relevante destacar que el precúneo es la región más activa de la RND (consume ~35% más de glucosa que otras regiones) y es la primera en presentar alteraciones en la conectividad funcional y acumulación b-amiloide en pacientes que evolucionan a EA (Cavanna y Trimble, 2006; Utevsky et al., 2014).

Estos hallazgos han contribuido a desarrollar una perspectiva diferente y más amplia sobre la EA, así como nuevos métodos tanto para su detección temprana y tratamiento. Sin embargo, aún no se ha realizado un análisis acabado respecto a la relación entre los defectos de conectividad de la RND en pacientes con EA y los problemas en procesos autoconscientes. En principio, resulta interesante constatar que la dinámica oscilatoria de la RND se asocia más con actividad de baja frecuencia (Jing et al., 2021; Zhang et al., 2016; Vyazovskiy et al., 2011; Lüthi, 2013), lo cual favorecería la continuidad temporal de procesos introspectivos (Lou et al., 2016; Raichle, 2015), mientras que la dinámica oscilatoria de la autoconsciencia se vincularía más con el acoplamiento transitorio entre frecuencias bajas y altas (Northoff, 2017; Crick & Koch, 2005; Narikiyo et al., 2020; Vyazovskiy et al., 2011; Lou et al., 2016), lo cual permitiría integrar piezas de información (altas frecuencias) a través del tiempo (bajas frecuencias) de forma coherente, favoreciendo así la formación de representaciones semánticas complejas que contribuyen a modelar la identidad (Northoff, 2017). Dado lo anterior, se podría conjeturar que la RND y el correlato neuronal de la autoconsciencia son sistemas autónomos pero funcionalmente relacionados, de tal manera que si uno falla pudiera perjudicar el funcionamiento del otro. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, el fallo en la conectividad funcional de la RND podría traer como consecuencia un problema para integrar piezas de información en el tiempo, lo que afectaría los procesos autorreferenciales

característicos de la autoconsciencia en pacientes EA. Futuras investigaciones deberían conducirse en esta línea para testear esta hipótesis.

6.5 Limitaciones y propuestas para futuras investigaciones

En el presente trabajo de tesis se reconocen algunos aspectos que podrían ser mejorados en futuras investigaciones. A continuación se detallan cada uno de ellos.

Tamaño de la muestra. Aun cuando el tamaño muestral del estudio (N = 38) fue suficiente para conducir los análisis estadísticos, se recomienda duplicar y en el mejor de los casos triplicar la muestra. De este modo, se podrían contrastar los hallazgos de esta tesis, los cuales por ahora resultan ser promisorios pero en ningún caso definitivos.

Evaluación de la autoconsciencia. La medida aplicada para evaluar autoconsciencia en la presente tesis corresponde a una sub-escala que forma parte de un cuestionario que evalúa apatía en pacientes con demencia. Por lo tanto, se sugiere realizar nuevos estudios que comparen los resultados obtenidos con esta sub-escala del LARS con test completos dedicados exclusivamente a medir autoconsciencia. Si los resultados de estas nuevas medidas correlacionaran positiva y significativamente con la sub-escala 'autoconsciencia'

del LARS, esto podría significar que la sub-escala podría ser usada como un test rápido de 'autoconsciencia' en pacientes con EA.

Nuevos análisis estructurales. Junto a los análisis de volumetría de materia gris realizada en la presente tesis, se propone que futuras investigaciones podrían analizar además la integridad de la materia blanca y tractografía, lo cual permitiría tener una mirada respecto a la conectividad de las regiones cerebrales atrofiadas vinculadas a la autoconsciencia en pacientes EA.

7. CONCLUSION

Actualmente, no existen suficientes estudios de neuroimagen que aborden en profundidad la atrofia de regiones cerebrales vinculadas con la autoconsciencia en pacientes con Alzheimer. Ante este vacío de conocimiento, la presente tesis se propuso indagar el deterioro de estas regiones cerebrales en pacientes con EA en comparación con adultos mayores sanos. Los hallazgos de esta tesis nos permiten concluir que:

- i. Existen una interesante asociación entre autoconsciencia, memoria episódica y procesos de mentalización, lo cual podría ser considerado al momento de planificar y analizar las evaluaciones neuropsicológicas en pacientes con EA.
- ii. Los pacientes con EA exhiben mayor deterioro de regiones cerebrales vinculadas a la autoconsciencia que adultos mayores sanos. Específicamente, del precúneo, la amígdala y regiones prefrontales mediales. Estos hallazgos podrían servir para la formulación de nuevos estudios sobre autoconsciencia en pacientes con EA, enfocados en la conectividad funcional o estructural entre estas regiones y otras fundamentales para la memoria, como el complejo hipocampal y extrahipocampal. Por otra parte, a raíz de que se ha podido distinguir un

solapamiento entre las regiones responsables de los procesos autoconscientes con las que forman parte de la red neuronal por defecto, se podrían diseñar estudios que aborden la relación entre esta red y los procesos autoconscientes en personas con Alzheimer.

- iii. El puntaje obtenido en la sub-escala 'autoconsciencia' del LARS correlaciona con atrofia en regiones cerebrales relacionadas con autoconsciencia. Esto indica que la sub-escala 'autoconsciencia' del LARS podría ser usada para evaluar el nivel de autoconsciencia en personas con EA, a pesar de su extensión y enfoque en el contexto de la apatía. Asimismo, su vínculo con la atrofia de regiones típicamente asociadas con procesos emocionales como la amígdala, el polo temporal y la corteza orbito-frontal, sugiere que la sub-escala del LARS midió una autoconsciencia de tipo afectiva en estos pacientes. No obstante, se requieren mayores estudios para evaluar el efecto de la medición de esta sub-escala en pacientes con otros tipos de demencias como las fronto-temporales, vasculares, entre otras. En efecto, los resultados del presente estudio sugieren que la sub-escala 'autoconsciencia' del LARS puede constituir una herramienta de interés para el ámbito clínico de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acarín, N., Malagelada, A. (2017). Alzheimer, envejecimiento y demencia. Madrid, RBA libros. 190p.
2. Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G., Filippia, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, 33: 1564–1578.
3. Acosta G. I. & Sosa, A. L. (2016). Epidemiología de las demencias. *Archivos de Neurociencia*, 21, 1-6.
4. Aguilar, L., Martínez, A. & Sosa, A. (2016). Diagnóstico diferencial de las demencias. *Archivos de Neurociencia*, 21: 26-38.
5. Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature Neuroscience*, 14(10): 1338–1344.
6. Almaguer, W. & Bergado, J. A. (2002). Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en proceso de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria. *Revista de Neurología*, 35: 580-6.
7. Alonso, M. & Yescas, P. (2016). Genética de las demencias. *Archivos de Neurociencia*, 21: 66-71.
8. Alzheimer Disease International (2015). Informe mundial sobre el Alzheimer. Londres: Alzheimer Disease International. [en línea]<<https://www.alzint.org/u/worldalzheimerrreport2015-summary-spanish.pdf>> [consultado: 01 octubre 2021].
9. Andersson, J., Jenkinson, M. & Smith, S. (2007). Non-linear registration Aka Spatial normalization, FMRIB Technial Report TR07JA2. [en línea]

<<https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja2/tr07ja2.pdf>>
[consultado: 01 octubre 2021].

10. Araujo, H., Kaplan, J., Damasio, H. & Damasio, A. (2015). Neural correlates of different self domains. *Brain and Behavior*, 5(12), doi: 10.1002/brb3.409
11. Araya, S. (2002). *Las Representaciones Sociales: Ejes teóricos para su Discusión*. Cuaderno de Ciencias Sociales 127. FLACSO. [en línea] <<http://www.flacso.or.cr/index.php/component/flippingbook/book/16?page=5&Itemid=589>> [Consulta: mayo 2021]
12. Ardizzone, B. (2016). *Diabetes y Alzheimer*. Tesis de grado. Madrid, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia. [en línea] <<http://147.96.70.122/web/tfg/tfg/memoria/beatriz%20ardizzone%20jimenez.pdf>> [Consulta: 02 octubre 2021]
13. Arroyo-Anlló, E. M., Bouston, A. T. Fargeau, M. N., Baz, B. O., Gil, R. (2017). Self-consciousness deficits in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4): 1437-1443.
14. Bachevalier, J., & Loveland, K. A. (2006). The orbitofrontal–amygdala circuit and self-regulation of social–emotional behavior in autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1), 97–117.
15. Ballesteros, S. (2009). Memoria implícita en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque desde la neurociencia cognitiva. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 44(5): 235–237.
16. Bao, Z., Howidi, B., Burhan, A. & Frewen, P. (2021). Self-Referential Processing Effects of Non-invasive Brain Stimulation: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 15(671020). doi: 10.3389/fnins.2021.671020

17. Barrios, V., Kwan, V. S., Ganis, G., Gorman, J., Romanowski, J., & Keenan J. P. (2008). Elucidating the neural correlates of egoistic and moralistic self-enhancement. *Conscious and Cognition*, 17(2): 451–456.
18. Berron, D., Van Westen, D., Ossenkopppele, R., Strandberg, O., & Hansson, O. (2020). Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain*, 143(4):1233-1248.
19. Beltrán, J., Moreno, N., Polo, J., Zapata, M. & Acosta, M. (2012). Memoria autobiográfica: un sistema funcionalmente definido. *International Journal of Psychological Research*, 5(2): 108-123.
20. Blaizot, X., Mansilla, F., Insausti, A. M., Constans, J. M., Salinas-Alamán, A., Pró-Sistiaga, P., Mohedano-Moriano, A. & Insausti, R. (2010). The Human Parahippocampal Region: I. Temporal Pole Cytoarchitectonic and MRI Correlation. *Cerebral Cortex*, 20(9): 2198–2212.
21. Brown, C., Hakun, J., Zhu, Z., Johnson, N., & Gold, B. (2015). White matter microstructure contributes to age-related declines in task-induced deactivation of the default mode network. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(194): 1-10.
22. Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Scheline, Y. I. Klunk, W. E., Mathis, C. A., Morris, J. C. & Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(34): 7709-7717.
23. Buriticá, E. & Pimienta, H. (2007). Corteza frontopolar humana: área 10. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 39(1): 127-142.
24. Cabras, E. (2012). *Plasticidad Cognitiva y Deterioro Cognitivo*. Tesis doctoral. Madrid, Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Psicología. 354p.

25. Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3): 564–583.
26. Chen, Y, Xiong, M. & Zhang, S. (2015). Illuminating Parkinson's therapy with optogenetics. *Nature Biotechnology*, 33(2): 149-50.
27. Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2ª Edición. Nueva York, LEA. 567p.
28. Correa, J. (2015) El cuidado para los responsables principales de las personas mayores con demencia. En: GUAJARDO, G., TIJOUX M., E. y ABUSLEME M., T. (Eds.) *La construcción social de las demencias en las personas mayores de la Región Metropolitana, Chile*. Santiago de Chile: SENAMA, FLACSO Chile, instituto Chileno de terapia Familiar. pp. 130-188.
29. Crick, F. C., & Koch, C. (2005). What is the function of the claustrum? *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences*, 360(1458): 1271–1279.
30. Custodio, N. & Slachevsky, A. (2015). Antecedentes epidemiológicos de las demencias en las personas mayores en Chile y América Latina. En: GUAJARDO, G., TIJOUX M., E. y ABUSLEME M., T. (Eds.) *La construcción social de las demencias en las personas mayores de la Región Metropolitana, Chile*. Santiago de Chile: SENAMA, FLACSO Chile, instituto Chileno de terapia Familiar. pp. 35-62.
31. Donoso, A. (2003). Alzheimer Disease. *Revista chilena de neuropsiquiatría*, 41(2): 13-22.
32. Dresler, M., Wehrle, R., Spoormaker, V., Steiger, A., Holsboer, F., Czisch, M., & Hobson, J. (2015). Neural correlates of insight in dreaming and psychosis. *Sleep Medicine Reviews*, 20: 92–99.

33. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the criteria. *Lancet*, 6: 734-46.
34. Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1): 123–152.
35. El Haj, M. & Antoine, P. (2018). Context Memory in Alzheimer's Disease: The "Who, Where, and When". *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33: 158–167.
36. Espinoza, C., Vallejo, J., Albarrasín, a., Dávalos, A., Muñoz, Z., Jumbo, J., Paneluisa, J., Guevara, X., Vargas, W. (2020). Metformina: más allá de la diabetes mellitus. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 39(4), 422-429.
37. Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2): 85–93.
38. Eustache, M., Laisney, M., Juskenaitė, A, Letortu, Platel, H., Eustache, F., Desgranges, B. (2013). Sense of identity in advanced Alzheimer's dementia: A cognitive dissociation between sameness and selfhood?. *Consciousness and Cognition*, 22: 1456–1467.
39. Euston, D., Gruber, A., & McNaughton, B. (2012). The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron*, 76(6): 1057–1070.
40. Fargeau, M., Jaafari, N. , Ragot, S., Houeto, J., Pluchon, C., Gil, R. (2010). Alzheimer's disease and impairment of the Self. *Consciousness and Cognition*, 19: 969–976.
41. Feeney, D. & Baron, J. (1986). Diaschisis. *Aha journals*, 17(5), 817-830. doi/pdf/10.1161/01.str.17.5.811

42. Frewen, P., Schroeter, M., Riva, G., Cipresso, P., Fairfield, B., Padulo, C... Northoff, G. (2020). Neuroimaging the consciousness of self: Review, and conceptual- methodological framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 112: 164–212.
43. Frith, U., & Happe, F. (1999). Theory of Mind and Self-Consciousness: What Is It Like to Be Autistic? *Mind and Language*, 14(1): 82–89.
44. Giffard, B., Laisney, M., Desgranges, B., & Eustache, F. (2015). An exploration of the semantic network in Alzheimer's disease: Influence of emotion and concreteness of concepts. *Cortex*, 69: 201–211.
45. Gil, R., Arroyo-Anlló, E., Ingrand, P., Gil, M., Neau, J., Ornon, C, Bonnaud, V. (2001). Self-consciousness and Alzheimer's disease. *Acta Neurológica Scandinávica*, 104: 296–300.
46. Golby, A., Silverberg, G., Race, E, Gabrieli, S., O`Shea, J., Knierim, K, Stebbins, G. & Gabrieli, J. (2005). Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*, 128: 773–787.
47. Grieder, M., Wang, D., Dierks, T., Wahlund, L. & Jann, K. (2018) Default Mode Network Complexity and Cognitive Decline in Mild Alzheimer's Disease. *Frontier in Neuroscience*, 12(770): 1-9.
48. Henson, R., Greve, A., Cooper, E., Gregori, M., Simons, J, Geerlings, L., Erzincliglu, S., Kapur, N. & Browne, G. (2016). The effects of hippocampal lesions on MRI measures of structural and functional connectivity. *Hippocampus*, 26: 1447–1463.
49. Holland D., Desikan R., Dale A. & McEvoy L. (2012). Rates of Decline in Alzheimer Disease Decrease with Age. *Plos one*, 7(8): 1-12.
50. Hómez, B. (2017). Posibles relaciones entre enfermedad de Alzheimer, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 15(1), 11-19.

51. Hsiao, Y., Chang, C. & Gean, P. (2018). Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *Journal of Biomedical Sciences*, 25(3): 1-18.
52. Iacoboni, M. & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 942–951.
53. Ientile, L., De Pasquale, R., Monacelli, F., Odetti, P., Traverso, N., Cammarata, S., Dijk, B. (2013). Survival rate in patients affected by dementia followed by memory clinics (UVA) in Italy. *Journal Alzheimer's Disease*, 36(2): 303-309.
54. Ikonomic, M. & DeKosky, S. (2014). Alzheimer Disease. En: LAMMERT, E. & ZEEB M. (Eds.) *Metabolism of human diseases, organ physiology and pathophysiology*. Nueva York, EE.UU, Springer. pp. 35-40.
55. Índice Global de Envejecimiento, AgeWatch 2015: Resumen ejecutivo. 2015. [En línea] <http://www.helpagela.org/silo/files/gawi-2015-en-profundidad.pdf> [consulta: 01 octubre 2021]
56. Inestrosa, N. C. (2007). *Las incomunicaciones del Alzheimer*. 4ª ed. Santiago, Chile. Proyecto Conycit; Pontificia Universidad Católica de Chile y Gobierno de Chile. 87p.
57. Instituto de Salud Pública Chile (2016). *Registro Sanitario de productos farmacéuticos*. Santiago, Chile.
58. Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2014). Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 35(4): 1422–1435.

59. Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ... Kokmen, E. (1998). Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 51(4): 993–999.
60. Jacobs, H. I. L., Van Boxtel, M. P. J., Jolles, J., Verhey, F. R. J., & Uylings, H. B. M. (2012). Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1): 297–309.
61. Jadri, R., Pins, D., Bubrovsky, M., Desprez, P., Pruvo, J. Steingling, M., Thomas, P. (2007). Self awareness and speech processing: An fMRI study. *NeuroImage* 35, 1645–1653.
62. Jing, W., Xia, Y., Li, M., Cui, Y., Chen, M., Xue, M., Guo, D., Biswal, B. & Yao, D. (2021). State-independent and state-dependent patterns in the rat default mode network. *NeuroImage*, 237(118148): 1-12.
63. Jones, D., Machulda, M., Vemuri, P., McDade, E., Zeng, G., Senjem, M., Gunter, J., Przybelski, S., Avula, R., Knopman, D., Boeve, B., Petersen, R., Jack, C. (2011). Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*, 77: 524–1531.
64. Kalenzaga, S., & Clarys, D. (2013). Self-referential processing in Alzheimer's disease: Two different ways of processing self-knowledge? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(5): 455–471.
65. Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T. (2001). *Principios de Neurociencia*. (Ed.) McGraw-Hill. Madrid, España.
66. Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., Fukui, K. (2005). Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59: 697–704.

67. Keenan J., Oh, H., Amati, F. (2011). An Overview of Self-Awareness and the Brain. Oxford Handbooks Online. [en línea] <<https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780195342161.001.0001/oxfordhb-9780195342161-e-020>> [consulta: 01 octubre 2021]
68. Koechlin, E. (2011). Frontal pole function: What is specifically human? *Trends in Cognitive Sciences* 15(6): 241.
69. Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., & Grafman, J. (2009). Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 29(47): 14980–14986.
70. Kwan, V., Barrios, V., Ganis, J., Lange, C., Kumar, M., Shepard, A. & Keenan, J. (2007). Assessing the neural correlates of self-enhancement bias: a transcranial magnetic stimulation study. *Experimental Brain Research*, 182: 379–385.
71. Lanfranco (2011). Alteraciones de la conectividad funcional de la Default-Mode network en la depresión mayor: una breve mirada a la actividad intrínseca del cerebro. *Trastornos del Ánimo*, 7(2): 138-147.
72. Lang J., Bradley, M., Cuthbert, B. (1997). International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings. Inst. Ment. Health (NIMH) Cent. Study Emot. Atten.
73. Larraín, A. (2015) Políticas públicas en demencias en Chile: entre la agenda sistémica y la agenda institucional. En: GUAJARDO, G., TIJOUX M., E. y ABUSLEME M., T. (Eds.) *La construcción social de las demencias en las personas mayores de la Región Metropolitana, Chile*. Santiago de Chile: SENAMA, FLACSO Chile, instituto Chileno de terapia Familiar. 63-77.
74. Larrazabal, A. (2018). Potencial terapéutico de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad de Alzheimer. *Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea - UPV/EHU, Portugal*.

75. Lee, D., Kang, D., Ha, N., Oh, C., Lee, U. & Kang, S. (2018). Effects of an Online Mind-Body Training Program on the Default Mode Network: An EEG Functional Connectivity Study. *Scientific Reports*, 8(1):1-8.
76. Longoria, M., Salinas, R. & Sosa, A. (2016). Clasificación y criterios diagnósticos actuales de las demencias. *Archivos de Neurociencia*, 21: 7-25.
77. Lopera F. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Perspectivas En Nutrición Humana*, 29-32. [en línea] <<https://revistas.udea.edu.co/index.php/nutricion/article/view/337155>> [consulta: 01 octubre 2021]
78. Lou, H., Changeaux, J., Rosenstand, A. (2016) Towards a cognitive neuroscience of self-awareness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83: 765–773.
79. Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., Morris, J. C. & Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 14504–14509.
80. Lüthi, A. (2013). Sleep Spindles. *The Neuroscientist*, 20(3): 243–256.
81. Martinelli, P., Anssens, A., Piolino, P. & Sperduti, M. (2012). The Influence of Normal Aging and Alzheimer's Disease in Autobiographical Memory Highly Related to the Self. *Neuropsychology*, 27(1): 69–78.
82. Masters, C., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C., Sperling, R. & Cummings, J. (2015) Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(15056), 1-18.
83. McDonald, C. R., McEvoy, L. K., Gharapetian, L., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Holland, D., Koyama, A., Brewer, J. B. & Dale, A., M. (2009).

Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*, 73(6): 457–465.

84. McGlynn, S. & Kaszniak, A. (1991). When Metacognition Fails: Impaired Awareness of Deficit in Alzheimer's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3(2): 183-189.
85. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W., Korosheltz, W., Manly, J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N, Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. & 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.
86. Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F. & Degranges, B. (2011). The Default Mode Network in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*: 1-9. doi:10.4061/2011/535816
87. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (2015). Documento Preliminar para la Elaboración del Plan Nacional para las Demencias. [en línea]<http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/PLAN_DEMENCIA_final.pdf> [consulta: 01 octubre 2021].
88. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (2017). Plan Nacional para las Demencias. [en línea]<<http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/PLAN-DE-DEMENCIA.pdf>> [consulta: 01 octubre 2021].
89. Miyakoshi, M., Nomura, M. & Ohira, H. (2007). An ERP study on self-relevant object recognition. *Brain and Cognition*, 63: 182–189.
90. Moriguchi, Y, Nemoto, K, Ohnishi, T & Matsuda, H. (2006). Impaired self-awareness and theory of mind: An fMRI study of mentalizing in alexithymia. *NeuroImage*, 32: 1472 – 1482.

91. Morris, C. & Maisto, A. (2005). *Introducción a la psicología*. 12ª ed. México: Pearson. 537p.
92. Moskovitch, M., Cabeza, R., Wincour, G. & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 105–134.
93. Narikiyo, K., Mizuguchi, R., Ajima, A., Shiozaki, M., Hamanaka, H., Johansen, J., Mori, K. y Yoshihara, Y. (2020). The claustrum coordinates cortical slow-wave activity. *Nature Neuroscience*, 23: 741–753.
94. Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera, E., Jr., de Castro, I., Bahia, V. S., Anghinah, R., Takada, L. T. (2005). Mortality from dementia in a community-dwelling Brazilian population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(3): 247-253.
95. Northoff, G. (2017) Personal Identity and Cortical Midline Structure (CMS): Do Temporal Features of CMS Neural Activity Transform Into “Self-Continuity”? *Psychological Inquiry*, 28(2–3): 122–131.
96. OECD (2015). *Addressing Dementia: The OECD Response*, OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing. [en línea] < https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/addressing-dementia_9789264231726-en#page1 > [consulta: 01 octubre 2021].
97. Olazarán, J., Aguera, L., Muñiz, R. (2018). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 55(10): 598-608.
98. Olson, I., Plotzker, A., Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130: 1718 - 1731.
99. Ordaz, J., Wu, W. & Xu, X. (2017). Optogenetics and its application in neural degeneration and regeneration. *Neural Regeneration Research*. 12(8):1197-1209.

100. Orozco, A., Eskenazi, R., De Robles, X. & Cruz, G. (2016). Neuroimagen en enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Neurociencia*, 21: 45-56.
101. Oyanedel, C., Binder, S., Kelemen, E., Petersen, K., Born, J., & Inostroza, M. (2014). Role of slow oscillatory activity and slow wave sleep in consolidation of episodic-like memory in rats. *Behavioural Brain Research*, 275: 126–130.
102. Palmqvist, S., Schöll, M., Strandberg, O., Mattsson, N., Stomrud, E., Zetterberg, H., Blennow, K., Landau, S., Jagust, W. & Hansson, O. (2017). Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nature Communications*, 8(1214): 1-13.
103. Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(2): 148–158.
104. Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzi, S., Marizzoni, M. & Frisoni, G. B. (2016). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Research Reviews*, 30: 25–48.
105. Piolino, P. (2008). A la recherche du self: théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale*, 34(2): 77-88.
106. Qi, D., Wang, A., Chen, Y., Chen, K., Zhang, S., Zhang, J.; Li, X., Ai, L. & Zhang, Z. (2017) Default Mode Network Connectivity and Related White Matter Disruption in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Concurrent with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Current Alzheimer Research*, 14(11): 1238-1246.
107. Raichle, M. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38: 413–27.

108. Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9): 1136–1139.
109. Reisberg, B. (1988). Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, 24: 653-659.
110. Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1): 11–29.
111. Salinas, R. & Hiriart, M. (2016). Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 ¿factores de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer?. *Archivos de Neurociencia*, 21: 88-94.
112. Salmon E., Perani D, Collette F, Feyers D, Kalbe E, holthoff V, Sorbi, S. Herholz, K. (2007). A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal Neurology Neurosurgan Psychiatry*, 79: 176-9.
113. Sánchez, I., Adrover, D. & Tirapu, J. (2012). Neuropsicología de la cognición social y la autoconsciencia. [en línea] <<https://www.researchgate.net/publication/257269127>> [consulta: 01 octubre 2021]
114. Sánchez, E. (2015). Estudio neuropatológico del hipocampo y giro parahipocampal en la enfermedad de Alzheimer: de modelos transgénicos a humanos. Tesis doctoral. Universidad de Málaga, España.
115. Sava, A.-A., Paquet, C., Krolak-Salmon, P., Dumurgier, J., Hugon, J., & Chainay, H. (2015). Emotional memory enhancement in respect of positive visual stimuli in Alzheimer's disease emerges after rich and deep encoding. *Cortex*, 65: 89–101.
116. SENAMA (2010). Estudio nacional de dependencia de las personas mayores en Chile. Santiago: SENAMA. [en línea]

<http://www.senama.gob.cl/storage/docs/Dependencia-Personas-Mayores-2009.pdf> [consulta: 01 octubre 2021]

117. SENAMA, 2015 (Ed.) La construcción social de las demencias en personas mayores de la Región Metropolitana, Chile. (1ª ed.) Santiago, Chile.
118. Shulman, G. L., Fiez J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9: 648–63.
119. Slachevsky & Oyarzo (2008), Las demencias: historia, clasificación y aproximación clínica. En: LABOS E., SLACHEVSKY A., FUENTES P., MANES E. (Eds.) Tratado de Neuropsicología Clínica. Buenos Aires, Argentina, Librería Akadia editorial. 33p.
120. Slachevsky, A. & Custodio N. (2015). Antecedentes epidemiológicos de las demencias en las personas mayores en Chile y latinoamérica. En: GUAJARDO, G., TIJOUX M. E. & ABUSLEME M., T. (Eds.). Colección de estudios “La construcción social de las demencias en las personas mayores. Región Metropolitana, SENAMA- FLACSO. pp. 35-62.
121. Slachevsky, A., Barraza, P., Hornberger, M., Muñoz-Neira, C., Flanagan, E., Henríquez, F., Bravo, E., Farías, M. & Delgado, C. (2017). Neuroanatomical Comparison of the “Word” and “Picture” Versions of the Free and Cued Selective Reminding Test in Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 61(2): 589–600.
122. Slachevsky, A., Forno, G., Barraza, P., Mioshi, E., Delgado, C., Lillo, P., Henríquez, F., Bravo, E., Farías, M., Muñoz-Neira, C. Ibañez, A., Parra, M. & Hornberger, M. (2019). Mapping the neuroanatomy of functional decline in Alzheimer’s disease from basic to advanced activities of daily living. *Journal of Neurology*, 266(6):1310-1322.

123. Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M. & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23: 208-219.
124. Smith, S., & Nichols, T. (2009). Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localization in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1): 83–98.
125. Sockeel, P., Dujardin, K. & Devos, D. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77: 579-584.
126. Spada, J., Galíndez, C., Spada, A. (2006). Lesión de las cortezas extrahipocampales del lóbulo temporal medial: descripción de un caso. *Revista de Neurología*. 43(7): 403-408.
127. Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1): 279–306.
128. Squire, L. R., Zola-Morgan, J., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(11): 872–883.
129. Stefanacci, L. (1999). Amygdala, Primate. En: WILSON R., KEIL F. (Eds.). *The MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences*. London, England, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
130. Stuss D. y Benson D. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bulletin*, 95: 3-28.

131. Tacikowsky, P., Berger, C., Ehrsson, H. (2017). Dissociating the Neural Basis of Conceptual Self-Awareness from Perceptual Awareness and Unaware Self-Processing. *Cerebral Cortex*: pp. 1–14.
132. The British Psychological Society. (2018). Psychological dimensions of dementia: Putting the person at the center of care. British Psychological Society Advisory Group. En *Diplomado Personas mayores y demencias: abordaje gerontológico*. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile.
133. Tirapu, J., Pérez, G., Erekatxo, M. & Pelegrín, C. (2007). ¿Qué es la teoría de la mente? *Revista de neurología*, 44(8): 479-489.
134. Tordjman, S., Celume, M., Denis, L., Motillon, T. & Keromnes, G. (2019). Reframing schizophrenia and autism as bodily self-consciousness disorders leading to a deficit of theory of mind and empathy with social communication impairments. *Neuroscience and Biobehavioral*, 103: 401–413.
135. Tsujimoto, S., Genovesio, A. & Wise, S. (2010). Evaluating self-generated decisions in frontal pole cortex of monkeys. *Nature Neuroscience*, 13:120–126.
136. Tsujimoto, S., Genovesio, A. & Wise, S. (2011) Frontal pole cortex: encoding ends at the end of the endbrain. *Trends in Cognitive Sciences*, 15: 169–176.
137. Turró, O., López, S., Vilalta, J., Garre, J. (2012). Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease. *Revista de neurología*. 54(4): 193-8.
138. Uddin, L. Q., Kaplan, J. T., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2005). Self-face recognition activates a frontoparietal “mirror” network in the right hemisphere: An event-related fMRI study. *NeuroImage*, 25: 926–935.

139. Utveski, A. V., Smith, D. V. & Huettel, S. A. (2014). Precuneus Is a Functional Core of the Default-Mode Network. *The Journal of Neuroscience*, 34(3): 932–940.
140. Vaishnavi, S., Vlassenko, A., Rundle, M., Snyder, A., Mintun, M. & Raichle, M. (2010) Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(41):17757-62.
141. Vergara, F. & Behrens, M. (2013). Red neural por defecto y enfermedad de Alzheimer. *Med chile*, 141: 375-380.
142. Vincent, J., Snyder, A., Fox, M., Shannon, B., Andrews, J., et al. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal mnemonic network. *J. Neurophysiol.* 96:3517–31.
143. Viskontas, I., Quian, R. & Fried, I. (2009). Human medial temporal lobe neurons respond preferentially to personally relevant images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50): 21329–21334.
144. Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 6: 533–544.
145. Vogt, B. A., Pandya, D. N., & Rosene, D. L. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey. I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 262: 256–270.
146. Vyazovskiy, V., Olcese, U., Hanlon, E., Nir, Y., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Local sleep in awake rats. *Nature*, 472(7344): 443–447.
147. Wei, T., Liang, X., He, Y., Zang, Y., Han, Z., Caramazza, A., & Bi, Y. (2012). Predicting Conceptual Processing Capacity from Spontaneous Neuronal Activity of the Left Middle Temporal Gyrus. *Journal of Neuroscience*, 32(2): 481–489.

148. World Health Organization (WHO) (2012), Dementia: A Public Health Priority. Ginebra: WHO. [en línea]<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75263>>[consulta: 01 octubre 2021]
149. Yeshurun, Y., Nguyen M. & Hasson, U. (2021). The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world. *Neuroscience*, 22(3):181-192.
150. Yoon, H., Kim, J., Shin, Y., Choi, S., Lee, S. & Kim, J. (2019). Neural activity during self-referential working memory and the underlying role of the amygdala in social anxiety disorder. *Neuroscience Letters*, 627: 139-147.
151. Yoshimura, S., Ueda, K., Suzuki, S., Onoda, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S. (2009). Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain and Cognition*, 69: 218–225.
152. Zegarra, J. & Chino, B. (2017). Mentalización y teoría de la mente. *Neuropsiquiatría*, 80(3): 189- 199.
153. Zhang, Y., Brady, M., & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1): 45–57.
154. Zhang, J., Cheng, W., Liu, Z., Zhang, K., Lei, X., Yao, Y., Becker, B., Liu, Y., Kendrick, K., Lu, G. & Feng, J. (2016). Neural, electrophysiological and anatomical basis of brain-network variability and its characteristic changes in mental disorders. *Brain*, 139(8), 2307–2321.
155. Zhang, Z., Liu, L., Li, Y., Tan, T., Niki, K., Luo, J. (2020) The function of medial temporal lobe and posterior middle temporal gyrus in forming creative associations.