



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Caracterización de los movimientos oculares en la Enfermedad de Alzheimer en una muestra colombiana

Diana María Arias Castro

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2016

Caracterización de los movimientos oculares en la Enfermedad de Alzheimer en una muestra colombiana

Diana María Arias Castro

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Neurociencias

Directora:

PhD., María Fernanda Lara Díaz

Profesor Asociado

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

Grupo de Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2016

Agradecimientos

La presente investigación es el resultado de meses de dedicación y de la colaboración de varias personas que me apoyaron incondicionalmente en esta labor. Quiero hacer un reconocimiento especial, debido a que tengo la certeza de que sin la ayudada brindada el desarrollo y los resultados obtenidos en esta investigación no hubieran sido alcanzados.

Agradezco a:

Todos los participantes y sus acompañantes que formaron parte del estudio. Al Centro Trasmnesis y la Dra. Franci Aroca.

Al Centro de la Comunicación Humana y al Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Comunicación.

Al Doctor Humberto Arboleda, Director de la Maestría en Neurociencias

A Robertino Pereira y Constanza Beltrán por su constante apoyo y disposición.

A la Dra. María Fernanda Lara por su ejemplo, enseñanzas y presencia incondicional.

A mi mamá, por su apoyo y amor.

Mi más sincero agradecimiento.

Resumen

El estudio del comportamiento oculomotor en enfermedades neurodegenerativas ha revelado que los movimientos oculares de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer se caracterizan por patrones anormales. Esta investigación ofrece una caracterización de los movimientos sacádicos y anti-sacádicos de 15 individuos diagnosticados con posible Enfermedad de Alzheimer y 15 adultos mayores sanos pareados por edad y sexo. Adicionalmente, evalúa la memoria de reconocimiento por medio de una tarea de comparación visual pareada. Los parámetros de movimientos oculares son examinados por medio del equipo de registro oculomotor Eye-Tracking Tobii Tx300, que permite medir con precisión la latencia, velocidad, duración y estabilidad de cada movimiento. Los resultados permitieron establecer que existe relación entre parámetros del comportamiento oculomotor, característicos de la Enfermedad de Alzheimer, tanto en tareas de movimientos sacádicos como anti-sacádicos, y el desempeño en la valoración de tamizaje MoCA y la evaluación de memoria de reconocimiento. Por lo tanto, se logró determinar que el análisis de los movimientos oculares tiene potencial como indicador fisiológico de la Enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Movimientos oculares; Enfermedad de Alzheimer; Movimientos oculares sacádicos; Memoria de reconocimiento.

Abstract

The study of oculomotor behavior in neurodegenerative diseases has revealed that the ocular movements of patients with Alzheimer's disease are characterized by abnormal patterns. This research offers a characterization of the saccadic and anti-saccadic movements of 15 individuals diagnosed with possible Alzheimer's disease and 15 healthy elderly paired by age and sex. Additionally, it evaluates the recognition memory through a visual paired comparison task. Eye movement parameters are examined using the Eye-Tracking Tobii Tx300 oculomotor recording equipment, which allows accurate measurement of the latency, speed, duration and stability of each movement. The results allowed to establish that there is a relationship between parameters of oculomotor behavior, characteristic of Alzheimer's disease, in both saccadic and antisaccadic movements, and the performance in MoCA screening test and recognition memory evaluation. Therefore, it was possible to determine that the analysis of ocular movements has great potential as a physiological indicator of Alzheimer's disease.

Keywords: Eye movements; Alzheimer's disease: saccadic eye movement; Recognition memory

Contenido

Tabla de contenido

| | |
|---|-------------|
| Resumen | VII |
| Abstract | VIII |
| Lista de figuras | 1 |
| Lista de tablas | 2 |
| 1. Marco Teórico | 7 |
| 1.1 Enfermedad de Alzheimer | 7 |
| 1.2 Biomarcadores asociados a la Enfermedad de Alzheimer | 10 |
| 1.3 Clasificación de los movimientos oculares | 12 |
| 1.4 Caracterización de los movimientos oculares anormales | 20 |
| 1.5 Movimientos oculares en las enfermedades neurodegenerativas..... | 22 |
| 1.6 Movimientos oculares anormales en la Enfermedad de Alzheimer | 23 |
| 1.7 Estudio de la memoria a partir del comportamiento oculomotor | 28 |
| 2. Objetivos | 31 |
| 2.1 Objetivo general | 31 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 31 |
| 3. Metodología | 32 |
| 3.1 Participantes | 32 |
| 3.2 Instrumentos | 34 |
| 3.3 Procedimiento | 35 |
| 3.3.1 Tarea para el registro de los movimientos sacádicos | 36 |
| 3.3.2 Tarea para el registro de movimientos anti-sacádicos | 37 |
| 3.3.3 Tarea para la evaluación de la memoria de reconocimiento..... | 38 |
| 3.4 Análisis de datos de los movimientos oculares | 39 |
| 3.5 Diseño de muestreo | 41 |
| 3.6 Metodología estadística | 42 |
| 3.7 Organización | 43 |
| 3.8 Consideraciones éticas | 44 |
| 4. Resultados | 45 |
| 4.1 Distribución de frecuencias áreas cognoscitivas MoCA | 45 |
| 4.2 Caracterización de los parámetros de movimientos oculares evaluados | 48 |
| 4.2.1 Movimientos Anti-sacádicos..... | 48 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 4.2.2 | Movimientos sacádicos | 50 |
| 4.2.3 | Síntesis de los parámetros de movimiento ocular..... | 51 |
| 4.3 | Asociación de los parámetros de los movimientos oculares con la puntuación total obtenida en la prueba de tamizaje MoCA | 54 |
| 4.4. | Desempeño de los participantes en la tarea de Comparación Visual Pareada (CVP) ... | 59 |
| 5. | Discusión | 62 |
| 5.1. | Caracterización de los movimientos oculares..... | 63 |
| | Movimientos sacádicos | 63 |
| | Movimientos anti-sacádicos..... | 65 |
| 5.2. | Asociación entre los parámetros de movimiento ocular y la Evaluación Cognitiva Montreal MoCA | 69 |
| 5.3. | Evaluación de la memoria de reconocimiento..... | 72 |
| 6. | Conclusiones y recomendaciones | 76 |
| 6.1. | Conclusiones | 76 |
| 6.2. | Limitaciones del estudio | 77 |
| 6.3 | Implicaciones clínicas..... | 78 |
| | Bibliografía..... | 81 |

Lista de figuras

| | Pág. |
|--|-------------|
| Figura 1: Modelo de Componentes funcionales de la atención de Knudsen | 16 |
| Figura 2: Tarea oculomotora pro-sacádica y anti-sacádica | 37 |
| Figura 3: Estructura de la presentación de la tarea de Comparación Visual Pareada | 38 |
| Figura 4: Ejemplo del tipo de imágenes presentadas en la tarea de Comparación Visual Pareada. | 39 |
| Figura 5: Representación gráfica de los parámetros de los movimientos oculares. | 41 |
| Figura 6: Metodología la selección de la prueba estadística para comparación de la expresión de factores en células LP y BO. | 43 |
| Figura 7: Comparación de promedios de grupo para la variable de Error de dirección durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap | 52 |
| Figura 8: Comparación de promedios de grupo para la variable de movimientos correctos durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap | 52 |
| Figura 9: Comparación de promedios de grupo para la variable de movimientos correctos durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición gap | 53 |
| Figura 10: Comparación de promedios de grupo para la variable de Movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición no-gap | 53 |
| Figura 11: Comparación de promedios de grupo para la variable Movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición gap | 54 |
| Figura 12: Análisis de componentes principales. | 55 |
| Figura 13: Relación entre el puntaje total del test MoCA y el Porcentaje de error durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap | 56 |
| Figura 14: Relación entre el puntaje total del test MoCA y el promedio de movimientos realizados durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición gap | 57 |
| Figura 15: Relación entre el puntaje total del test MoCA y el promedio de movimientos realizados durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición no-gap | 58 |

Lista de tablas

| | Pág. |
|--|-------------|
| Tabla 1: Estudios de frecuencias del genotipo ApoE en población colombiana. | 11 |
| Tabla 2: Estudios de movimientos oculares en pacientes con EA. | 33 |
| Tabla 3: Datos sociodemográficos de los grupos: EA y Control | 34 |
| Tabla 4: Distribución de frecuencias de las variables de la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA). | 44 |
| Tabla 5: Estadística descriptiva para los movimientos oculares de individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de movimientos anti-sacádicos. | 49 |
| Tabla 6: Estadística descriptiva para los movimientos oculares de individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de movimientos pro-sacádicos. | 51 |
| Tabla 7: Estadística descriptiva para el desempeño de los individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de memoria de reconocimiento CVP en la fase de familiarización. | 60 |
| Tabla 8: Estadística descriptiva para el desempeño de los individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de memoria de reconocimiento CVP en la fase de prueba. | 61 |

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada como el trastorno neurodegenerativo progresivo más común y la forma más frecuente de demencia. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2012) la Enfermedad de Alzheimer es una causa importante de morbilidad y contribuye de forma significativa a la carga mundial de los trastornos mentales y neurológicos (Martone & Piotrowski, 2013).

Esta patología caracterizada por cambios en las funciones cognitivas, especialmente la pérdida de memoria, afecta alrededor de 36 millones de personas a nivel mundial (WHO, 2012); sin embargo, su prevalencia varía de acuerdo con las diferentes regiones del mundo, presentándose en mayor proporción en países desarrollados como Estados Unidos y Europa, en comparación con los países latinoamericanos (Prince, MBryce, Albanese, Wimo, Ribeiro & Ferri, 2013).

El aumento de la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) se está convirtiendo rápidamente en uno de los mayores retos de salud pública en el mundo. Para el año 2030 se espera que la cifra de individuos afectados por la EA aumente a 65.7 millones y para el año 2050 alcance 115.4 millones (WHO, 2012). Por consiguiente, uno de los objetivos fundamentales de la investigación sobre la EA es el mejoramiento de los métodos de diagnóstico, de manera que los pacientes pueden ser identificados incluso antes del inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad (Lagun, Manzanares, Zola, Buffalo, & Agichtein, 2011).

Los esfuerzos enfocados en el diagnóstico precoz de la EA constituyen una de las mejores estrategias a largo plazo en el retraso de la aparición de la enfermedad, debido a

que abren la posibilidad de que el paciente obtenga una mayor ventaja de las terapias disponibles durante las fases tempranas (Yu, Boyle, Wilson, Segawa, Leurgans, De Jager & Bennett, 2012). Al respecto, la búsqueda de diferentes biomarcadores asociados a la EA está cobrando gran relevancia (Hampel, Lista, Teipel, et al., 2014).

Consecuente con lo expuesto, el análisis de los movimientos oculares en las enfermedades neurodegenerativas, particularmente en la EA está siendo estudiado como un posible candidato a biomarcador (Anderson & MacAskill, 2013; Tzekov & Mullan, 2013). Dentro de las investigaciones más recientes que han señalado patrones anormales de movimientos oculares en la EA se encuentran los estudios relacionados con los movimientos sacádicos (Boxer, Garbutt, Seeley, et al., 2012; Chang, et al., 2014; Yang, Wang, Su, Liu, Xiao, Kapoula, 2011), los relacionados con el desempeño en tareas anti-sacádicas (Crawford, Higham, Renvoize, Patel, Dale, Suriya & Tetley, 2005; Yang, et al., 2005) y los estudios sobre los movimientos oculares de seguimiento (Garbutt, Matlin, Hellmuth, Schenk, Johnson, Rosen & Boxer, 2008).

Una de las ventajas que tiene la evaluación de los movimientos oculares es que ésta se puede llevar a cabo de forma masiva, debido a que es una técnica económica y de rápida aplicación. De igual forma, es importante resaltar que el análisis de estos movimientos es una práctica indolora para el paciente, que implica un riesgo mínimo y que además es independiente de variables contextuales, por lo que puede proporcionar información precisa y objetiva para fortalecer la evaluación que llevan a cabo diferentes profesionales de la salud y por consiguiente ser de utilidad para el tamizaje de los pacientes con EA (Anderson & MacAskill, 2013).

No obstante, teniendo en cuenta la complejidad y el carácter multifactorial de la EA, para que los movimientos oculares puedan ser considerados como marcadores de diagnóstico y herramientas de tamizaje, es preciso profundizar en su estudio (Anderson & MacAskill, 2013) y preguntarse si las anomalías o cambios oculomotores que están asociados a la enfermedad son lo suficientemente específicos para lograr una diferenciación entre esta patología y sujetos sanos que no desarrollan alguna enfermedad neurodegenerativa (Willard & Lueck, 2014).

Introducción

La importancia de la presente investigación radica en la búsqueda de potenciales alternativas de evaluación y tamizaje que permitan optimizar la precisión de los métodos de diagnóstico tradicionales que existen actualmente para la Enfermedad de Alzheimer. A través de la profundización en el campo de estudio de los movimientos oculares y el análisis del potencial de dichos movimientos como posibles indicadores fisiológicos de la EA, se pretende aportar conocimiento científico que facilite el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Los hallazgos que aquí se procuran, podrán en un futuro aportar información importante para que los pacientes conozcan su diagnóstico lo antes posible y puedan iniciar las terapias correspondientes de forma temprana para obtener mejores resultados que impacten en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, es preciso aclarar que el análisis de los movimientos oculares que se llevará a cabo en esta investigación no pretende formularse como un tratamiento curativo o de la rehabilitación de la Enfermedad de Alzheimer.

Por último, esta investigación es importante porque reconoce la necesidad de articular el conocimiento proveniente de diferentes metodologías y técnicas empleadas para la identificación, diagnóstico y tamizaje de la EA. Es por esto que se realizará la caracterización de diferentes sistemas de movimientos oculares en individuos colombianos diagnosticados con posible EA y se determinará la relación con las pruebas de tamizaje convencionales, teniendo en cuenta adicionalmente, el desempeño en una prueba de memoria de reconocimiento desarrollada a partir de la identificación de patrones de movimiento ocular.

Lo anterior con el objetivo principal de responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son los patrones y características principales de los movimientos oculares en pacientes diagnosticados con posible Enfermedad de Alzheimer en una muestra colombiana?

Marco Teórico

1.1 Enfermedad de Alzheimer

Alois Alzheimer describió en 1906 un caso de una mujer de 51 años de edad quien presentaba pérdida progresiva de memoria como una patología relacionada con la demencia presenil (Shampo, Kyle, & Steensma, 2013). En dicha época, la patología mencionada se consideró como una enfermedad rara; sin embargo, actualmente la Enfermedad de Alzheimer es reconocida como una de las demencias más comunes (Martone & Piotrowski, 2013).

Durante la autopsia que le practicó Alois Alzheimer a la paciente del caso mencionado, quien murió cinco años más tarde luego de un considerable deterioro mental, se logró identificar que la corteza cerebral de la paciente se encontraba atrofiada, con evidencia de ensanchamiento de los surcos y presencia de cambios histopatológicos que hoy en día son conocidos como las principales características patológicas de la enfermedad neurodegenerativa de Alzheimer (Shampo et al., 2013).

A nivel celular, la EA se caracteriza por una serie de cambios en el cerebro que incluyen placas seniles o neuríticas que consisten en depósitos proteicos extracelulares de beta-amiloide y la presencia a nivel intracelular de ovillos neurofibrilares compuestos de acumulaciones anormales de proteínas Tau (Sutphen, Fagan, & Holtzman, 2014). Estas características patológicas se acompañan de la pérdida significativa de volumen cerebral y atrofia neuronal, particularmente en las áreas del cerebro involucradas en la memoria y la cognición, como el hipocampo y la corteza temporal y prefrontal (Perl, 2010).

Sin embargo, desde la descripción original de la enfermedad hace más de 100 años, la autopsia continúa representando el único medio por el cual se realiza el diagnóstico

definitivo, en ausencia de un marcador biológico válido (Perl, 2010). A pesar que el diagnóstico clínico de la EA se basa en directrices específicas, establecidas por el Instituto Nacional para los Desórdenes Neurológicos, de la Comunicación y el Accidente Cerebrovascular y la Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA), la sensibilidad y la especificidad de tal diagnóstico es menor de lo deseable (Handels, Aalten, Wolfs, OldeRikkert, Scheltens, Visser, et al., 2012).

Esencialmente, el diagnóstico mencionado y expuesto en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V), determina que el paciente debe tener afectación de la memoria y afectación de al menos otra función cognitiva, en conjunto con la incapacidad para desarrollar normalmente las actividades de la vida cotidiana, para poder establecer el diagnóstico clínico posible o probable de la enfermedad (American Psychiatric Association, 2013).

Generalmente, el diagnóstico clínico llevado a cabo a través de los criterios del DSM-V por parte de un equipo cualificado interdisciplinario, puede aproximarse de forma exitosa en un 80% de sensibilidad y 70% de especificidad en comparación con el diagnóstico post mortem; sin embargo, el problema radica en que la mayoría de pacientes son diagnosticados en etapas moderadas y tardías de la enfermedad, en las que las posibilidades de rehabilitación o tratamientos oportunos se ven significativamente reducidas (Jack, Knopman, Weigand, et al. 2012).

No obstante, el desarrollo de una amplia gama de investigaciones sobre la EA ha permitido comprobar que la enfermedad inicia con una etapa preclínica que se presenta entre 10 y 20 años antes de la aparición de las manifestaciones sintomáticas. Durante este tiempo, comienzan a aparecer y acumularse de forma progresiva en el cerebro los depósitos proteicos más características de la enfermedad como las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (Morris, Roe, Xiong, Fagan, Goate, Holtzman & Mintun, 2010).

Consecuente con lo expuesto, la identificación de posibles biomarcadores asociados a la patología cobra gran relevancia en el ámbito de investigación de la Enfermedad de Alzheimer. Esto se debe a que uno de los principales objetivos del estudio de biomarcadores es identificar aquellos cambios patológicos o anormales que están

presentes en etapas tempranas de la EA con la finalidad de aumentar la sensibilidad y especificidad en la capacidad de diagnóstico temprano y conocimiento del pronóstico de la enfermedad (Perrin, Craig-Schapiro, Malone, Shah, Gilmore, Davis, et al., 2011).

Hasta el momento, las causas de la EA continúan siendo inespecíficas y ésta se sigue considerando una enfermedad compleja (Hampel, Frank, Broich, Teipel, Katz, et al., 2010). Sin embargo, las investigaciones con biomarcadores, entendidos como cualquier característica medible en vivo, sea fisiológica, bioquímica o anatómica que se puede utilizar como indicador de una enfermedad particular (Handels, et al., 2012), han permitido establecer ciertos factores de riesgo que permiten una mejor comprensión de las causas de la enfermedad.

Para el objetivo de la presente investigación es necesario establecer la diferencia entre dos tipos de Enfermedad de Alzheimer, teniendo en cuenta que el estudio de las causas y el análisis de la enfermedad se han dado de forma diferenciada para ambos casos. De acuerdo con la edad de aparición de los primeros síntomas la EA se divide en dos tipos: EA de inicio temprano o familiar (EAOD del inglés, early-onset sporadic Alzheimer's disease) y EA de inicio tardío o esporádico (LOAD del inglés, late-onset sporadic Alzheimer's disease).

La EA de inicio temprano o familiar que representa alrededor del 5% del total de casos de EA, afecta a las personas entre los 30 y 60 años de edad. Los hallazgos de los estudios con biomarcadores para esta tipología, han demostrado que está relacionada principalmente con mutaciones en los genes que codifican para la proteína precursora amiloide (APP), presenilina 1 y presenilina 2, localizados en los cromosomas 21,14, y 1, respectivamente (Wu, Rosa-Neto, Hsiung, et al., 2012). Las mutaciones en cualquiera de los genes mencionados afectan el procesamiento normal de APP y la proteólisis que conduce a una producción excesiva de péptidos beta amiloides en la corteza cerebral (Lott, 2012).

Por otro lado, para la mayoría de los casos de EA que se presentan en personas mayores de 60 años de edad de forma esporádica, los hallazgos de las investigaciones con biomarcadores no son concluyentes (Hampel, Lista, Teipel, et al., 2014). En esta forma de inicio tardío que representa el 95% de los casos, las causas de la enfermedad

aún no están muy bien definidas, por lo que es probable que se incluyan diferentes factores causales que permiten pensar que la enfermedad tiene un origen multifactorial. La combinación de factores genéticos, ambientales y el estilo de vida de la persona pueden combinarse para desencadenar la enfermedad o convertirse en factores de riesgo para desarrollarla (Bertram, Lill & Tanzi, 2010).

1.2 Biomarcadores asociados a la Enfermedad de Alzheimer

Actualmente, se ha ratificado la necesidad de identificar biomarcadores como herramientas de diagnóstico la EA en etapas preclínicas que permitan identificar a los individuos asintomáticos que tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de forma esporádica (Hampel, Lista & Khachaturian, 2012). Los avances en la investigación durante las últimas dos décadas han permitido establecer posibles biomarcadores a partir de los estudios con neuroimagen, en particular la resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el estudio de factores de riesgo genéticos para facilitar un diagnóstico preciso de la enfermedad (Blennow & Zetterberg, 2013).

A nivel genético, la EA de tipo esporádico presenta un alto grado de heterogeneidad. Esto implica que el mismo fenotipo característico de la enfermedad puede generarse por diferentes mutaciones o polimorfismos en varios genes, así como en diferentes posiciones de un mismo gen reconocidas como alelos (Bertram & Tanzi, 2012). Lo anterior evidencia un patrón complejo de interacción entre factores genéticos y no genéticos que dificultan la detección temprana de la enfermedad.

El principal factor de susceptibilidad genética para la aparición de inicio tardío de la EA es la presencia de una o dos copias del alelo e4 en el gen de la Apolipoproteína E (APOE), localizado en el cromosoma 19q13.2 (Holtzman, Herz & Bu, 2012). La presencia de uno o dos alelos e4 confiere un aumento del riesgo para la acumulación progresiva de proteínas características de la enfermedad en comparación con los portadores del alelo e3 que es el más común en la población. Sin embargo, es necesario aclarar que la

presencia de dicho alelo no es necesaria ni suficiente para desarrollar la EA (Hampel, Lista, Teipel, et al., 2014).

Los trabajos desarrollados en Colombia sobre este marcador genético han señalado que el alelo ApoE e4 tiene mayor frecuencia en los casos de enfermedad de Alzheimer tardía o esporádica, en comparación con los casos de EA familiares o tempranos. Así mismo, Arboleda et al. (2001) manifiestan que existen diferencias significativas en las frecuencias de los genotipos de ApoE entre los individuos con EA y sujetos sanos. Al respecto, el genotipo ApoE e3/e3 predomina en la población colombiana estudiada, bien sea casos o controles; sin embargo, en los pacientes con EA se presenta mayor frecuencia del genotipo ApoE e3/e4 y ApoE e4/e4 en comparación con los controles.

A continuación se presenta una tabla que indica la distribución de los genotipos ApoE a partir de los estudios que se han llevado a cabo en población colombiana sobre la evaluación de la asociación entre la EA y el alelo e4 del gen ApoE.

Tabla 1. Estudios de frecuencias del genotipo ApoE en población colombiana.

| Estudio | Muestra | Genotipos: no. (%) de sujetos | | | | | |
|------------------------|--|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | ApoE e2/e2 | ApoE e2/e3 | ApoE e2/e4 | ApoE e3/e3 | ApoE e3/e4 | ApoE e4/e4 |
| Arboleda et al. (2001) | EA: 61 | 0 (0) | 1 (1.6) | 2 (3.3) | 25 (41) | 23 (37.7) | 10 (16.4) |
| | Controles: 61 | 0 (0) | 3 (5.0) | 0 (0) | 49 (80.3) | 8 (13.1) | 1 (1.6) |
| Jacquier et al. (2001) | EA: 83 | 0 (0) | 3 (3.6) | 0 (0) | 48 (57.8) | 25 (30.1) | 7 (8.5) |
| | Controles: 44 | 0 (0) | 6 (13.6) | 1 (2.3) | 33 (75) | 3 (6.8) | 1 (2.3) |
| Forero et al. (2006) | Sujetos sanos: 281 (entre 18 y 65 años de edad) | 2 (0.7) | 23 (8.2) | 4 (1.4) | 208 (74) | 42 (14.9) | 2 (0.7) |
| | Sujetos sanos: 257 (entre 66 y 106 años de edad) | 1 (0.4) | 18 (7.0) | 0 (0) | 194 (75.5) | 40 (15.6) | 4 (1.6) |

Además de ser herramientas útiles para la determinación de riesgo de la enfermedad, los biomarcadores son de gran utilidad para establecer un diagnóstico integral. En comparación con las mutaciones de herencia autosómica dominante correspondientes a los genes relacionados con la enfermedad de inicio temprano mencionados anteriormente, los biomarcadores relacionados con la EA de inicio tardío no se consideran marcadores definitivos. Las neuroimágenes, los marcadores asociados a los estudios de líquido cefalorraquídeo y la identificación de genes como el ApoE contribuyen al aumento de la especificidad del diagnóstico temprano (Rosén, Hansson, Blennow, & Zetterberg, 2013).

Consecuente con lo expuesto, actualmente es importante identificar otros tipos de marcadores que faciliten y promuevan un diagnóstico temprano más preciso de la enfermedad, en conjunto con los previamente mencionados. Para tal fin, la presente investigación aborda particularmente el estudio de las alteraciones de los movimientos oculares como potenciales indicadores fisiológicos para los trastornos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de promover su análisis y aportar al estudio de este posible biomarcador que se configura como una herramienta no invasiva, sencilla y relativamente económica que puede favorecer el diagnóstico y tamizaje de la enfermedad.

1.3 Clasificación de los movimientos oculares

Antes de abordar las alteraciones de los movimientos oculares estudiadas en la Enfermedad de Alzheimer, es indispensable revisar la clasificación y características de los movimientos oculares y el tipo de anormalidades que se pueden presentar a nivel general. Al respecto, vale la pena comenzar señalando que los movimientos oculares están controlados por un sistema complejo que incluye la entrada de señales por la retina, el procesamiento en diferentes partes del cerebro como las áreas visuales occipitales y las áreas temporales, la transmisión de señales desde el cerebro a los músculos extraoculares y la acción sincronizada de dichos músculos que finalmente orquestan el movimiento ocular, considerado como un factor fundamental en el proceso de percepción visual (Tzekov & Mullan, 2013).

En 1902 Raymond Dodge logró identificar cinco sistemas de movimientos oculares que permiten enfocar los objetos o estímulos con el objetivo de optimizar el procesamiento visual (Levy, Sereno, Gooding & O'Driscoll, 2010). Los movimientos oculares sacádicos que desplazan rápidamente la mirada desde un punto a otro del campo visual situado en la periferia, los movimientos oculares de seguimiento (Smooth Pursuit) que mantienen sobre la fóvea la imagen de un objeto en movimiento (Schall, 2013), los movimientos de convergencia que permiten el desplazamiento de los ojos en direcciones opuestas (Coubard, 2013), los movimientos vestibulo-oculares que compensan los movimientos de la cabeza manteniendo la imagen fija y los movimientos optocinéticos que estabilizan la imagen durante la rotación sostenida de la cabeza (Jones, 2012).

Además de los movimientos mencionados, algunos autores reconocen las fijaciones oculares como un sexto sistema de movimiento. La fijación, que está controlada principalmente por la corteza cerebral, se genera después de cada movimiento sacádico y permite que el ojo permanezca estático por un periodo de aproximadamente entre 200 y 350 milisegundos; tiempo suficiente para adquirir y asimilar la información visual del objeto enfocado (Chang, Lowe, Ardiles, Lim, Grey, Robertson & Acosta, 2014).

Los movimientos oculares sacádicos son una parte inherente del ciclo constante de la percepción visual, la acción y la cognición. Las sacadas son desplazamientos rápidos de los ojos entre dos puntos de fijación, que tienen una duración entre 30 y 80 milisegundos, una amplitud entre 4 y 20° y una velocidad promedio entre 30 y 500°/seg. Las sacadas se presentan durante la vigilia para proveer información sobre el entorno espacial (Pélisson, Alahyane, Panouillères & Tilikete, 2010). En condiciones naturales, los seres humanos generan aproximadamente tres movimientos sacádicos por segundo para llevar a cabo el rastreo visual de una escena, acumulando más de 200.000 movimientos sacádicos a lo largo del día (McDowell, Dyckman, Austin, & Clementz, 2008).

Las sacadas voluntarias orientadas hacia un objetivo específico se denominan pro-sacadas, mientras que otro tipo de movimientos de desplazamiento voluntario que se realizan con la intención de alejar la mirada de un estímulo determinado se conocen como anti-sacadas (Cotti, Panouillères, Muñoz, Vercher, Pelisson & Guillaume, 2009). Estos últimos requieren de la inhibición de una sacada hacia el estímulo visual que aparece de repente y la consiguiente generación de una sacada que le permita al sujeto

apartar la mirada del estímulo inesperado y mantener la fijación en el estímulo deseado (Schaeffer, Amlung, Li, Krafft, Austin, Dyckman & McDowell, 2013).

Si bien los movimientos sacádicos son categorizados como movimientos voluntarios que buscan direccionar la mirada hacia un estímulo visual de forma tal que la fóvea, área de la retina que permite una visión más nítida y detallada, capture la mayor cantidad de información (Baldauf & Deubel, 2008); también pueden ser provocados automáticamente (movimientos sacádicos reflexivos) por la aparición súbita de un estímulo específico en la periferia del campo visual o presentarse de forma involuntaria durante el sueño REM (Kowler, 2011).

Por otro lado, los movimientos oculares de seguimiento son movimientos continuos que permiten girar lentamente los ojos para compensar el movimiento del estímulo visual, minimizando la falta de definición y focalización del objeto en la fóvea, que de otro modo comprometería la precisión y la agudeza visual (Krauzlis, 2004). Mientras que los movimientos sacádicos son generados a partir de la aparición de una amplia variedad de señales, tanto reales como imaginarias, los movimientos oculares de seguimiento son generados principalmente por el seguimiento del estímulo en movimiento. Este último tipo de movimientos oculares permite llevar a cabo el procesamiento visual del movimiento a través de áreas de los lóbulos temporal y frontal y el cerebelo (Lisberger, 2010).

El proceso de percepción y procesamiento que permite al sujeto comprender la información visual que lo rodea está íntimamente relacionado con el proceso atencional, la memoria de trabajo y en consecuencia, con la secuencia de movimientos sacádicos, movimientos oculares de seguimiento y las fijaciones de la mirada que se da entre estos movimientos (Deubel & Schneider, 2003). Por consiguiente, el análisis de las estrategias de exploración visual a partir de las sacadas y demás movimientos posibilita una visión de cómo los sujetos adquieren información y construyen la realidad durante la resolución de una tarea cognitiva (Chaves et al., 2012).

Al respecto, Llinás (2001) parte de la premisa de que “la organización y la función de nuestros cerebros se basan en la integración de la motricidad durante la evolución” (Llinás, 2001, pp. 59) Particularmente, la integración de la motricidad a la que se refiere, está relacionada con la interiorización de universales, entendidos como las propiedades

del mundo externo, en un espacio interno funcional, que son resultado de las exigencias y demandas del contexto a través de millones de años de evolución. La construcción entonces de las representaciones mentales se constituyen en un elemento indispensable para la arquitectura de la acción y el pensamiento. Dicha construcción es en parte producto de los movimientos oculares, pues este tipo de movimiento en particular, le permite al ser humano la construcción de métricas, la navegación espacial, y la focalización foveal de la atención.

La construcción entonces del pensamiento, teniendo en cuenta lo expuesto, se da a través de los procesos atencionales que derivan en los movimientos sacádicos y anti-sacádicos que realiza una persona para ubicar el estímulo relevante entre todos los posibles que se encuentran en el entorno. En este caso, la selección de la información se puede dar a partir de dos procesos atencionales diferenciados: *Bottom up* y *Top Down*. El primero, está influenciado directamente por factores sensoriales y se puede dar de forma automática, mientras que el segundo responde a las intenciones del sujeto y su experiencia previa (Li, Grattona, Yaob & Knighta, 2010).

Sin embargo, en los procesos atencionales a nivel visual, que para el caso de este estudio están directamente relacionados con los movimientos oculares, se evidencia una combinación de las funciones cognitivas *top-down* y *bottom-up* con una presentación temporal específica (Corbetta, Miezin, Dobmeyer, Shulman & Petersen, 1991). Inicialmente, la detección del estímulo se puede dar a partir de la activación temprana del procesamiento *bottom-up*, seguido rápidamente por la búsqueda de características específicas del estímulo a través del procesamiento *top-down* (Bisley & Goldberg, 2003).

De acuerdo con Knudsen (2007), la información proveniente del entorno a través de los sentidos ingresa a la red cerebral y es procesada teniendo en cuenta los filtros de saliencia, que le permiten al sujeto evaluar el valor y la importancia del estímulo de acuerdo con su carácter novedoso o infrecuente y su importancia instintiva y biológica. A partir de la saliencia, es entonces que los estímulos del entorno entran en competencia para acceder a la memoria de trabajo, en la cual la información es almacenada temporalmente y compite con información previamente almacenada producto de la experiencia del sujeto.

A partir de este punto, la memoria de trabajo envía señales (*Top-down*) resultado del control de sensibilidad del estímulo que facilitan y modulan la evaluación de la información de forma detallada y la toma de decisiones respecto a los planes y a las acciones que deben ser llevadas a cabo en consecuencia (Knudsen, 2007).

Dentro de dichas acciones, las señales provenientes de la memoria de trabajo se encargan de orientar los movimientos oculares que determinan los efectos del mundo sobre el pensamiento del sujeto. Con el objetivo de incrementar la calidad de la información y poder manipularla, los movimientos oculares hacia un estímulo que presenta una mayor saliencia permiten aumentar la resolución de la información visual y proveen de mayor sensibilidad a los circuitos de representación neuronal para mantener la atención de forma voluntaria (Mainel & Treue 2006).

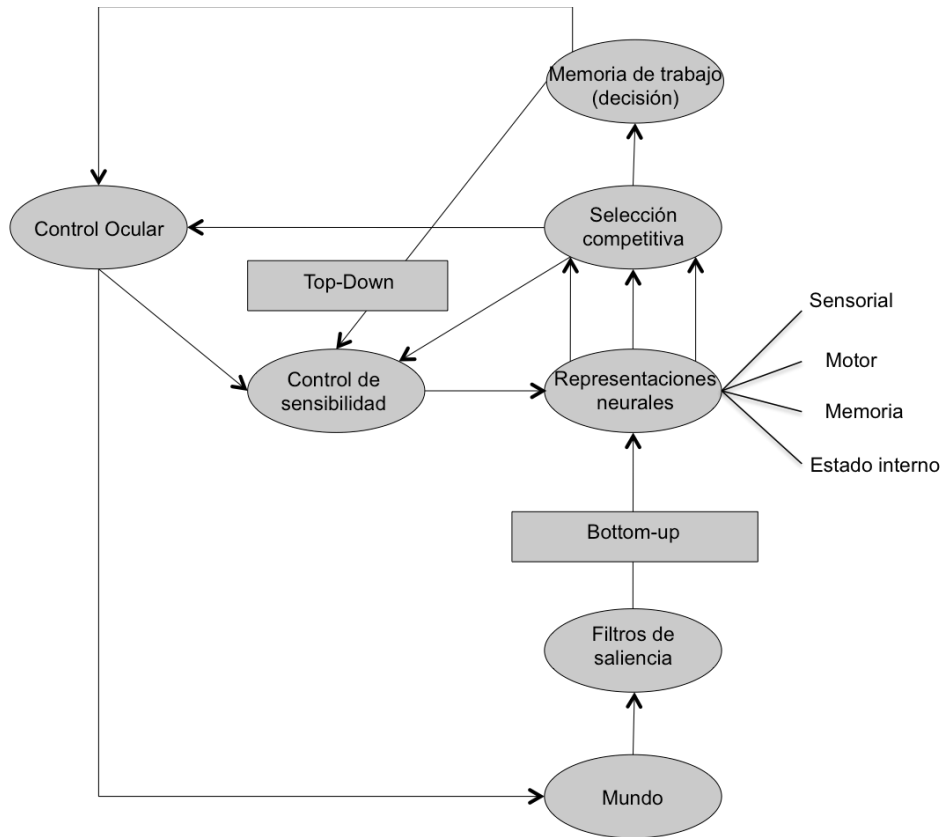


Figura 1. Modelo de Componentes funcionales de la atención de Knudsen (2007).

En este sentido, la localización de los estímulos en el espacio a través de los movimientos oculares, es un parámetro fundamental para tomar decisiones y planear

acciones orientadas a diferentes objetivos. Al respecto, la navegación por el espacio, requiere de complejos mecanismos neurales subyacentes que involucran además de la activación de zonas relacionadas con la atención, la memoria de trabajo visuoespacial, la actividad coordinada de neuronas de navegación hipocampales.

La gran variedad de investigaciones llevadas a cabo a través de neuroimagen funcional, neurofisiología, neuroanatomía y comportamiento humano han permitido identificar diferentes áreas del cerebro que están implicadas en el control de los movimientos oculares descritos previamente (Munoz & Everling, 2004). Los hallazgos evidencian la relación que existe entre regiones de la corteza occipital, parietal, temporal y frontal, los ganglios basales, el tálamo, el colículo superior, la formación reticular del tronco cerebral y el cerebelo (Chan, Armstrong, Pari, Riopelle & Munoz, 2005).

Así mismo, los estudios de imágenes funcionales en seres humanos han evidenciado que durante el proceso atencional, hay activación de diversas áreas del cerebro. El surco intraparietal, el campo visual frontal, la corteza parietal inferior y la corteza temporal, constituyen la red fronto-parietal que se encarga del procesamiento *top-down*. Adicionalmente, los trabajos en este campo muestran que las tareas relacionadas con la memoria de trabajo visuoespacial generan actividad de la corteza pre-frontal dorsolateral, la corteza parietal inferior del hemisferio derecho y las áreas visuales de asociación del lóbulo occipital (Constantinidis & Wang, 2004). Por lo tanto, es posible afirmar que la función atencional, el procesamiento de información en la memoria de trabajo y en consecuencia los movimientos oculares, requieren de la integración de conexiones recíprocas entre la corteza pre-frontal y regiones corticales y subcorticales encargadas del procesamiento de información sensorial y motora.

Específicamente, para que se generen los movimientos oculares sacádicos que permiten la localización de los estímulos, la corteza parietal posterior (CPP), fundamentalmente el área intraparietal lateral (IPL) se encarga de recibir información de distintas modalidades sensoriales y transformarla en métricas o coordenadas para integrar información espacial sensorial, como por ejemplo estímulos visuales, con la información de la posición del cuerpo, la cabeza y los ojos del sujeto (Andersen, et al., 2004) Adicionalmente, la corteza parietal posterior se vale de la información sobre la posición de los ojos, cabeza y cuerpo del sujeto y de la retroalimentación de las representaciones espaciales de los estímulos

de la memoria de trabajo (marco egocéntrico) para generar un control y modular la sensibilidad de las señales de procesamiento Top-down (Lehky, Peng, McAdams & Sereno, 2008).

Lo anterior facilita que la CPP y el área intraparietal lateral puedan combinar los marcos de referencia egocéntricos y la posición de los ojos para generar un marco de referencia retino céntrico, centrado en la posición de los estímulos a través de coordenadas en el plano de la retina. Como resultado, los marcos de referencia retino céntricos le permiten a la región del campo ocular frontal, un área de la corteza frontal, convertir la información visual en comandos de movimientos oculares sacádicos (Thompson, Biscoe & Sato, 2005).

Del mismo modo, la región del Precuneus, situada en la cara medial del lóbulo parietal, envía proyecciones cortico corticales a las áreas parietales laterales y la corteza pre motora (Cavanna & Trimble, 2006). De acuerdo con Vogele, May, Ritzl, Falkai, Zilles y Fink (2004) el Precuneus forma parte de una amplia red que comparte conexiones con regiones corticales y subcorticales que le permiten integrar información del medio externo con información interna importante para la cognición espacial en relación con el marco de referencia egocéntrico, la recuperación de información espacial de eventos, relacionada con la memoria episódica y los movimientos oculares.

Como se evidenció previamente, debido a que las funciones atencionales, de memoria de trabajo y movimientos oculares se encuentran ampliamente distribuidas en el cerebro, la inmadurez neurológica, la degeneración o el mal funcionamiento de dichas regiones puede influir en la capacidad de un sujeto para focalizar su atención, inhibir estímulos irrelevantes, localizar estímulos espacialmente, navegar en el espacio visualmente, mantener la fijación visual, generar movimientos oculares de seguimiento adecuados y realizar movimientos sacádicos precisos (Munoz, 2002).

En síntesis, el control de los movimientos oculares son de vital importancia durante la percepción del mundo real, pues a razón de dichos movimientos, se genera la orientación de la fóvea sobre los estímulos, de acuerdo con los componentes de la memoria de trabajo y el procesamiento atencional mencionados que permiten la construcción del

presente. Por lo tanto, la percepción visual y la cognición pueden verse afectadas por las anomalías en los movimientos oculares.

Antes de continuar con la descripción de los movimientos oculares anormales, es preciso aclarar el concepto de patrones de exploración ocular (*scan paths*) que permite establecer la importancia del estudio de los movimientos oculares en diferentes culturas alrededor del mundo. Los patrones de exploración ocular hacen referencia al recorrido o secuencia de la mirada, producto del movimiento ocular durante la exploración de una escena (Henderson, 2003).

Al respecto, Nisbett y Miyamoto (2005) reportan que existen diferencias culturales en el procesamiento de información sensorial, la memoria y los patrones de exploración ocular, que ponen en evidencia que el contexto juega un papel importante en el juicio perceptivo. Particularmente, cuando se trata de la exploración de una escena natural, las personas de culturas orientales tienden a focalizar su atención sobre la información contextual; mientras que los sujetos de culturas occidentales, grupo en el cual se enmarcan los participantes del presente estudio, atienden a la información específica de los objetos.

Dicho patrón de exploración ocular impacta en el proceso de almacenamiento de la información de la escena o imagen. De acuerdo con Chua, Boland y Nisbett (2005) los filtros de saliencia participan para determinar u orientar los patrones de exploración de los sujetos a través de la creación de mapas de saliencia. Estos mapas que se generan en un lapso de 100 ms contribuyen a la codificación de la escena a través de la construcción de un modelo mental de la imagen en la memoria de trabajo. Cuando la representación mental de la escena se transfiere y se consolida en la memoria a largo plazo, facilita posteriormente la recuperación de la información que se filtra a partir de las demandas experimentales de la tarea y sobre todo, de las expectativas culturales del sujeto.

Algunas investigaciones (Evans, Rotello, Li & Rayner, 2009) sostienen que en tareas relacionadas con la percepción visual de escenas, los parámetros de movimientos oculares, relacionados con la amplitud del movimiento sacádico, la duración del movimiento y la duración de las fijaciones, no difieren entre grupos de personas orientales y occidentales, sugiriendo que tanto estadounidenses como chinos hacen uso

de estrategias similares para la percepción de escenas y almacenamiento de la información.

No obstante, la mayoría de los estudios reportan que los patrones de rastreo ocular en las culturas occidentales le permiten a estas personas identificar con mayor precisión diferentes detalles de los objetos, mientras que para los occidentales, el procesamiento visual de la escena se manifiesta de forma holística. Aspectos como la experiencia, la lectura, la socialización, la experticia, entre otros, podrían explicar las diferencias culturales mencionadas y su influencia en la asignación de saliencia y atención, pues el hecho de estar inmerso en una cultura en particular, hace que en última instancia, se construya el pensamiento de forma diferente (Rayner, Li, Williams, Cave & Well, 2007).

1.4 Caracterización de los movimientos oculares anormales

Todas las formas de los movimientos oculares están sujetas a interrupciones en varias condiciones neurológicas; sin embargo, los movimientos sacádicos son de particular interés dada la estrecha relación que existe entre este tipo de movimientos y la función cognitiva de la atención. Lo anterior hace que los movimientos sacádicos sean altamente susceptibles a deterioros cognitivos relacionados con trastornos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (Anderson & MacAskill, 2013).

Al respecto, las anomalías en los movimientos sacádicos pueden dividirse en diferentes categorías de acuerdo con los principales atributos que este movimiento representa. Por lo tanto, existen distorsiones de la velocidad, relacionadas con el entecimiento o aceleración del movimiento, distorsiones en la precisión asociadas a problemas de control del movimiento, y distorsiones en la iniciación o latencia del movimiento que corresponden a un aumento del intervalo de tiempo de reacción entre la aparición del estímulo y la iniciación del movimiento (Orban de Xivry & Lefèvre, 2007).

Cada tipo de anomalía se relaciona con los patrones de actividad provenientes de las motoneuronas oculares. Un patrón de actividad inferior al normal genera movimientos sacádicos lentos, mientras que un patrón de actividad con una amplitud inapropiada

produce distorsiones en la precisión del movimiento ocular (Ramat, Leigh, Zee & Optican, 2007). Adicionalmente, patrones de actividad anormal en el lóbulo frontal pueden generar intrusiones de movimientos sacádicos no deseados o alteraciones de movimientos anti-sacádicos, debido a fallas en mecanismos de inhibición (Johnston & Pirozzolo, 2013).

Las anomalías en los movimientos anti-sacádicos se presentan cuando el sujeto no tiene la habilidad para inhibir la sacada automática (error) y no logra corregir dicho movimiento rápidamente (corrección de errores) durante la consecución de una tarea. Estas anomalías que se manifiestan debido a las alteraciones en diferentes estructuras como los ganglios basales y el lóbulo frontal, se relacionan con déficit en las funciones ejecutivas y las enfermedades neurodegenerativas (Munoz & Everling, 2004). Las dificultades en este tipo de movimientos son fáciles de evidenciar a través de una tarea denominada anti-saccadic task, que busca que el individuo evite el movimiento rápido o sacádico hacia un estímulo que aparece de repente y dirija su mirada en la dirección opuesta (Levy, Mendell & Holzman, 2004).

La anomalía correspondiente a la fijación de la mirada está íntimamente relacionada con la intrusión de movimientos sacádicos reflexivos. En este caso, se presenta una alteración en los diferentes núcleos del tronco cerebral que intervienen en el mantenimiento de la mirada y la inhibición de la aparición de movimientos oculares no deseados que permiten evitar la inestabilidad de la fijación. Una de las alteraciones más representativas asociada a la inestabilidad de la fijación son los nistagmos congénitos (Pelphrey, Morris & McCarthy, 2005).

Por otro lado, las anomalías en los movimientos oculares de seguimiento se relacionan directamente con el retraso o aceleración del inicio del movimiento (latencia) y la disminución o aumento de la velocidad (velocidad) del mismo en tareas de persecución de objetos en movimiento. Dicha alteración obliga al sujeto a incorporar pequeños movimientos sacádicos de aproximación al estímulo para compensar el enlentecimiento del movimiento suave de persecución cuando la velocidad del objeto excede la capacidad de movimiento ocular (Grossberg, Srihasam & Bullock, 2012).

1.5 Movimientos oculares en las enfermedades neurodegenerativas

Teniendo en cuenta que la mayoría de trastornos neurodegenerativos relacionadas con la edad se acompañan de alteraciones oculomotoras (Anderson & MacAskill, 2013), diferentes investigaciones han evidenciado que los estudios fisiológicos de los movimientos oculares pueden detectar fácilmente dichas alteraciones.

Al respecto, las investigaciones sobre las anomalías oculomotoras con potencial de biomarcadores de la fase o progresión de la enfermedad, sugieren que los movimientos oculares sacádicos, así como los cambios en éstos, son posibles candidatos para biomarcadores (Willard & Lueck, 2014). Los patrones de anomalía en este caso, ofrecen medidas objetivas, fiables y precisas, de la etapa de la enfermedad, la progresión y la respuesta a la terapia o rehabilitación, debido a que evidencian cambios en el tiempo que están correlacionados con la progresión de otras características de la enfermedad a mediano y largo plazo (Anderson & MacAskill, 2013).

El estudio de las alteraciones oculomotoras en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington ha cobrado gran relevancia en los últimos veinte años (Peltsch, Hoffman, Armstrong, Pari & Munoz, 2008). Golding, Danchaiwijitr, Hodgson, Tabrizi y Kennard (2006) afirman que las medidas de los movimientos oculares sacádicos pueden ser considerados como biomarcadores de diagnóstico temprano de la enfermedad y su progresión.

El estudio llevado a cabo por Golding y colaboradores (2006) con pacientes con enfermedad de Huntington confirmada genéticamente en fases preclínicas, reporta el aumento en la latencia y disminución de la velocidad de los movimientos sacádicos. Así mismo, mencionan que en tareas de evaluación de movimientos anti-sacádicos aumenta el número de errores cometidos por los pacientes en comparación con los controles sanos, y aumenta el grado de distracción en tareas relacionadas con la evaluación de los movimientos oculares de seguimiento.

En cuanto al estudio de las anomalías de los movimientos oculares en la Enfermedad de Parkinson, las investigaciones señalan que existe una disminución en los

movimientos sacádicos voluntarios y predictivos, y alteraciones en tareas relacionadas con los movimientos anti-sacádicos; ambas correlacionadas con el deterioro del funcionamiento del sistema motor y las bajas puntuaciones en tareas cognitivas (Mosimann, Muri, Burn, Felblinger, Brien & McKeith, 2005). Sin embargo, para el caso de esta enfermedad hasta el momento no existe evidencia suficiente que permita establecer el potencial de los movimientos oculares como un biomarcador de inicio temprano de la enfermedad (MacAskill, 2012).

Lo expuesto anteriormente pone en evidencia que las alteraciones de los movimientos oculares se correlacionan con la presencia, la gravedad y el grado de deterioro cognitivo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson (Anderson & MacAskill, 2013). A continuación se hace referencia al estudio de los movimientos oculares anormales enfocado especialmente en la Enfermedad de Alzheimer, dado que esta patología es el principal objeto de interés en la presente investigación.

1.6 Movimientos oculares anormales en la Enfermedad de Alzheimer

A diferencia de los pacientes con otros tipos de demencia como el Parkinson, que manifiestan síntomas motores desde el inicio de la enfermedad, las personas en estadios tempranos de la Enfermedad de Alzheimer reportan quejas de memoria como uno de los primeros síntomas clínicos (Fuentes, 2012). Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo a partir de autopsias de pacientes con Enfermedad de Alzheimer han permitido establecer hallazgos importantes que van más allá del estudio de la memoria.

En primera medida, los estudios sobre esta patología han permitido identificar que existen daños en el lóbulo parietal, una estructura clave en la red de procesamiento visual y coordinación visuomotora, que afectan directamente el proceso visual en las primeras etapas de la enfermedad (Verheij, Muilwijk, Pel, van der Cammen, Mattace-Raso & van der Steen, 2012). De igual forma, se ha logrado demostrar que los núcleos oculomotores forman también parte de las estructuras afectadas por el procesos

patológico de esta enfermedad, presentándose por lo tanto, daños que se relacionan directamente con las alteraciones de los movimientos oculares (Tzekov & Mullan, 2013).

Especialmente, estudios como el de Karas, Scheltens, Rombouts, van Schijndel, Klein, Jones y Barkhof (2007) muestran que durante etapas tempranas de la EA se manifiestan alteraciones en el área del Precuneus, que como se mencionó anteriormente, es indispensable para el procesamiento de la atención espacial visual. Esta región que se aprecia en la región sagital medial del lóbulo parietal, presenta conectividad con la corteza parietal medial, corteza frontal, surco temporal superior, tálamo y tronco cerebral (Cavanna, Trimble, 2006).

Los hallazgos encontrados en personas con EA en etapas iniciales a través de estudios volumétricos de imágenes de resonancia magnética y estudios con técnicas de SPECT señalan la pérdida sináptica temprana del Precuneus y del lóbulo parietal medial; mientras que las alteraciones en pacientes con EA en etapas avanzadas de la enfermedad pueden estar relacionados predominantemente con atrofas a nivel del lóbulo temporal medial (Scheff & Price, 2001)

Karas, et al., (2007) logró establecer una asociación entre la atrofia del Precuneus y el funcionamiento visuoespacial, la velocidad del procesamiento y la atención en personas diagnosticadas con EA en etapas tempranas de la enfermedad. En su investigación, Karas y colaboradores (2007) realizaron comparaciones entre el volumen de Precuneus y pruebas neuropsicológicas que miden el funcionamiento en las esferas mencionadas. De tal forma, encontraron que las proporciones del volumen del Precuneus en etapas iniciales de la EA son menores en comparación con etapas posteriores de la EA y que este tipo de degeneración es específica para las etapas tempranas en las que no se evidencia aun una alteración significativa a nivel del hipocampo. A nivel funcional, las áreas parietales posteriores y mediales están directamente asociadas con procesos de recuperación del contexto espacial y el procesamiento de los aspectos egocéntricos del movimiento (Burgess, Maguire & Spiers, 2001).

La evidencia relacionada con la red neuronal en la que participan áreas parietales posteriores, áreas del giro cingulado y regiones pre-frontales, sugiere que la disfunción parietofrontal puede considerarse como el sustrato neuroanatomico de los déficits de la

atención en la EA, déficits que a su vez impactan en los parámetros y orientación de los movimientos oculares. Si se tiene en cuenta que la orientación de los movimientos oculares para el procesamiento de estímulos o eventos visuales en el medio ambiente son componentes importantes de la mayoría de actividades de la vida diaria, las alteraciones entonces de estos movimientos y su análisis pueden llegar a convertirse en indicadores de los cambios a nivel neuropatológico que impactan sobre el procesamiento y la construcción del pensamiento en esta población en etapas iniciales de la enfermedad (Rösler, Mapstone, Hays-Wicklund, Gitelman & Weintraub, 2005).

Así mismo, la disminución del volumen del Precuneus se asocia a la dificultad en la capacidad de navegación en el espacio y desorientación espacial, aspectos presentes desde los momentos iniciales de la EA (Moffat, Elkins & Resnick, 2006). La interacción entre el Precuneus posterior izquierdo, la ínsula, la corteza prefrontal y la región medial del hipocampo impactan en los procesos de navegación, de recuperación de información visual y procesos atencionales que permiten cambios de la atención voluntaria (Cavanna & Trimble, 2006; Wang, Zang, He, Liang, Zhang, Tian & Li, 2006).

Kravitz, Saleem, Baker y Mishkin (2011) afirman que a partir de las propiedades funcionales de las conexiones dorsales sobre el procesamiento visuoespacial, se han identificado diferentes vías: vía parieto – prefrontal, la vía parieto motora y la vía parieto temporal. La primera está relacionada con la memoria de trabajo espacial y el control descendente de los movimientos oculares, como se ha descrito previamente, la segunda se asocia con las ejecuciones de la acción que son guiadas a través de la información visual y también incluyen la modulación de los movimientos oculares, y la tercera corresponde al procesamiento de información relevante para la capacidad de navegación espacial, e involucra el movimiento del cuerpo, la dirección de la cabeza y la memoria espacial a largo plazo.

Es posible afirmar que las proyecciones de la corteza parietal a los sectores mencionados en el párrafo anterior, se encuentran comprometidas en las personas con EA en etapas tempranas de la enfermedad. Por lo tanto, las interacciones del lóbulo parietal y la corteza prefrontal dorsal, relacionados con la memoria de trabajo, presentan dificultades en el suministro a estos últimos de datos espaciales detallados, necesarios para la modulación ejecutiva del procesamiento sensorial y la atención espacial que a

través del procesamiento *top-down* modula la generación de los movimientos oculares. Así mismo, Las vías recíprocas entre el lóbulo parietal inferior, los campos oculares frontales y el áreas de Brodmann 46 que constituyen el lugar de integración para la información espacial y la atención, así como la vía parieto motora y parieto temporal, se pueden ver implicadas en la degeneración patológica característica de la EA (Giaccio, 2006).

Las investigaciones que se han desarrollado desde mediados de los años ochenta sobre los patrones de movimientos oculares, han revelado que los movimientos anormales de los ojos son marcadores sensibles de enfermedad neurológica y son herramientas útiles en el diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Alzheimer (Garbutt, et al., 2008). Sin embargo, dada la dificultad para la precisión del inicio de la EA, es necesaria más información sobre la relación entre la alteración oculomotora y el tiempo de evolución de la demencia para establecer específicamente si los movimientos oculares se ven alterados desde el inicio de la enfermedad.

Al respecto, los estudios con pacientes en etapas leves y moderadas muestran que existe una fuerte correlación entre la gravedad de las anomalías en los movimientos oculares y la severidad de la demencia tipo Alzheimer (Hutton, Nagel & Loewenson, 1984; Schewe, Uebelhack & Vohs, 1999). Las investigaciones llevadas a cabo en pacientes con EA en etapas tempranas de la enfermedad han reportado que existen diferencias entre la eficiencia oculomotora de las personas mayores sanas (controles pareados por edad y sexo) y la eficiencia de los movimientos oculares de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer incipiente (Bylsma, Rasmusson, Rebok, Keyl, Tune & Brandt, 1995; Pasgreta, Nowińska, Feit, Płaszczycza, Walecki & Gorzelańczyk, 2012).

La idea expuesta anteriormente se ve respaldada por las investigaciones enfocadas en la diferenciación del envejecimiento normal y patológico que reportan la existencia de déficits específicos y diferenciados en los movimientos oculares de los pacientes con EA, en comparación con los pacientes con Deterioro Cognoscitivo Leve y sujetos sanos (Yang, Wang, Su, Xiao, Kapoula, 2013). Por consiguiente, es posible inferir que desde etapas tempranas de la EA se comienzan a evidenciar patrones anormales de

movimientos oculares que pueden ser marcadores diferenciales de otros trastornos amnésicos como el Deterioro Cognoscitivo Leve.

Consecuente con lo expuesto, en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve y/o moderada se han identificado diferentes anomalías en los movimientos oculares. Una de las alteraciones más estudiada es la relacionada con los movimientos sacádicos. Al respecto, las investigaciones mencionan que estos pacientes presentan un aumento en la latencia de las sacadas (Boxer, Garbutt, Seeley, et al., 2012; Chang, et al., 2014; Yang, Wang, Su, Liu, Xiao & Kapoula, 2011), alteraciones en la precisión de la sacada (Parkinson & Maxner, 2005), inestabilidad de la fijación de la mirada debido a la aparición de movimientos sacádicos reflexivos (Chang, et al., 2014; Anderson & MacAskill, 2013) en comparación con sujetos que tienen demencia frontotemporal y controles sanos.

Cuando se trata de una tarea que pretende evaluar los movimientos anti-sacádicos, los pacientes con Enfermedad de Alzheimer realizan movimientos sacádicos reflexivos hacia el estímulo de forma espontánea, que impiden la consecución adecuada de la tarea por encima del promedio de errores cometidos por los controles sanos (Crawford, Higham, Renvoize, Patel, Dale, Suriya & Tetley, 2005). Adicionalmente, los pacientes con EA presentan un alto número de errores no corregidos, anormalidad que se correlaciona con la severidad de la demencia y puede ser atribuida a la degeneración del lóbulo frontal que genera déficits en la inhibición (Yang, et al., 2011).

En comparación con los estudios desarrollados en torno a los movimientos sacádicos, los estudios sobre las alteraciones de los movimientos oculares de seguimiento en la Enfermedad de Alzheimer son escasos. Las investigaciones reportan que los pacientes con EA presentan alteraciones en los movimientos oculares de seguimiento en comparación con pacientes con controles sanos (Chang, et al., 2014). En tareas que evalúan este tipo de movimiento, se evidencia un aumento de la latencia para blancos móviles verticales y horizontales; así como la reducción de la aceleración inicial del movimiento (Garbutt, Matlin, Hellmuth, Schenk, Johnson, Rosen & Boxer, 2008).

A partir de la evidencia expuesta, es posible considerar que el análisis de los movimientos oculares en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer puede revelar varias características claves que apunten a enriquecer un diagnóstico específico de la

enfermedad. Por consiguiente, es indispensable continuar profundizando en este campo para consolidar la evidencia que permita establecer si los movimientos oculares anormales tienen potencial como biomarcadores para las enfermedades neurodegenerativas y especialmente para la Enfermedad de Alzheimer.

1.7 Estudio de la memoria a partir del comportamiento oculomotor

Además de las investigaciones de los movimientos oculares como biomarcadores, el análisis del comportamiento oculomotor ha permitido profundizar en el campo de la neurociencia cognitiva en temas relacionados con enfermedades neurológicas, daño cerebral, neurodesarrollo, percepción, emoción, trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, construcción de interfaces cerebro-computador, entre muchos otros (Hannula, Ryan, Tranel & Cohen, 2007). No obstante, para el fin del presente estudio, se hará mención únicamente a algunos de los trabajos relacionados con la memoria, debido a que ésta es la función que se ve más comprometida en la Enfermedad de Alzheimer.

El estudio de los patrones de comportamiento ocular ha evidenciado que los movimientos de los ojos del paciente con EA pueden revelar elementos sobre la experiencia previa relacionados con la memoria, sin apelar a los informes verbales y sin requerir un recuerdo consciente por parte de la persona (Hannula, Althoff, Warren, Riggs, Cohen & Ryan, 2010). De acuerdo con Crutcher, Calhoun-Haney, Manzanares, Lah, Levey y Zola (2009) la monitorización de los movimientos oculares posibilita tanto la evaluación de la memoria relacionada con la detección precoz del Deterioro Cognitivo Leve, como la evaluación de aspectos relevantes de dicha función para la Enfermedad de Alzheimer.

El reconocimiento es uno de los aspectos relevantes de la memoria declarativa episódica, aquella que se relaciona con la capacidad de recuerdo de hechos o eventos de forma consciente, que puede ser estudiado a través del registro de los movimientos oculares. La importancia del estudio del reconocimiento en pacientes con déficit de memoria se debe a que este elemento depende directamente de la integridad del lóbulo temporal medial que incluye la región hipocampal, área que se encuentra

considerablemente comprometida en pacientes con alteraciones mnémicas y enfermedades neurodegenerativas como la EA (Manns, Stark & Squire, 2000).

Adicionalmente, la memoria de reconocimiento está ligada al funcionamiento e integridad de la corteza parietal medial posterior y la corteza prefrontal izquierda, pues se evidencia activación del Precuneus y de la corteza frontal lateral inferior izquierda en tareas relacionadas con la recuperación de memoria episódica (Dörfel, Werner, Schaefer, Von Kummer & Karl, 2009). Si se tiene en cuenta que este tipo de memoria permite que el conocimiento actual se asocie con experiencias pasadas, requiere por lo tanto de dos procesos diferenciados: recuerdo y familiaridad. Por un lado, el recuerdo implica el reconocimiento que asocia los hechos con la experiencia previa, mientras que la familiaridad se relaciona con el sentido de semejanza del estímulo visual (Kahn, Davachi & Wagner, 2004).

El Precuneus posterior se activa durante la recuperación de las imágenes mentales en conjunto con la región hipocampal. Por lo tanto, se esperaría que los sujetos con EA que como se vio anteriormente, presentan deterioro significativo de las áreas parietales, presenten de igual forma dificultades en la regeneración o recuperación de las asociaciones contextuales de las imágenes mentales, particularmente, cuando la evocación o recuperación de la información se debe dar en periodos de latencia mayor a un minuto (Lundstrom, Ingvar & Petersson, 2005). En este caso, la habilidad para codificar la información puede estar preservada, pero la efectividad en la evocación se ve disminuida a medida que se incrementa la latencia.

Por otro lado, a partir de los estudios de neuroimagen se ha demostrado que la recuperación de la memoria de reconocimiento implica la actividad de la corteza prefrontal izquierda, pues esta región facilita y orienta el acceso al conocimiento del carácter semántico de la información, mantiene las señales de recuperación y participa en la selección de información relevante (Lundstrom, Ingvar & Petersson, 2005).

Crutcher, et al. (2009) propone que la evaluación del elemento de reconocimiento mencionado se puede realizar a partir del paradigma de la tarea comparación visual pareada (VPC del inglés *visual paired-comparison task*). Esta tarea puede ser considerada como una prueba de memoria sensible a la detección de trastornos de la

memoria y déficits en estadios prodrómicos de la EA. Así mismo, los autores afirman que la tarea es altamente sensible a daños mínimos en el hipocampo, de acuerdo con estudios realizados en ratas, monos y seres humanos.

La tarea VPC es una tarea de memoria de reconocimiento que evalúa la preferencia del individuo a través de la proporción de tiempo de observación que el sujeto tiene con relación a una imagen novedosa, en comparación con una imagen que ha visto previamente. Para esta tarea en particular, el análisis de los movimientos oculares está orientado hacia el porcentaje y la duración de las fijaciones. En sujetos sanos, el porcentaje de fijaciones y su duración aumenta de forma desproporcionada hasta alcanzar aproximadamente el 70% sobre aquellos aspectos novedosos (Zola, Manzanares, Clopton, Lah, & Levey, 2013). Mientras que en las personas con déficit de memoria la proporción de fijaciones se distribuye de forma casi equitativa entre el estímulo novedoso y el estímulo conocido (Crutcher, et al., 2009).

Los trabajos mencionados sugieren que el análisis de los movimientos oculares, más allá de su posible potencial como biomarcadores de las enfermedades neurodegenerativas, pueden alcanzar un valor importante en la evaluación de las medidas comportamentales. Los efectos de las alteraciones en la función cognitiva de la memoria sobre el comportamiento de los movimientos oculares se muestran como medidas prometedoras para la identificación y caracterización de trastornos como la Enfermedad de Alzheimer (Hannula, Althoff, Warren, Riggs, Cohen & Ryan, 2010). Sin embargo, es indispensable profundizar en este ámbito para confirmar su valor diagnóstico y/o predictivo.

Objetivos

2.1. Objetivo general

Caracterizar los movimientos oculares de un grupo de individuos diagnosticados con posible Enfermedad de Alzheimer y un grupo control en una muestra de la población colombiana.

2.2. Objetivos específicos

Caracterizar los movimientos oculares sacádicos y anti-sacádicos a través del desarrollo de diferentes tareas oculomotoras en una muestra de pacientes con Enfermedad de Alzheimer y un grupo control.

Identificar la asociación entre los parámetros de movimientos oculares y el desempeño en una prueba tradicional de tamizaje en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y un grupo control.

Evaluar la memoria de reconocimiento a través del comportamiento oculomotor en la tarea de comparación visual pareada en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y un grupo control.

Metodología

3.1. Participantes

Se seleccionó una muestra a conveniencia, reclutando quince adultos entre 63 y 83 años de edad, que fueron diagnosticados por consenso con posible Enfermedad de Alzheimer por parte del equipo interdisciplinario para el estudio de demencias del Grupo de Investigación en Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia.

La selección se llevó a cabo teniendo en cuenta dos aspectos principalmente: el primero se refiere al tamaño de la muestra, mientras que el segundo hace referencia a los requisitos específicos de los participantes.

La muestra seleccionada a conveniencia corresponde a una sub-muestra del grupo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve o moderada que se encuentra disponible en la base de datos del Grupo de Investigación en Neurociencias. Atendiendo a los objetivos y el alcance de la investigación, y teniendo en cuenta estudios realizados previamente con pacientes con EA (ver tabla 2.) con quince pacientes se logró generar hallazgos que permiten una mejor comprensión de la EA y orientar futuras investigaciones que apoyen el desarrollo de herramientas de diagnóstico temprano para la EA.

El segundo aspecto a tener en cuenta en la selección de los participantes es el puntaje obtenido por cada sujeto en la Escala de Deterioro Global (GDS), dado que para los requerimientos del estudio es necesario que el paciente tenga un puntaje igual o inferior a cuatro en dicha escala de deterioro para que pueda considerarse que el sujeto se encuentra en una etapa leve o moderada de la EA.

Así mismo, se reclutó un grupo control del mismo número de adultos pareados por edad y sexo. El grupo control fue seleccionado de los participantes al Programa de Fortalecimiento de Habilidades Lingüísticas y Cognitivas “mentes en Acción” del Centro de la Comunicación Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, asegurando a través de la evaluación de expertos que se lleva a cabo en el programa, que los sujetos del grupo control no presentan alteraciones cognoscitivas asociadas al Deterioro Cognoscitivo Leve o demencia.

Tabla 2. Estudios de movimientos oculares en pacientes con EA.

| Estudio | Muestra |
|--|------------------------------|
| Long latency and high variability in accuracy-speed of prosaccades in Alzheimer's disease at mild to moderate stage (Yang, et al., 2011) | EA: 9 |
| | Deterioro cognitivo leve: 9 |
| | Controles: 10 |
| Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment (Kapoula, et al., 2014) | Ea: 18 |
| | Deterioro cognitivo leve: 15 |
| | Controles: 21 |
| Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease (Boxer, & Miller, 2005). | EA: 10 |
| | Controles 27 |
| | Demencia Frontotemporal: 28 |
| Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease (Lueck, Mendez & Perryman, 2012). | EA: 14 |
| | Controles: 14 |
| Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease (Crawford, et al., 2005). | EA: 18 |
| | Controles: 36 |
| Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease (boxer, et al., 2012). | EA: 10 |
| | Controles: 27 |
| Effects of Stimulus Predictability and Interstimulus Gap on Saccades in Alzheimer's Disease (Abel, Unverzagt, Yee, 2002). | EA: 14 Controles: 14 |

Entre los criterios de inclusión para los pacientes con EA se tuvieron en cuenta: (1) que el adulto aceptara participar en el estudio dando su asentimiento, que quedó registrado en

el consentimiento informado (anexo 1.), (2) tener entre 60 y 85 años, (3) fue necesario que el participante contara con el diagnóstico de posible enfermedad de Alzheimer en etapa leve (GDS 4) o moderada (GDS 5) y (4) por último el participante presentó copia de un examen oftalmológico realizado en los últimos siete meses antes del momento de la prueba para descartar defectos del campo visual.

Los participantes que presentaron alteraciones auditivas o visuales no corregidas o que portaban anteojos en mal estado, que le impidan el desarrollo de la tarea y la comprensión de instrucciones sencillas fueron excluidos de la muestra. Adicionalmente, no se tuvieron en cuenta los pacientes que se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad (GDS 6) en el momento de realizar las pruebas.

Participaron en total 30 sujetos en total (23 mujeres, 7 hombres, $M_{edad} = 72,8$ años, rango 63 – 83) 15 de los cuales pertenecen al grupo EA y 15 al grupo Control (ver Tabla 3). A diferencia de uno de los participantes del grupo EA quien contaba con un GDS 4, los demás participantes contaron con un diagnóstico de EA correspondiente al GDS 5.

Tabla 3. *Datos sociodemográficos de los grupos: EA y Control*

| | EA | CONTROL |
|-------------|--------------------|--------------------|
| N | 15 | 15 |
| Género | 3 M; 12 F | 4 M; 11 F |
| Edad | $M = 72,83$ (5,66) | $M = 72,42$ (5,22) |
| Escolaridad | $M = 12,43$ (3,60) | $M = 12,41$ (3,71) |

Nota: M: Masculino; F: Femenino.

3.2. Instrumentos

A todos los participantes se les aplicó la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA). La prueba fue seleccionada debido a que es una de las pruebas de tamizaje cognoscitivo más utilizadas. Adicionalmente, la prueba MoCA ha arrojado una mejor discriminación entre los grupos EA y sujetos sanos, en comparación con la prueba MMSE, por lo que el MoCA es superior al MMSE como herramienta de evaluación global, particularmente en la identificación de etapas tempranas del deterioro cognitivo (Roalf, et al., 2013).

Todos los movimientos oculares que se tuvieron en cuenta durante la realización del estudio fueron registrados y medidos a través del equipo de Eye-Tracking Tobii Tx300. Este dispositivo reconoce y almacena información sobre el comportamiento de los movimientos de los ojos con una frecuencia de 300Hz (muestras recolectadas por segundo por cada ojo), dando de esta forma gran exactitud y precisión en la recolección de datos.

El Eye-Tracking cuenta con una pantalla LCD de 23 pulgadas y resolución de 1920×1080, que se utilizó para la presentación de los estímulos, y un dispositivo un hardware ubicado debajo de la pantalla que emite luz infrarroja y posee cámaras que captan los reflejos de las emisiones de luz. Para calcular las medidas relacionadas con los parámetros de velocidad, latencia y precisión de cada uno de los movimientos oculares que se requieren analizar, se hizo uso del algoritmo matemático de filtro de umbral de velocidad (I-VT) incorporado en el software Tobii Studio que permite diferenciar las fijaciones oculares de los movimientos sacádicos por medio de umbrales de velocidad. Teniendo en cuenta lo mencionado, se estableció un umbral de velocidad ocular de 30°/s para delimitar el inicio y la terminación del movimiento sacádico.

3.3. Procedimiento

Inicialmente, se realizó la valoración de cognoscitiva de tamizaje MoCA a cada uno de los participantes del grupo EA y el grupo control. A continuación, los participantes del grupo EA y los controles desarrollaron diferentes tareas que permitieron el registro de los movimientos oculares. Las sesiones de registro fueron llevadas a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Comunicación de la Universidad Nacional, por medio del equipo Eye-Tracking Tobii Tx300 y estuvieron a cargo del investigador principal.

Para cada sesión, el participante permaneció sentado en frente del Eye-Tracker en una silla estática ubicada a 66 centímetros de distancia de la pantalla, bajo condiciones de iluminación constante. A continuación, se llevó a cabo una breve sesión de calibración de nueve puntos ubicados cada uno a una distancia $\leq 18^\circ$. Para la calibración, se le solicitó al participante mantener la cabeza lo más estática posible y seguir únicamente

con la mirada un punto rojo en movimiento. De esta forma, el software del equipo calculó la precisión de la adquisición de los datos y se aseguró la detección de forma adecuada de la posición y el movimiento de ambos ojos.

Después de la calibración, se les presentaron a los participantes las tareas que aparecen a continuación. Para cada tarea, se llevaron a cabo cuatro ensayos de familiarización para garantizar que el participante comprendiera la instrucción de la tarea correctamente. Adicionalmente, para asegurar que el déficit en memoria, característico de la EA, no interfiriera con la ejecución exitosa de la tarea, a todos los participantes del grupo control y grupo EA se les repitieron las instrucciones antes de iniciar cada ensayo.

3.3.1. Tarea para el registro de los movimientos sacádicos

Con el objetivo de caracterizar los patrones de movimientos oculares sacádicos de los participantes se llevó a cabo una tarea de movimientos pro-sacádicos. Se le solicitó al participante observar fijamente y mantener la mirada en el estímulo que aparece en el centro de la pantalla (punto de fijación), para luego dirigirla tan rápido como fuese posible, hacia cualquier estímulo aparezca en otra posición de la pantalla (estímulo objetivo).

Cada ensayo consistió en presentarle al participante un círculo de color rojo de 0,4° de diámetro fijado en el centro de la pantalla (0°) por una duración de 3000 milisegundos (punto de fijación) y luego presentarle de forma aleatoria un estímulo objetivo o repentino de color verde en forma de círculo, ubicado entre 8°, 11° o 15° en cualquiera de las dos posiciones periféricas a lo largo de la línea horizontal, por una duración de 2000 milisegundos (Alichniewicz, Brunner, Klünemann & Greenlee, 2013; van Stockum, MacAskill, Anderson & Dalrymple-Alford, 2008).

La tarea pro-sacadas se dividió en dos condiciones: condición no-gap y condición gap. Durante la primera condición el punto de fijación desaparece cuando el estímulo objetivo emerge (Munoz & Everling, 2004), mientras que en la segunda condición hay una latencia de 200ms entre la desaparición del punto de fijación y la aparición del estímulo objetivo (ver Figura 2).

Cada ensayo se repite tres veces para cada una de las condiciones por ocho bloques, para un total de 48 ensayos por participante.

3.3.2. Tarea para el registro de movimientos anti-sacádicos

Para la consecución de la tarea anti-sacada se le solicita al participante observar fijamente y mantener la mirada en el estímulo ubicado en el centro de la pantalla (punto de fijación), para luego dirigir la mirada, tan rápido como sea posible y a la misma distancia del centro, en dirección opuesta a la posición del estímulo objetivo (como si se tratara de un espejo) (ver figura 2).

Durante cada ensayo se le presenta al participante un círculo de color rojo de $0,4^\circ$ de diámetro situado en el centro de la pantalla (0°) durante 3000 milisegundos (punto de fijación), seguido por un estímulo objeto ubicado a 8° , 11° y 15° a la derecha o a la izquierda del centro de la pantalla de forma aleatoria durante 2000 milisegundos (Levy, Mendell & Holzman, 2004). Al igual que la tarea de pro-sacadas, esta tarea cuenta con las condiciones de no-gap y gap. Cada ensayo se repite tres veces para cada una de las condiciones por ocho bloques, para un total de 48 ensayos por participante.

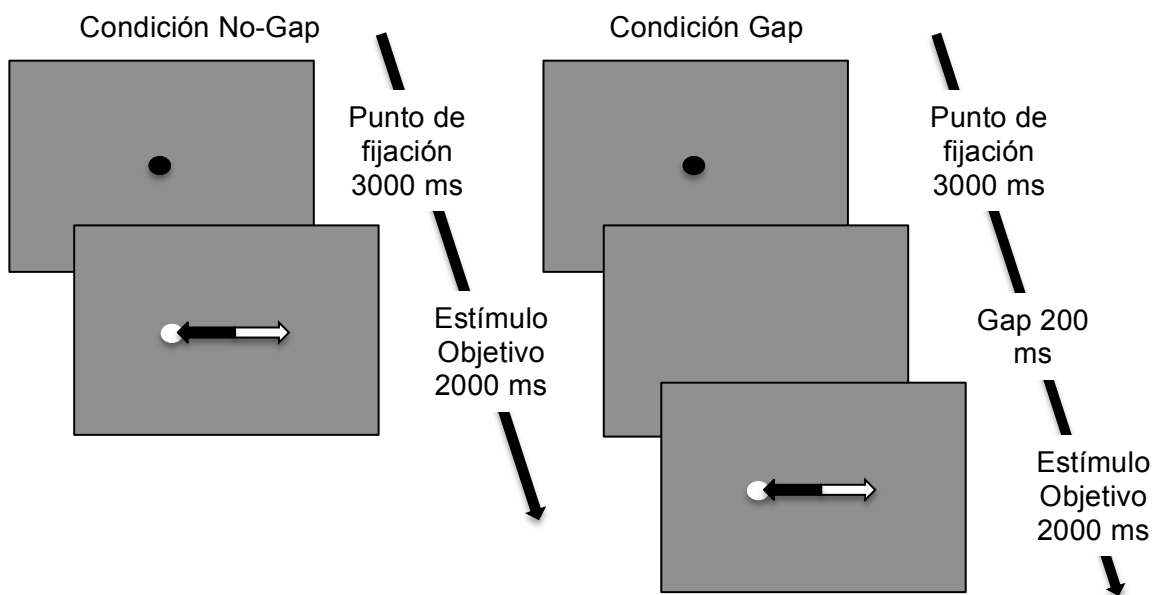


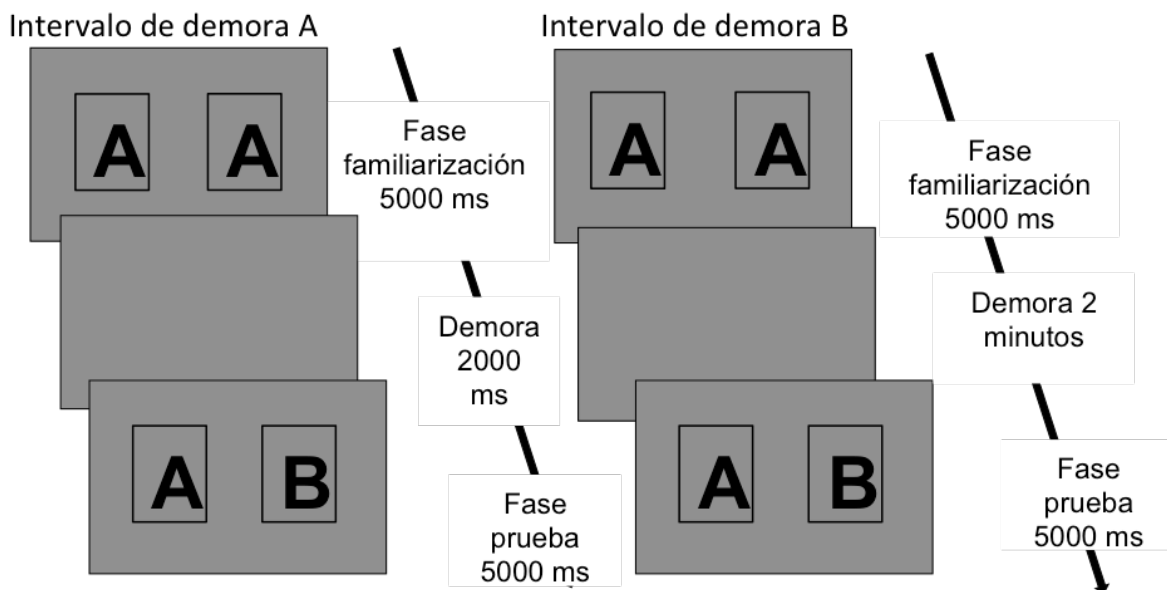
Figura 2. Secuencia de la presentación del estímulo durante la tarea oculomotora pro-sacádica y anti-sacádica. Los estímulos fueron presentados en dos condiciones: gap y

no-gap, con una separación de 200 ms (una pantalla en blanco) entre el punto de fijación y el estímulo objetivo durante la condición gap. Las tareas pro-sacadas y anti-sacada utilizan presentaciones de estímulos idénticos. Las flechas negras y blancas indican las respuestas correctas en los ensayos pro-sacada y anti-sacada respectivamente.

3.3.3. Tarea para la evaluación de la memoria de reconocimiento

La tarea de comparación visual pareada ha demostrado sensibilidad para la detección de deterioro de la memoria asociado al deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer (Crutcher et al., 2009; Lagun, et al., 2011). Para la ejecución de esta tarea se le pidió al participante que observara las imágenes que aparecieron en la pantalla como si estuviera viendo televisión.

La tarea consistió en dos fases: familiarización y prueba. Durante la fase de familiarización se presentaron dos imágenes idénticas ubicadas una al lado de la otra durante 5000 milisegundos. Luego de un periodo de 2000 milisegundos o 2 minutos, se dio inicio a la fase de prueba en la que se presentaron en la pantalla dos imágenes durante 5000 milisegundos (Zola, Manzanares, Clopton, Lah, & Levey, 3013;). En la fase de prueba se mostró una imagen idéntica a la que se presentó en la fase de familiarización y una imagen nueva (ver Figura 3).



.Figura 3. Estructura de la presentación de la tarea de Comparación Visual Pareada.

La selección de los estímulos presentados se realizó teniendo en cuenta el estudio realizado por Lagun (et al., 2011) con el propósito de establecer comparaciones entre los resultados encontrados en el presente estudio y los hallazgos reportados por este autor, quien manifiesta que existen diferencias en el desempeño de tarea de comparación visual pareada entre un grupo de personas con Deterioro Cognitivo Leve, Enfermedad de Alzheimer y un grupo control. Las imágenes seleccionadas eran en su totalidad imágenes en blanco y negro, de alto contraste de 4,4 pulgadas de ancho por 6,5 pulgadas de alto. Se utilizaron imágenes únicas para cada ensayo (Figura 4).

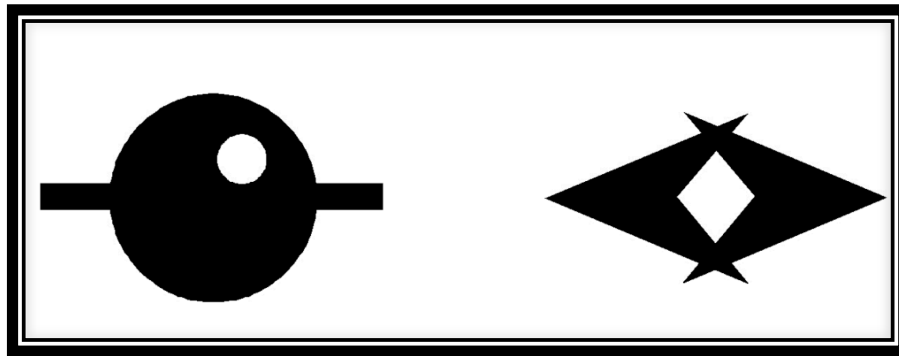


Figura 4. Ejemplo del tipo de imágenes presentadas en la tarea de Comparación Visual Pareada. En la figura se observa la presentación de los estímulos durante la fase de prueba, en la cual se presenta una imagen familiar y una imagen novedosa.

La posición de la imagen nueva y la imagen familiar en el lado derecho o izquierdo de la pantalla fue seleccionada de forma aleatoria y de manera equitativa. La tarea se repitió para cada periodo de latencia entre la fase de familiarización y la fase de prueba (2000 milisegundos y 2 minutos) 10 veces, que corresponden a un total de 20 ensayos. La duración del periodo de latencia de 2 minutos fue seleccionada teniendo en cuenta que los pacientes con deterioro cognitivo leve evidencian dificultades de memoria después de este plazo (Crutcher et al., 2009; Lagun, et al., 2011).

3.4. Análisis de datos de los movimientos oculares

Teniendo en cuenta las diferencias reportadas en investigaciones previas entre los movimientos oculares de sujetos sanos, Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer, el análisis de datos de los movimientos oculares de la presente investigación

se centra en analizar los parámetros relacionados con el aspecto cognitivo del control del movimiento ocular.

Es de especial interés para las dos condiciones de la tarea de movimientos pro-sacádicos los siguientes parámetros: 1) latencia, entendida como el tiempo de reacción del movimiento sacádico (Saccadic Reaction Time, SRT) fue medida por el tiempo desde la aparición del estímulo objetivo y el primer movimiento sacádico, 2) velocidad pico que fue medida de acuerdo con la velocidad máxima alcanzada durante el movimiento sacádico, 3) duración del movimiento, 4) cantidad de movimientos sacádicos para alcanzar el estímulo objetivo, 5) cantidad de omisiones, medida de acuerdo con la ausencia de movimiento frente a la presentación del estímulo objetivo (ver Figura 5).

Estos parámetros fueron evaluados de forma individual para cada participante. En todos los casos, se excluyeron del análisis los movimientos sacádicos anticipatorios que registraron una latencia inferior a 100 ms y cuya velocidad fue inferior a 150°/s. De acuerdo con el filtro de umbral de velocidad (I-VT) la velocidad ocular de 30°/s marcó el comienzo y la terminación del movimiento sacádico. Para el análisis únicamente se tuvo en cuenta el primer movimiento sacádico después de la aparición del estímulo objetivo y se calificó como correcto si estaba en la dirección orientada al estímulo objetivo.

Para las tareas de movimientos anti-sacádicos, se tuvieron en cuenta los movimientos cuya latencia fuese superior de 90 ms. Para estas tareas, los movimientos sacádicos reflexivos en la dirección del estímulo objetivo se clasificaron como errores de dirección; adicionalmente, se tuvieron en cuenta la cantidad de errores corregidos para cada ensayo (siempre y cuando el movimiento en dirección al objetivo fuese corregido por un movimiento sacádico fuera del estímulo y en la dirección opuesta). Durante las dos condiciones de la tarea de movimientos anti-sacádicos, también se analizaron los datos de latencia (SRT), porcentaje de movimientos realizados de forma correcta y omisiones.

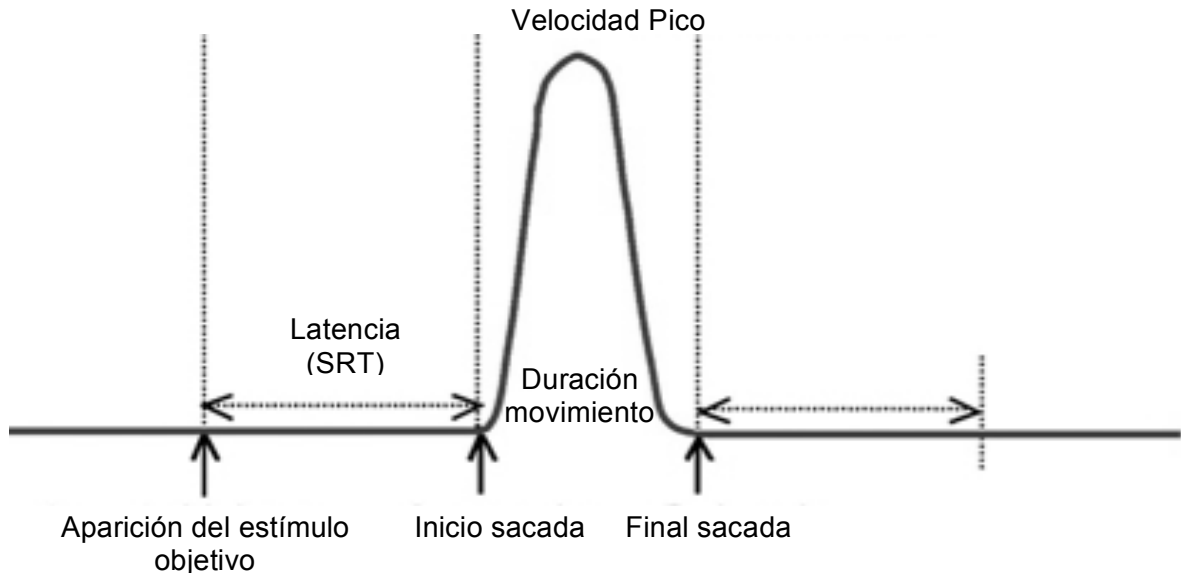


Figura 5. Representación gráfica de los parámetros de los movimientos oculares.

El análisis de la tarea de memoria de reconocimiento se llevó a cabo según los parámetros de fijación ocular. De acuerdo con Crutcher (2009) y Lagun (2011), una fijación corresponde a la permanencia de la mirada en un punto fijo dentro de 1° de ángulo visual durante un periodo igual o superior a 100 ms. Los datos fueron analizados a través de la configuración de dos áreas de interés (AOI): área de la imagen familiar y área de la imagen novedosa, excluyendo del análisis toda fijación fuera de las dos áreas mencionadas. Así mismo, se tuvieron en cuenta dos criterios: 1) Duración total de la visita, entendida como el tiempo total de las fijaciones en un área de interés particular, 2) número total de fijaciones realizadas al área de interés.

3.5. Diseño de muestreo

Para establecer si existen diferencias en los movimientos oculares y el grado de desempeño en la prueba de tamizaje MoCA y la evaluación de la memoria de reconocimiento entre individuos diagnosticados con posible Enfermedad de Alzheimer y personas sin esta patología en la población colombiana se implementó un diseño para muestras independientes. La selección de las variables de los movimientos oculares que están asociadas con el resultado de la prueba de desempeño cognoscitivo de tamizaje y de la evaluación de la memoria de reconocimiento que permiten diferenciar entre

individuos con posible Enfermedad de Alzheimer (EA) e individuos del grupo control se realizó con un diseño relacional para la variable independiente de efectos aleatorios.

3.6. Metodología estadística

Las diferencias en la distribución de frecuencias entre el grupo de personas diagnosticadas con EA y un grupo control en las respuestas de las pruebas neuropsicológicas de tamizaje y la evaluación de la memoria de reconocimiento, se empleó una prueba de Chi-cuadrado de homogeneidad, los resultados se expresan en porcentaje de personas en cada una de las categorías de cada respuesta.

La selección de la prueba de comparación de promedios entre grupos para cada uno de los movimientos oculares se realizó de la siguiente manera: Inicialmente, se determinó si las variables presentaban distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov en los casos en que no existía distribución normal, los datos fueron transformados en raíz cuadrada del valor + 1, y a continuación se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov la existencia de normalidad, si no se normalizaban se aplicó la prueba correspondiente de acuerdo a la siguiente figura de toma de decisiones. Adicionalmente se estableció si existía homogeneidad entre las varianzas de cada tratamiento con el estadístico de Levene (Figura 6).

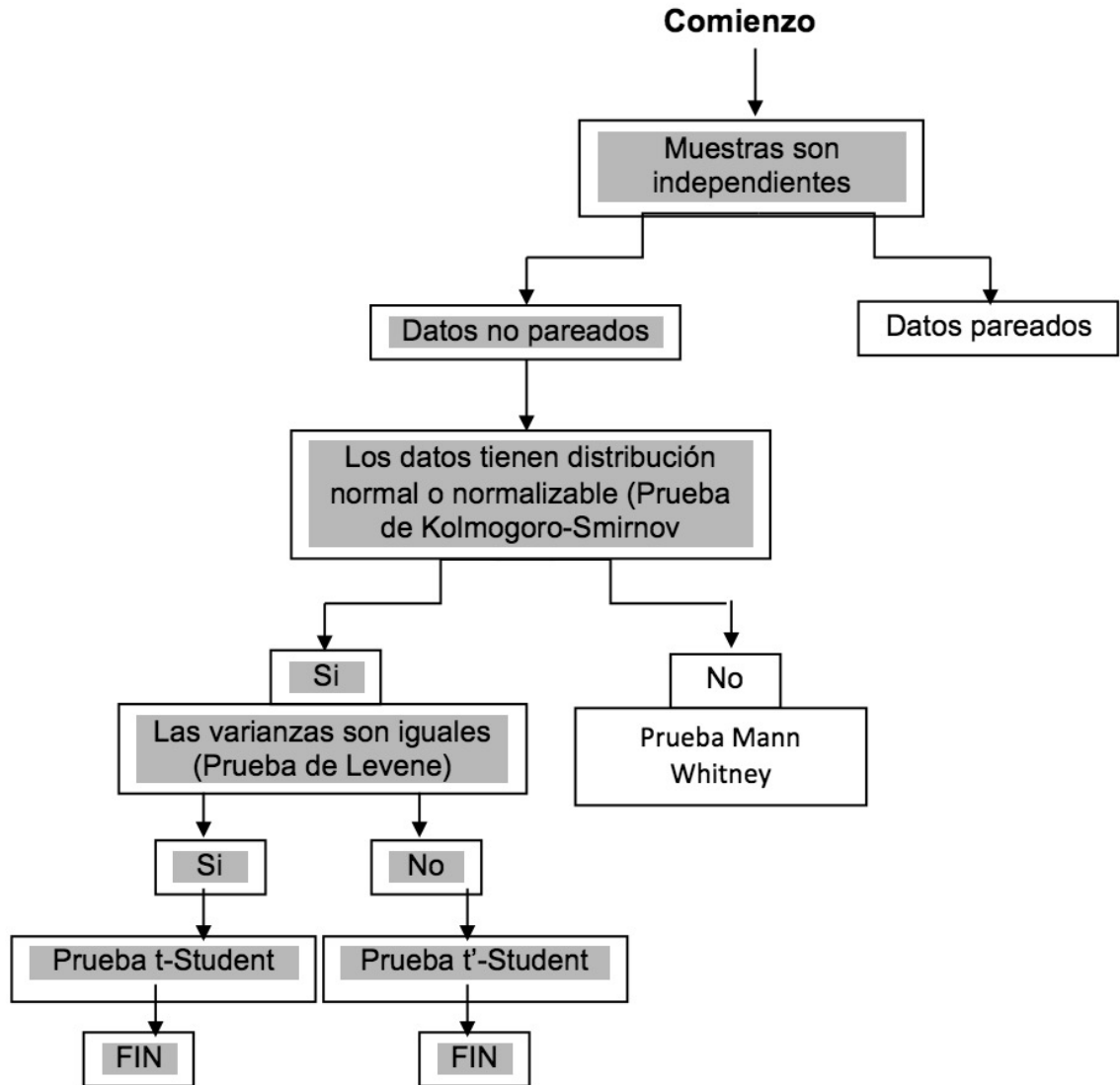


Figura 6. Metodología la selección de la prueba estadística para comparación de la expresión de factores en células LP y BO. Las áreas sombreadas determinan la ruta a seguir.

3.7. Organización

Toda la información de los participantes fue recopilada por el software Tobii Studio y exportada para su análisis al programa SPSS 17. El proyecto fue realizado en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Comunicación de la Facultad de Medicina de la

Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá. Los equipos requeridos para la realización del proyecto fueron proporcionados por el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Comunicación de la Universidad Nacional de Colombia.

3.8. Consideraciones éticas

Se recibió la aprobación del Comité de Ética Institucional de la Universidad Nacional de Colombia- Facultad de Medicina. Toda la documentación de esta investigación fue manejada de manera estrictamente confidencial y sin propósitos publicitarios. La información con respecto a los participantes fue manejada de manera confidencial, y en ningún momento se hace referencia a datos particulares de los mismos.

Los procedimientos requeridos para la realización del presente estudio consistieron en: Toma de Datos Clínicos. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este proyecto se considera de Riesgo Mínimo por lo que "...Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico..." (art. 11). Las sesiones para el desarrollo de las tareas que permiten la caracterización de los movimientos oculares con el dispositivo Eye-Tracker Tobii TX300, así como la sesión de evaluación neuropsicológica, representan una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual situación médica, psicológica, social o educativa, y se enmarcan como Riesgo Mínimo de acuerdo con el artículo del Ministerio de Salud citado previamente.

En todos los casos se le permitió al adulto elegir su participación o no en el estudio. Se entregó a cada persona un formato de consentimiento informado (Anexo 1) de acuerdo con el artículo 15 de la Resolución 8430, que fue diligenciado en su totalidad y firmado por cada participante, o en su caso, su representante legal, autorizando su participación en el estudio de forma voluntaria, sin coacción alguna y con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos que conlleva el estudio. Posteriormente, se hará entrega de resultados generales de la investigación a los participantes cuando se haya finalizado la investigación, los resultados NO se entregaran de manera individual.

Resultados

Los resultados que se presentan en esta sección están divididos en cuatro apartados. En el primero se muestra una descripción de la distribución de frecuencias para cada grupo de acuerdo con las subpruebas de la evaluación de tamizaje MoCA. En el segundo apartado se presenta la caracterización de los parámetros de movimientos oculares evaluados en los participantes del estudio. En el tercer apartado se comparan los parámetros de los movimientos oculares con la puntuación total obtenida en la prueba de tamizaje MoCA. En el último apartado, se describe el desempeño de los participantes en la tarea de Comparación Visual Pareada (CVP).

4.1. Distribución de frecuencias áreas cognoscitivas MoCA

Para el análisis de la distribución de frecuencias, se tuvo en cuenta las diferentes áreas cognoscitivas que evalúa la prueba: visuoespacial/ejecutivo, nominación, memoria, atención, lenguaje, abstracción y orientación. No obstante los resultados presentados a continuación caracterizan cada uno de los posibles puntajes que se puede obtener en la subprueba.

Al respecto, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en la distribución de frecuencias entre los dos grupos para las áreas cognoscitivas: “Habilidades visuoconstructivas (Cubo)”, “Denominación”, “Atención Dígitos directos y Concentración” ($p > 0.05$), lo cual indica que estas variables no son capaces de diferenciar claramente entre un paciente con diagnóstico de EA y un paciente del grupo control (Tabla 4).

No obstante, aunque las demás variables presentaron diferencias en la distribución de frecuencias entre los grupos, algunas de ellas no se deben usar como variables para

diferenciar las personas con diagnóstico de EA, ya que los porcentajes de respuestas de las categorías de estas variables son muy similares o se alejan de los resultados que se esperaría para personas de este grupo. Por ejemplo para la variable “Trazo alterno”, aunque se observaron diferencias entre los dos grupos, dentro del grupo con diagnóstico de EA el 50% de los pacientes realizó correctamente el trazo y el 50% lo hizo erróneamente ($p>0.05$), lo cual muestra claramente que no es una variable diagnóstico de la enfermedad, pues si así fuera, un porcentaje muy alto de los posibles diagnósticos positivos de EA no habrían realizado el trazo correctamente (Tabla 4).

Una situación similar se presenta para las variables “Habilidades visuoespaciales (Reloj)”, 42,9% de los pacientes tuvieron puntuación entre 3 y 4 (35,7% y 7,1%, respectivamente); “Sustracción de 7”, el 37,5% de las personas (5 individuos de 14) realizaron las cuatro restas correctamente; “Fluidez verbal”: 21,4% (3 personas) y “Abstracción (semejanzas)” 37,5% (5 individuos). De otro lado, un 26,7% de los pacientes del grupo control repitieron bien una oración durante la subprueba de “Repetición de oraciones”, la cual fue la categoría más frecuente en las personas del grupo con diagnóstico de EA (78,6%) Tabla 4.

Contrario a esto, las variables que mejor diferencian a los pacientes son “Orientación”, para la cual tan sólo un paciente del grupo con diagnóstico de EA respondió correctamente las pruebas realizadas frente a un 100% de los individuos del grupo control, y “Recuerdo diferido”, en la cual el 78,6% de los pacientes con diagnóstico de EA recordaron máximo dos palabras y el porcentaje restante entre 3 y 4 palabras, frente al grupo control en el cual el 80% recordaron entre 5 y 6 palabras y el 20% entre 3 y 4 palabras. En este sentido la subprueba “Orientación” es la única que diferencia en un alto grado a las personas del grupo con diagnóstico de EA de las personas que no presentan esta anomalía (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de frecuencias de las variables de la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA).

| Componente | Puntaje | Grupo EA (n=15) | Grupo Control (n=15) | P |
|-------------------------------------|---------|-----------------|----------------------|-------|
| Trazo alterno | 0 | 50,0 | 13,3 | 0,04* |
| | 1 | 50,0 | 86,7 | |
| Habilidades visuoespaciales (Cubo) | 0 | 28,6 | 13,3 | 0,29 |
| | 1 | 71,4 | 86,7 | |
| Habilidades visuoespaciales (Reloj) | 0 | 28,6 | 0,0 | 0,00* |
| | 1 | 28,6 | 0,0 | |
| | 2 | 35,7 | 46,7 | |
| | 3 | 7,1 | 53,3 | |
| Denominación | 1 | 14,3 | 6,7 | 0,44 |
| | 2 | 7,1 | 0,0 | |
| | 3 | 78,6 | 93,3 | |
| Atención Dígitos directos | 0 | 7,1 | 0,0 | 0,09 |
| | 1 | 42,9 | 13,3 | |
| | 2 | 50,0 | 86,7 | |
| Concentración | 0 | 14,3 | 0,0 | 0,22 |
| | 1 | 85,7 | 100,0 | |
| Sustracción de 7 | 0 | 7,1 | 0,0 | 0,00* |
| | 1 | 21,4 | 0,0 | |
| | 2 | 35,7 | 0,0 | |
| | 3 | 35,7 | 100,0 | |
| Repetición de oraciones | 0 | 14,3 | 0,0 | 0,00* |
| | 1 | 78,6 | 26,7 | |
| | 2 | 7,1 | 73,3 | |
| Fluidez verbal | 0 | 78,6 | 0,0 | 0,00* |
| | 1 | 21,4 | 100,0 | |
| Abstracción (semejanzas) | 0 | 28,6 | 0,0 | 0,00* |
| | 1 | 35,7 | 0,0 | |
| | 2 | 35,7 | 100,0 | |
| Memoria Recuerdo diferido | 0 | 71,4 | 0,0 | 0,00* |
| | 1 | 7,1 | 0,0 | |
| | 2 | 7,1 | 6,7 | |
| | 3 | 14,3 | 13,3 | |
| | 4 | 0,0 | 53,3 | |
| | 5 | 0,0 | 26,7 | |
| Orientación | 1 | 7,1 | 0,0 | 0,00* |
| | 2 | 35,7 | 0,0 | |
| | 3 | 35,7 | 0,0 | |
| | 4 | 7,1 | 0,0 | |
| | 5 | 7,1 | 0,0 | |
| | 6 | 7,1 | 100,0 | |

Nota: Promedio por cada variable (subprueba). Significación* (p < 0.05).

4.2. Caracterización de los parámetros de movimientos oculares evaluados

Para cada uno de los grupos, todas las variables relacionadas con los parámetros de movimientos oculares mostraron distribución normal o normalizable ($p > 0.05$) y para la prueba de comparación de promedios seis variables presentaron varianzas diferentes, para las que se empleó la prueba de comparación t'-Student para muestras independientes, mientras que para la demás variables se empleó la prueba de comparación t-Student para muestras independientes porque presentaron varianzas homogéneas.

4.2.1. Movimientos Anti-sacádicos

Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los promedios de los dos grupos para las siguientes variables de las tareas anti-sacádicas condición no-gap: Porcentaje de errores de dirección, porcentaje de respuestas correctas. Para la condición gap, se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) para las variables: porcentaje de errores de dirección y porcentaje de movimientos correctos, es decir en dirección opuesta (o espejo) al estímulo objetivo (Tabla 5)

Sin embargo, no se evidencian diferencias significativas entre los grupos con relación a las variables SRT y porcentaje de omisiones, a pesar que se observa que los participantes del grupo control tienen un promedio de tiempo de reacción mayor que el grupo EA y tienden a presentar un menor número de omisiones.

Tabla 5. Estadística descriptiva para los movimientos oculares de individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de movimientos anti-sacádicos.

| Parámetros de movimiento ocular | Grupo | Promedio | Desviación estándar | % CV | Sig (p) |
|-------------------------------------|---------|----------|---------------------|-------|---------|
| Condición NO-GAP | | | | | |
| Porcentaje de error de dirección | EA | 0,29 | 0,16 | 57,8 | 0,01* |
| | Control | 0,03 | 0,05 | 153,2 | |
| Porcentaje de movimientos correctos | EA | 0,33 | 0,21 | 63,8 | 0,01* |
| | Control | 0,76 | 0,15 | 19,7 | |
| Porcentaje de errores corregidos | EA | 0,32 | 0,18 | 56,4 | 0,04* |
| | Control | 0,18 | 0,15 | 82,4 | |
| Porcentaje de omisiones | EA | 0,07 | 0,11 | 162,8 | 0,27 |
| | Control | 0,03 | 0,04 | 131,1 | |
| SRT (ms) | EA | 310,21 | 83,23 | 26,8 | 0,47 |
| | Control | 329,67 | 59,16 | 17,9 | |
| Condición GAP | | | | | |
| Porcentaje de error de dirección | EA | 0,38 | 0,26 | 69,2 | 0,01* |
| | Control | 0,07 | 0,13 | 168,3 | |
| Porcentaje de movimientos correctos | EA | 0,32 | 0,28 | 89,3 | 0,01* |
| | Control | 0,80 | 0,15 | 18,6 | |
| Porcentaje de errores corregidos | EA | 0,23 | 0,24 | 103,2 | 0,06 |
| | Control | 0,09 | 0,09 | 100,0 | |
| Porcentaje de omisiones | EA | 0,08 | 0,11 | 145,5 | 0,13 |
| | Control | 0,02 | 0,06 | 228,8 | |
| SRT (ms) | EA | 261,44 | 120,18 | 46,0 | 0,83 |
| | Control | 268,93 | 51,90 | 19,3 | |

Nota: Promedio por cada variable, desviación estándar y porcentaje de coeficiente de variación. Significación ($p < 0.05$).*

4.2.2. Movimientos sacádicos

Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los promedios de los dos grupos para las variables de las tareas pro-sacádicas en el promedio de movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo, tanto para la condición gap, como para la condición no-gap. Esto permite afirmar que los participantes requieren de una mayor cantidad de movimientos, en comparación con los sujetos sanos, para fijar su mirada en el estímulo objetivo, pues los sujetos del grupo control logran alcanzar el objetivo, en la mayoría de los ensayos, con tan solo un movimiento.

A pesar que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para la variable SRT, se puede observar que los participantes del grupo control muestran un menor tiempo de reacción en comparación con los sujetos del grupo EA en la ejecución de movimientos sacádicos. Así mismo, si bien no hay diferencias significativas entre los grupos en cuanto al parámetro de velocidad, se puede identificar que los participantes con diagnóstico de EA presentan movimientos más lentos en comparación con los sujetos sanos (ver Tabla 6).

Tabla 6. Estadística descriptiva para los movimientos oculares de individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de movimientos pro-sacádicos.

| Parámetros de movimiento ocular | Grupo | Promedio | Desviación estándar | % CV | Sig (p) |
|---|---------|----------|---------------------|------|---------|
| Condición NO-GAP | | | | | |
| SRT (ms) | EA | 250,15 | 71,34 | 28,5 | 0,12 |
| | Control | 215,88 | 36,47 | 16,9 | |
| Velocidad pico (°/s) | EA | 420,00 | 66,68 | 15,9 | 0,26 |
| | Control | 452,33 | 81,96 | 18,1 | |
| Duración (ms) | EA | 79,16 | 30,08 | 38,0 | 0,72 |
| | Control | 75,89 | 16,22 | 21,4 | |
| Movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo | EA | 2,10 | 0,29 | 14,0 | 0.01* |
| | Control | 1,66 | 0,23 | 14,0 | |
| Condición GAP | | | | | |
| SRT (ms) | EA | 184,96 | 49,29 | 26,6 | 0,41 |
| | Control | 169,64 | 49,50 | 29,2 | |
| Velocidad pico (°/s) | EA | 418,93 | 53,93 | 12,9 | 0,24 |
| | Control | 443,67 | 55,88 | 12,6 | |
| Duración (ms) | EA | 75,87 | 19,92 | 26,3 | 0,46 |
| | Control | 81,45 | 20,07 | 24,6 | |
| Movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo | EA | 2,31 | 0,31 | 13,4 | 0.01* |
| | Control | 1,67 | 0,31 | 18,3 | |

Nota: Promedio por cada variable, desviación estándar y porcentaje de coeficiente de variación. Significación (p < 0.05).*

4.2.3. Síntesis de los parámetros de movimiento ocular

Es indispensable tener en cuenta que tan sólo se debe considerar que existen diferencias claras entre los dos grupos para las variables que presentaron bajos niveles de dispersión de los datos dentro de cada grupo (%CV < 20%), es decir las variables en que los intervalos de confianza ($\bar{X} \pm S$) de los dos grupos no se solapan (Tabla 2; Figuras 1 a 5). De esta forma, al comparar los promedios de los dos grupos conjuntamente con el grado de dispersión de cada variable, se puede afirmar que las variables, tanto para las

tareas de movimientos pro-sacádicos y movimientos anti-sacádicos, que mejor diferencian a una persona del grupo con diagnóstico de EA de una persona del grupo control se muestran a continuación a través de las siguientes figuras (Figuras 7, 8, 9, 10 y 11)

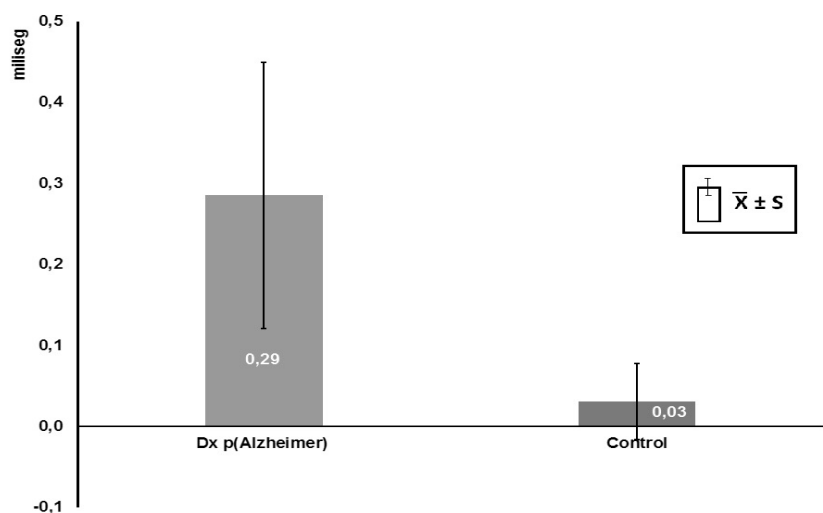


Figura 7. Comparación de promedios de grupo para la variable de Error de dirección durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap ($p < 0.01$).

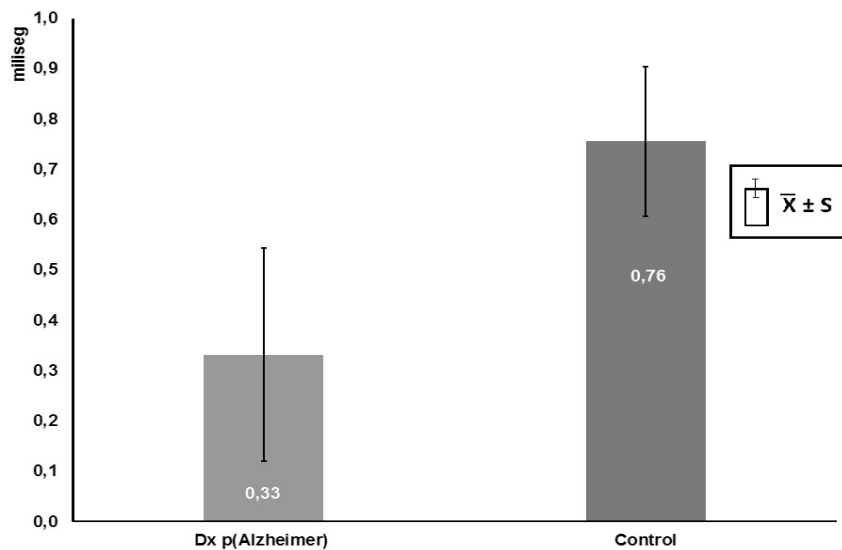


Figura 8. Comparación de promedios de grupo para la variable de movimientos correctos durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap ($p < 0.01$).

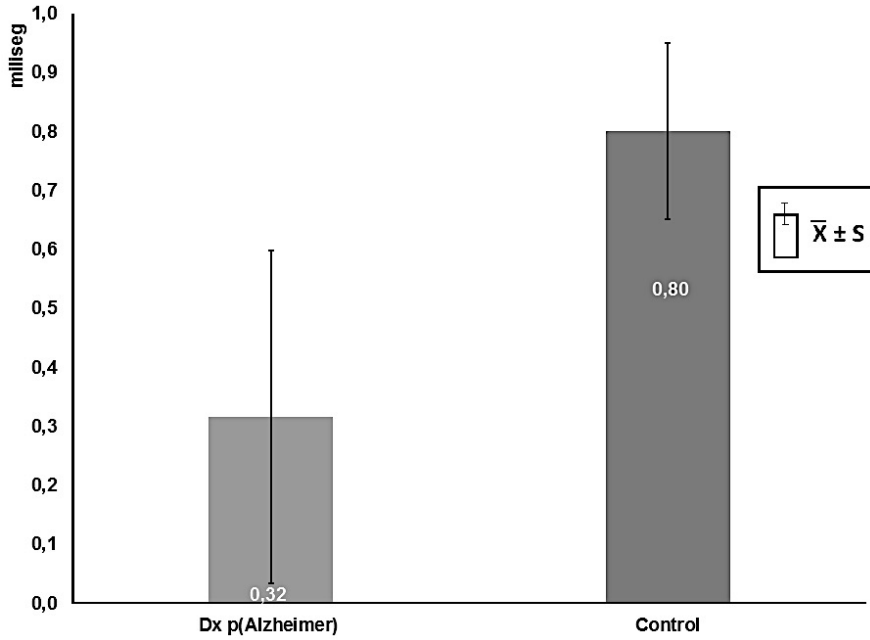


Figura 9. Comparación de promedios de grupo para la variable de movimientos correctos durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición gap ($p < 0.01$).

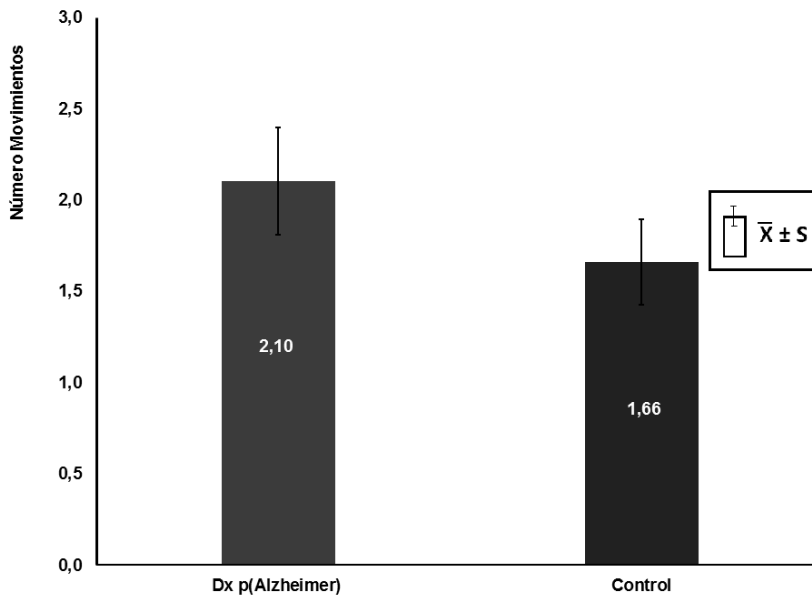


Figura 10. Comparación de promedios de grupo para la variable de Movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición no-gap ($p < 0.01$).

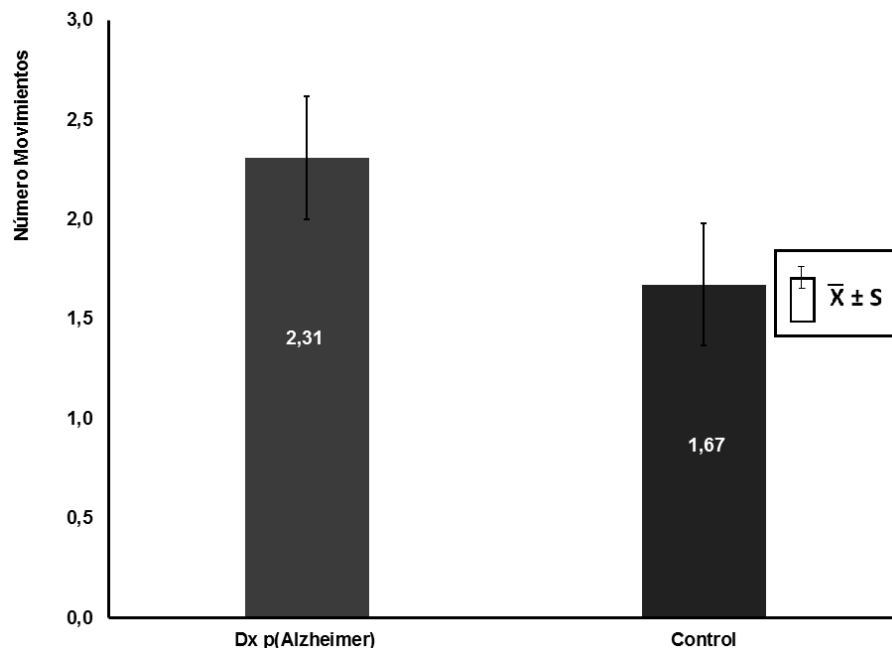


Figura 11. Comparación de promedios de grupo para la variable Movimientos ejecutados para alcanzar el estímulo objetivo durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición gap ($p < 0.01$).

4.3. Asociación de los parámetros de los movimientos oculares con la puntuación total obtenida en la prueba de tamizaje MoCA

A partir de la técnica de análisis de componentes principales, se evidenció que las variables: Porcentaje de movimientos correctos en condición gap y no-gap, porcentaje de errores de dirección en condición no-gap, promedio de movimientos hasta el estímulo objetivo en condición gap y no-gap y el puntaje total de la evaluación cognoscitiva de tamizaje MoCA, son las variables que en conjunto permiten separar a las personas del grupo con diagnóstico de EA de las personas del grupo control (Figura 12).

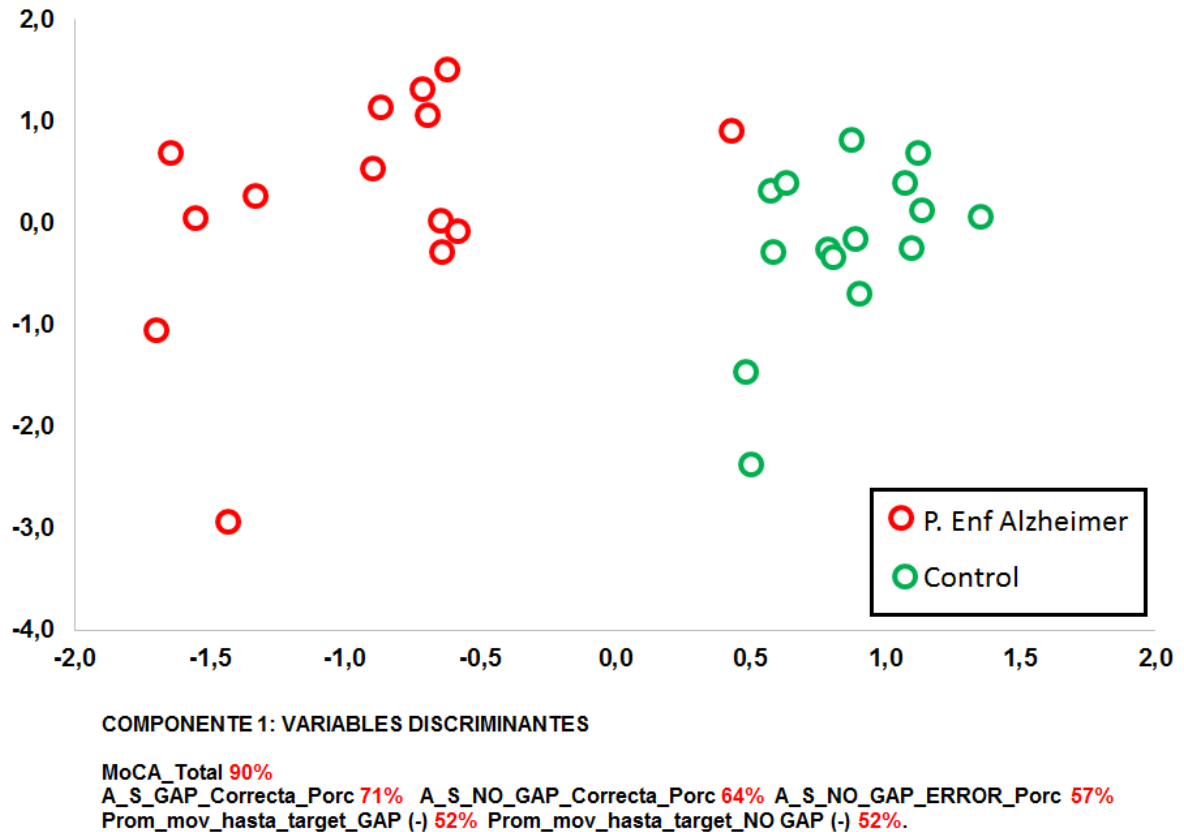


Figura 12. Distribución espacial de las personas incluidas en el estudio en función de las variables que discriminan los grupos diagnosticados EA y el control.

De estas variables seleccionadas por el análisis de componentes principales, tan sólo se encontró relación inversa entre el Puntaje total de la evaluación cognoscitiva MoCA con las siguientes variables: Porcentaje de errores de dirección en la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap ($r = -0,85$), promedio de movimientos hasta el estímulo objetivo durante la tarea de movimientos pro-sacádicos bajo la condición gap ($r = -0,92$) y el promedio de movimientos hasta el estímulo objetivo durante la tarea de movimientos pro-sacádicos bajo la condición no-gap ($r = -0,87$). En los dos primeros casos la ecuación que más se ajusta a los valores observados fue de tipo lineal de la forma:

$$Y_i = b_0 + b_1 X_i$$

Donde,

b_0 : Punto de corte de la recta de regresión con el eje y (MoCA _Punt_Total)

Y_i : MoCA _Punt_Total

b_1 : Pendiente de la recta, indica cuanto cambia el puntaje moca cuan el movimiento ocular cambia en una unidad.

X_i : Valor de la variable AS_NOGAP_Error_Porcentaje o de la variable Promedio_movimientos_GAP

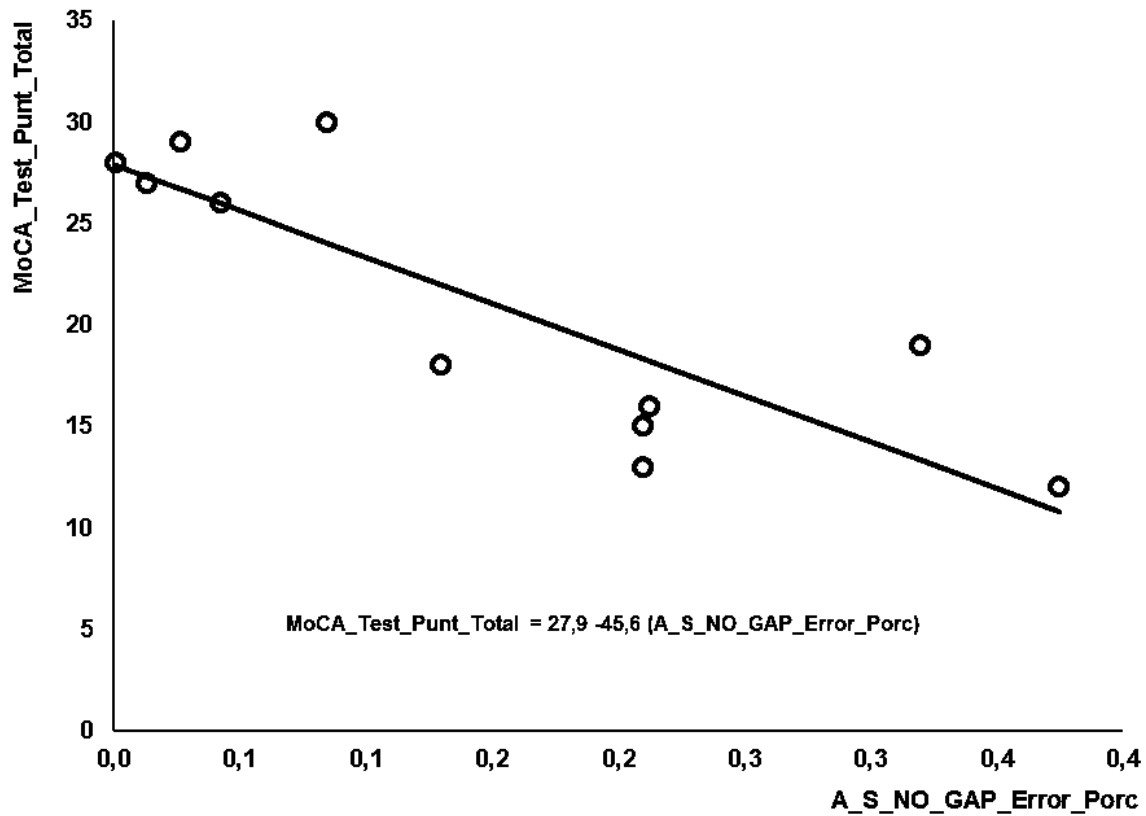


Figura 13. Relación entre el puntaje total del test MoCA y el Porcentaje de error durante la ejecución de la tarea anti-sacádica bajo la condición no-gap ($r = -0,85$).

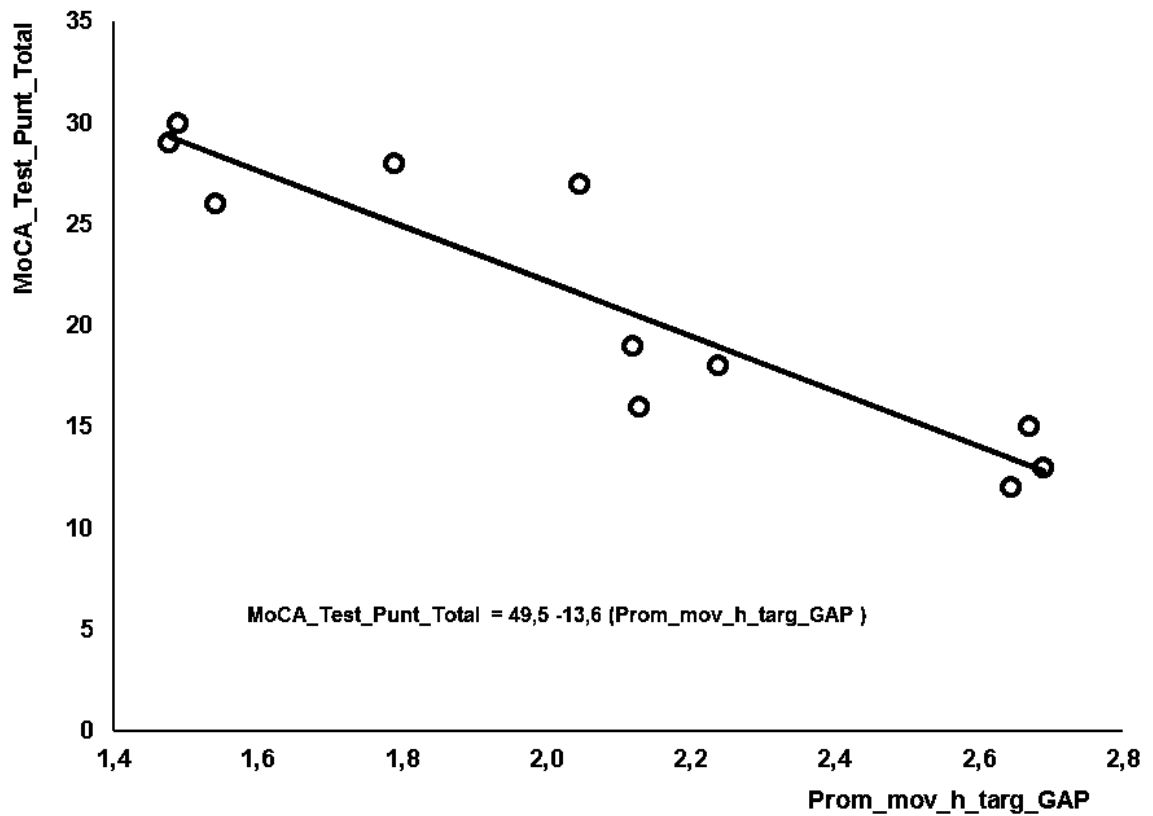


Figura 14. Relación entre el puntaje total del test MoCA y el promedio de movimientos realizados durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición gap ($r = -0,92$).

Para la variable de promedio de movimientos realizados para alcanzar el estímulo objetivo durante la tarea de movimientos pro-sacádicos bajo la condición no-gap ($r = -0,87$) la ecuación que más se ajustó a los valores observado fue de tipo cuadrático de la forma:

$$Y_i = b_0 + b_1 X_i + b_2 (X_i)^2$$

b_1 y b_2 : Pendientes de la curva, indica cuanto cambia el puntaje moca cuando el movimiento ocular cambia en una unidad.

X_i : Valor de la variable Promedio_mov_NOGAP

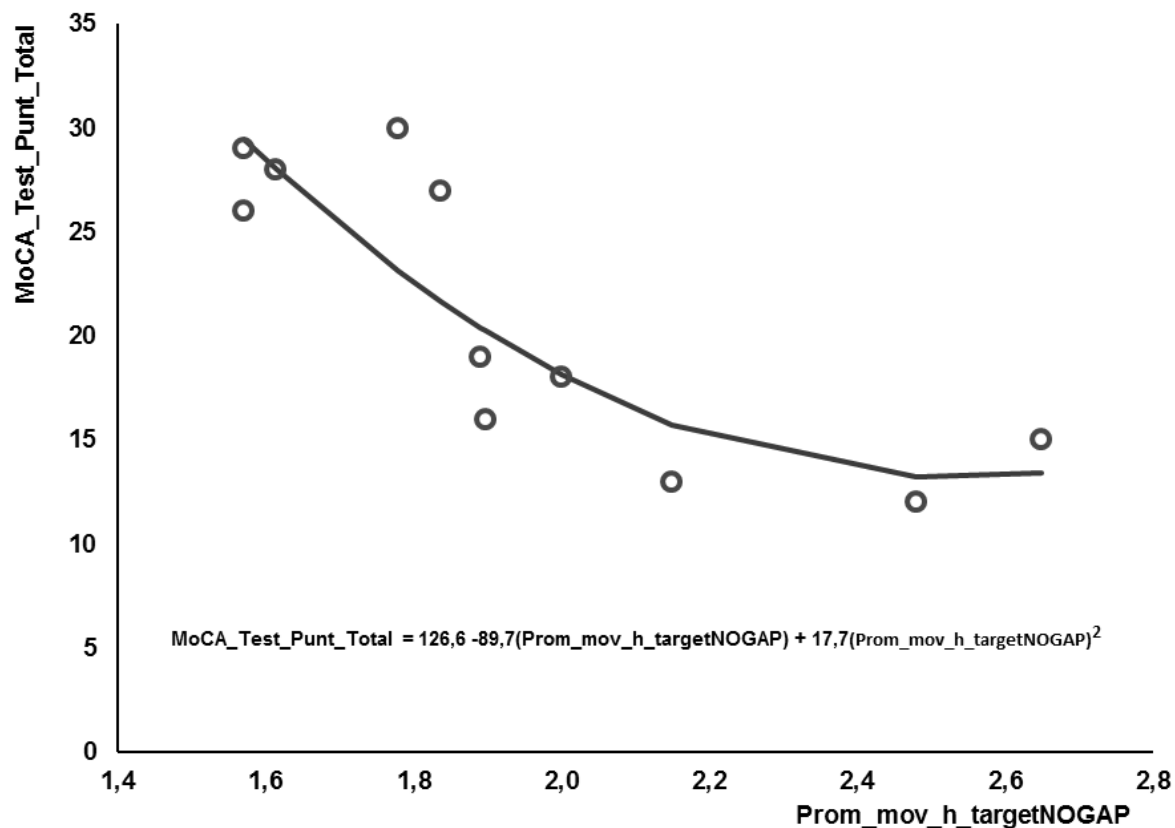


Figura 15. Relación entre el puntaje total del test MoCA y el promedio de movimientos realizados durante la ejecución de la tarea pro-sacádica bajo la condición no-gap ($r=0,87$).

Al remplazar en cualquiera de las ecuaciones el valor de la variable correspondiente al movimiento ocular de una persona en particular, se puede predecir el valor que la persona obtendría en la prueba de evaluación cognoscitiva de tamizaje MoCA.

Finalmente, a partir de los resultados previamente mencionados, se identificó un modelo lineal múltiple que permite estimar el puntaje total del MoCA de cualquier paciente o participante a través de los valores obtenidos de las variables que presentan una relación lineal inversa con el puntaje MoCA.

$$\text{MoCA} = 41,7 - 22,33(\text{AS_NOGAP_Error_Porcentaje}) + 3,75(\text{Promedio_mov_NOGAP}) - 11,8(\text{Promedio_mov_GAP})$$

El modelo general es:

$$Y_i = b_0 + b_1X_{i1} + b_2X_{i2} + b_3X_{i3}$$

X_1 : AS_NOGAP_Error_Porcentaje

X_2 : Promedio_movimientos_NOGAP

X_3 : Promedio_movimientos_GAP

Ecuación 1. Modelo lineal múltiple

El coeficiente de correlación múltiple (r) para esta ecuación es de 0,96. Se generó un modelo lineal, porque dos de las variables están relacionadas linealmente y la tercera aunque se ajusta mejor a un modelo cuadrático, presenta un alto grado de linealidad con el puntaje total del test MoCA ($r = -0,81$).

4.4. Desempeño de los participantes en la tarea de Comparación Visual Pareada (CVP)

Durante la fase de familiarización, se les presentó a los sujetos dos estímulos idénticos durante 5000 ms, seguido de la fase de prueba con un intervalo de demora de 2000 ms o dos minutos.

El análisis a través de la identificación de áreas de interés (AOI) en la fase de familiarización evidenció que no hay diferencias significativas entre el grupo control y el grupo EA en ninguna de las variables observadas (duración total de visita y número total de fijaciones), lo que sugiere que los dos grupos de participantes no difieren en la cantidad de tiempo que pasaron mirando la imagen de familiarización independientemente de las variaciones en el intervalo de demora. Los resultados indican, que tanto los participantes con EA y sujetos control muestran un número similar de fijaciones durante la fase de familiarización.

Tabla 7. Estadística descriptiva para el desempeño de los individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de memoria de reconocimiento CVP en la fase de familiarización.

| Variables de rastreo ocular Fase de Familiarización | Grupo | Promedio | Desviación estándar | % CV | Sig (p) |
|--|--------------|-----------------|--------------------------------|-------------|----------------|
| Número total de fijaciones | EA | 7,31 | 1,51 | 20,7 | 0,22 |
| | Control | 7,99 | 1,41 | 17,6 | |
| Tiempo total de la visita sobre AOI (ms) | EA | 1975,29 | 401,91 | 20,3 | 0,53 |
| | Control | 2062,67 | 343,80 | 16,7 | |

Nota: Promedio por cada variable, desviación estándar y porcentaje de coeficiente de variación. Significación (p < 0.05).*

Durante la fase de prueba, se les presentó a los participantes la imagen original, presentada previamente en la fase de familiarización en conjunto con una nueva imagen durante un lapso de tiempo de 5000 ms (ver Figura 3 y Tabla 8).

Fue de especial interés para esta investigación el porcentaje de tiempo o duración de la visita sobre el área de interés de la imagen novedosa, en comparación con la imagen familiar, teniendo en cuenta los dos intervalos de demora (2000 ms y dos minutos). Al respecto, los dos grupos de participantes pasaron cantidades similares de tiempo mirando la imagen novedosa cuando el intervalo de demora de la presentación de la fase de familiarización y la fase de prueba fue de 2000 ms, mostrando así que no hay diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables analizadas.

Por otro lado, para el intervalo de demora de dos minutos, los grupos difieren en el porcentaje de tiempo que observan la imagen novedosa ($p < 0,01$) pues los participantes del grupo control fijan su mirada durante más tiempo sobre la imagen novedosa en comparación con el grupo EA. Así mismo, se presentan diferencias significativas en el promedio de tiempo de duración de la visita sobre la imagen familiar entre los dos grupos, dado que el grupo EA permanece más tiempo observando la imagen familiar en la fase de prueba, en comparación con el grupo control ($p < 0,03$).

Igualmente, se logró identificar diferencias en cuanto al promedio de fijaciones realizado sobre el área de interés de la imagen novedosa durante la fase de prueba en el intervalo de demora de dos minutos ($p < 0,01$). Al respecto, los participantes del grupo EA presentan menor número de fijaciones sobre la imagen novedosa en comparación con los del grupo control. A pesar de las diferencias reportadas, el desempeño de los participantes durante la tarea de CVP no presenta relación con el puntaje total de la prueba de valoración cognoscitiva de tamizaje MoCA, de acuerdo con los resultados reportados en el análisis de componentes principales (Figura 12).

Tabla 8. Estadística descriptiva para el desempeño de los individuos diagnosticados con EA e individuos control en la tarea de memoria de reconocimiento CVP en la fase de prueba.

| Variables de rastreo ocular Fase de prueba | Grupo EA | | Grupo control | | Sig (p) |
|---|------------------|------|------------------|------|---------|
| | Promedio (SD) | % CV | Promedio (SD) | % CV | |
| Intervalo de demora de 2000 ms | | | | | |
| Imagen novedosa | | | | | |
| Número de fijaciones | 7,79 (2,05) | 26,3 | 8,44 (2,18) | 25,8 | 0,42 |
| Tiempo total de la visita (ms) | 2279,36 (600,94) | 26,4 | 2324,96 (619,50) | 26,6 | 0,84 |
| Imagen familiar | | | | | |
| Número de fijaciones | 5,70 (1,45) | 25,4 | 6,01 (1,85) | 30,8 | 0,62 |
| Tiempo total de la visita (ms) | 1627,99 (493,56) | 30,3 | 1580,85 (412,10) | 26,1 | 0,78 |
| Intervalo de demora De 2 minutos | | | | | |
| Imagen novedosa | | | | | |
| Número de fijaciones | 6,89 (2,07) | 30,1 | 8,95 (1,80) | 20,1 | 0,01 * |
| Tiempo total de la visita (ms) | 1950,71 (487,34) | 25,0 | 2521,60 (624,89) | 24,8 | 0,01* |
| Imagen familiar | | | | | |
| Número de fijaciones | 6,29 (1,87) | 29,7 | 5,55 (1,75) | 31,6 | 0,28 |
| Tiempo total de la visita (ms) | 1801,14 (629,78) | 35,0 | 1361,07 (422,06) | 31,0 | 0,03* |

Nota: Promedio por cada variable, desviación estándar y porcentaje de coeficiente de variación. Significación ($p < 0.05$).*

5. Discusión

“Es ampliamente aceptado que el progreso futuro en el tratamiento de la demencia dependerá en gran medida del acceso a un marcador temprano fiable de la EA”
(Nestor, et al 2004).

Desde el siglo pasado, diferentes investigadores han estado interesados en encontrar relaciones entre los diferentes parámetros de movimientos oculares y distintas patologías de carácter neurodegenerativo; sin embargo, solo hasta hace pocos años, los avances tecnológicos han favorecido el aumento de estudios relacionados con el tema y la obtención de resultados consistentes sobre los parámetros de movimientos oculares y las enfermedades neurodegenerativas. Este campo ha mostrado avances considerables en la Enfermedad de Parkinson (Blekher et al., 2009; Bronstein & Kennard, 1985; Marx et al., 2012). Incluso en patologías de otra naturaleza como la Esquizofrenia la evidencia es bastante robusta (Broerse, Crawford, & den Boer, 2001; Holzman, Levy, & Proctor, 1976; Levy, Sereno, Gooding, & O’Driscoll, 2010; Ross, Radant, & Hommer, 1993).

Al respecto, el presente estudio tuvo como propósito caracterizar los movimientos oculares de un grupo de personas con EA y sus respectivos controles pareados por edad y género. A continuación se discute cada uno de los objetivos específicos del estudio, caracterizando los diferentes parámetros de movimientos oculares medidos a través de tareas de movimientos pro-sacádicos y anti-sacádicos.

5.1. Caracterización de los movimientos oculares

Objetivo: *Caracterizar los movimientos oculares sacádicos y anti-sacádicos a través del desarrollo de diferentes tareas oculomotoras en una muestra de pacientes con Enfermedad de Alzheimer y un grupo control.*

Movimientos sacádicos

A través de la comparación de los individuos diagnosticados con EA y el grupo control es evidente que difieren significativamente en el promedio de movimientos realizados para alcanzar el estímulo objetivo, tanto para la condición gap como para la condición no-gap, pues el grupo control logra situar la mirada en el estímulo objetivo a través de un menor número de movimientos en comparación con los individuos diagnosticados con posible EA. Este resultado coincide con lo observado por Fletcher (et al., 1986), Hotson y Steinke (1988) y Shafiq-Antonnaci (et al., 2003) quienes establecen que los movimientos sacádicos de las personas con EA tienden a ser hipo métricos en comparación con sujetos sanos, por lo que un solo movimiento no es suficiente para alcanzar el estímulo objetivo, sino que por el contrario son necesarios hasta tres o cuatro movimientos.

No obstante, si bien se observó que los individuos del grupo control tienden a obtener un menor tiempo de reacción del movimiento sacádico (SRT) para la condición gap y no-gap, el promedio no difiere significativamente entre los grupos. Lo anterior corrobora los hallazgos encontrados por Fletcher y Sharpe (1986); Abel, Unverzagt y Yee (2002); Crawford (et al., 2005); Mosimann (et al., 2005) y Boxer (et al., 2006). Sin embargo, Boxer (et al., 2012), Bylsma (1995), Shafiq-Antonacci (et al., 2003), Garbutt (et al., 2008) y Yang (2011) reportan un aumento prominente en la latencia del movimiento sacádico de los pacientes con EA en comparación con un grupo de control; este último, reportando incluso diferencias entre individuos con EA, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y personas sanas.

Con respecto a las diferencias entre los grupos de individuos con EA y control, en cuanto al parámetro de velocidad existen resultados contradictorios en la literatura. En contraste con Boxer (et al., 2012) quien reporta diferencias entre los grupos, la presente investigación no arrojó una diferencia estadísticamente significativa a pesar que el

promedio de velocidad máximo del movimiento sacádico de los individuos con EA es menor que el del grupo control. Los anteriores resultados coinciden con diferentes estudios (Bylsma, 1995; Shafiq-Antonacci, et al., 2003) que tampoco encuentran diferencias significativas en el parámetro de velocidad.

A pesar que otras investigaciones relacionadas con el análisis de los movimientos oculares en tareas pro-sacádicas en estudios relacionados con la Enfermedad de Alzheimer no tienen en cuenta la duración del movimiento sacádico, en el presente estudio se incluyó este parámetro y se realizó la comparación entre los dos grupos. Lo anterior en concordancia con investigaciones realizadas con individuos que padecen otro tipo de enfermedad neurodegenerativa como el Parkinson (Chan, Armstrong, Pari, Riopelle & Munoz, 2005). Se ha reportado que los individuos sanos tienden a presentar mayor promedio de duración de las sacadas en comparación con personas diagnosticadas con esta enfermedad. No obstante, en la presente investigación no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a este parámetro.

En síntesis, si bien las alteraciones reportadas en diferentes investigaciones sobre los movimientos pro-sacádicos en el grupo de individuos con EA pueden deberse a problemas o déficits relacionados con dificultades en la reorientación de la atención espacial (Molitor, Ko & Ally, 2015), de acuerdo con Bylsma (et al., 1995) es posible que estas alteraciones y un mayor deterioro de los movimientos sacádicos sean evidentes cuando los cambios neuropatológicos característicos de la Enfermedad de Alzheimer afecten en mayor medida a la corteza parietal. Al respecto, estudios como el de Garbutt y colaboradores (2008) logran identificar, a través de pruebas de neuroimagen, que la disminución volumétrica de la corteza en el lóbulo parietal, puede predecir una disminución de la función de los movimientos pro-sacádicos en personas con EA.

El aumento del número de movimientos para alcanzar el estímulo objetivo puede ser consecuencia de la evidente hipometría de los participantes con Enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con lo propuesto por Moffat, Elkins y Resnick (2006) este fenómeno puede estar relacionado con las dificultades en la construcción de métricas espaciales, la navegación y la consecuente orientación espacial del movimiento característica del deterioro de la región del Precuneus y la deficiente conectividad entre

esta área y la corteza pre frontal dorsolateral que guía y planifica la ejecución del movimiento a partir del procesamiento de la información en la memoria de trabajo.

De acuerdo con la propuesta de Kravitz, et al. (2011), los hallazgos de este estudio pueden estar relacionados con que en las personas que presentan un diagnóstico de posible Enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas de la enfermedad, las vías de proyección encargadas de la integración visuoespacial (vía parieto motora), de los procesos atencionales y memoria de trabajo (vía parieto-prefrontal) y de la navegación (vía parieto temporal) pueden estar comprometidas; mientras que las estructuras a nivel del tallo cerebral y del Colículo Superior están preservadas.

Movimientos anti-sacádicos

De acuerdo con los resultados obtenidos a través de la tarea de movimientos anti-sacádicos, se pudo establecer que existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al parámetro de porcentaje de errores cometidos en la condición gap y no-gap, dado que los individuos con EA tienden a cometer mayor porcentaje de errores de dirección relacionados con la presencia de movimientos sacádicos reflexivos en orientación al estímulo objetivo.

Lo anterior puede deberse a una disfunción inhibitoria que las personas con EA reflejan (Molitor, Ko & Ally, 2015). El estudio realizado por Crawford y colaboradores (2005) reveló que los pacientes con EA eran incapaces de inhibir los movimientos pro-sacádicos reflexivos y frecuentemente presentaban movimientos sacádicos erróneos hacia el objetivo en tareas anti-sacádicas.

Consecuente con lo expuesto y como era de esperarse, también se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de errores corregidos y el porcentaje de movimientos realizados correctamente entre los dos grupos. Conforme con lo que se acaba de mencionar, si el grupo de individuos con EA cometen mayor cantidad de errores de dirección, es de esperarse que el porcentaje de movimientos realizados correctamente disminuya en comparación con el grupo control, y que a su vez sea

necesario aumentar la cantidad de errores corregidos para alcanzar con éxito el objetivo de la tarea.

Estos hallazgos son consistentes con diferentes investigaciones (Fletcher, et al., 1986; Currie, et al., 1991; Abel, et al., 2002; Crawford, et al., 2005; Mosimann, et al., 2005; Boxer, et al., 2006; Garbutt, et al., 2008), las cuales también reportan que los sujetos diagnosticados con EA cometen un mayor porcentaje de errores en comparación con sujetos sanos. Igualmente, los participantes diagnosticados con EA dejan muchos de estos errores sin corregir, es decir, que luego de haber cometido el error, no se presenta un movimiento hacia la posición correcta (o espejo) en este caso, que permita reorientar la atención (Boxer, Garbutt, Rankin, Hellmuth, Neuhaus, Miller & Lisberger, 2006).

Por otro lado, el tiempo de reacción del movimiento anti-sacádico (SRT) que está relacionado con la latencia para iniciar el movimiento en espejo luego de la aparición del estímulo objetivo, para ambas condiciones en la tarea de movimientos anti-sacádicos, al igual que el porcentaje de omisiones, no difieren significativamente entre los grupos, coincidiendo con otras investigaciones (Crawford, et al., 2005; Mosimann, et al., 2005; Boxer, et al., 2006). Sin embargo, Shafiq-Antonacci (et al., 2003) y Garbutt (et al., 2008) encontraron que los individuos con EA difieren del grupo control y de individuos diagnosticados con Deterioro Cognitivo Leve en cuanto al tiempo de reacción en tareas de tipo anti-sacádico.

Si bien se observan tendencias diferenciadas entre los dos grupos, tanto en la ejecución de las tareas pro-sacádicas y anti-sacádicas, es evidente que existe una alta variabilidad estadística (%CV Tabla 2) en cuanto a los parámetros que no mostraron diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Lo anterior hace que se solapen algunos participantes con EA con los individuos del grupo control, particularmente en las tareas de movimientos prosacádicos.

Los resultados obtenidos por Shafiq-Antonacci (et al., 2003) confirman que a pesar del deterioro de los participantes en el grupo EA, a nivel individual, estos pacientes pueden tener parámetros de movimiento ocular acordes a los rangos del grupo control, por lo que se reduce la sensibilidad y especificidad de las mediciones de los movimientos sacádicos

como herramienta con un futuro diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (Kaufman, Pratt, Levine & Black, 2010).

Así mismo, es posible pensar que las diferencias en los resultados obtenidos en la ejecución de la tarea de pro-sacadas en comparación con la tarea de anti-sacadas están relacionadas con la activación de diferentes estructuras neuronales para cada tipo de tarea. La ejecución de las tareas de movimientos sacádicos involucran múltiples regiones de la corteza y el tronco encefálico (Girard & Berthoz, 2005).

Inicialmente, implican la actividad del Colículo Superior (CS) en conjunto con estructuras subcorticales que permiten determinar la ubicación del estímulo objetivo y la generación de un movimiento ocular preciso y orientado (Hutton, 2008). Adicionalmente, estas estructuras reciben aferencias de diferentes áreas corticales como la Corteza Parietal y áreas frontales como los Campos Visuales (CVF), que a la vez reciben proyecciones de la Corteza Visual Primaria y áreas de asociación visual. La información entonces converge en el Colículo Superior y es enviada a la Formación Reticular (FR), que en última instancia envía la señal para ejecutar el movimiento a las neuronas motoras oculares (Sparks, 2002). Las estructuras mencionadas juegan un papel importante en la determinación de diferentes características del estímulo como su posición y en la toma de decisión sobre la dirección hacia la cual la sacada debe realizarse dependiendo de la intención del observador (Hutton, 2008).

Por lo tanto, es probable que la similitud de los resultados obtenidos por los individuos con EA y los sujetos del grupo control en la tarea de pro-sacadas se deban a que las áreas motoras directamente relacionadas con el movimiento ocular del Lóbulo Frontal y el Tronco Encefálico no se ven afectadas en las fases iniciales o incipientes de la Enfermedad de Alzheimer (Bylsma, 1995). Lo que puede llevar a pensar que éste tipo de anomalías en los movimientos oculares, asociadas a los parámetros de SRT, duración y velocidad, están relacionadas y son claramente evidentes en etapas posteriores de la enfermedad. Mientras que parámetros como la eficacia de la precisión del movimiento, asociado con el número de movimientos para alcanzar el estímulo objetivo, requiere de procesos cognitivos específicos de las vías parieto-anteriores, que de acuerdo con las investigaciones, se ven deterioradas en etapas iniciales de la enfermedad.

Por otro lado, Kaufman y colaboradores (2010) afirman que la pobre ejecución de tareas anti-sacádicas en los sujetos con EA está relacionada con el degeneración de la Corteza Prefrontal dorsolateral (CPFdl) a causa de la presencia de ovillos neurofibrilares característicos de la EA. Pierrot-Deseilligny y colaboradores (2003) mencionan que los movimientos anti-sacádicos requieren que se presenten señales inhibitorias desde la Corteza Prefrontal dorsolateral (CPFdl) hacia el Colículo Superior (CS) para suprimir la aparición de movimientos sacádicos reflexivos y orientar la dirección del movimiento para que se de en el sentido opuesto al estímulo objetivo o en espejo; todo esto en última instancia, gracias a la coordinación de los Campos Visuales Frontales (CVF) y la Corteza Parietal Posterior (Jaun-FrutigerK, et al., 2013).

Consecuente con lo expuesto, además de que la ejecución de las tareas anti-sacádicas y pro-sacádicas implican el funcionamiento de áreas diferentes del cerebro, cabe afirmar que también están asociadas a diferentes procesos cognitivos. Al respecto, Molitor y sus colaboradores (2015) afirman que las tareas de pro-sacadas están relacionadas con procesos de memoria de trabajo, atención espacial y la capacidad que se requiere para desenganchar la atención del estímulo de fijación y dirigirla hacia el estímulo objetivo. Así mismo, pruebas realizadas con neuroimagen han demostrado que la disminución en la ejecución de movimientos sacádicos están asociadas a la disminución volumétrica del Lóbulo Parietal y de la región del Precuneus, que es crítica para el proceso de atención visual (Garbutt, et al., 2008).

Teniendo en cuenta que los procesos de inhibición y memoria de trabajo se ven alterados en la Enfermedad de Alzheimer (Reuter, et al., 2010) debido a que ambos procesos dependen de buen funcionamiento de la CPFdl, es de esperarse que los individuos con EA tengan un bajo rendimiento en la ejecución de la tarea de movimientos anti-sacádicos. Conforme con lo mencionado, Crawford y sus colaboradores (2012) informan una fuerte correlación entre el porcentaje de errores de dirección en la tarea anti-sacádica y las pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo en individuos con EA.

5.2. Asociación entre los parámetros de movimiento ocular y la Evaluación Cognitiva Montreal MoCA

Objetivo: Identificar la asociación entre los parámetros de movimientos oculares y el desempeño en una prueba tradicional de tamizaje en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y un grupo control.

Diferentes estudios han abordado la asociación entre la prueba de tamizaje Mini-Mental State (MMSE) desarrollada por Folstein, Folstein y McHugh (1975) y el desempeño en tareas oculomotoras en individuos con EA. Al respecto, estas investigaciones reportan que las diferencias entre ciertos parámetros de los movimientos oculares como la latencia (Bylsma, et al., 1995; Yang, 2011), la velocidad (Yang, 2011) y sobre todo los errores no corregidos en la tarea de anti-sacadas (Crawford, et al., 2005; Abel, et al., 2002; Shafiq-Antonacci, et al., 2003; Garbutt, et al., 2008) en los grupos de sujetos con EA y grupo control, están relacionadas con las puntuaciones totales del MMSE. Por lo tanto la fuerte correlación entre el porcentaje de errores de dirección y la prueba MMSE sugiere que este último parámetro oculomotor provee información con la capacidad suficiente de discriminar la progresión de la enfermedad e incluso la magnitud del deterioro de la Corteza Prefrontal dorsolateral (CPFdl) en personas con EA (Kaufman, et al., 2010).

A pesar que las investigaciones mencionadas en el párrafo anterior hacen uso del MMSE como herramienta de discriminación entre sujetos con EA y sujetos control, dado que la comparación entre la prueba MMSE y la prueba MoCA ha arrojado una mejor discriminación entre los grupos EA y sujetos sanos, y además señalan que el MoCA es superior al MMSE como herramienta de evaluación global, particularmente en la identificación de etapas tempranas del deterioro cognitivo (Roalf, et al., 2013), en la presente investigación se utilizó la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA). Por esto, las comparaciones presentadas a continuación se realizan teniendo en cuenta esta herramienta de tamizaje en lugar del MMSE.

Conforme a los resultados expuestos en el apartado anterior, en esta investigación además de establecer la relación entre el puntaje total de la prueba MoCA y el comportamiento oculomotor, se realizó un análisis para cada subprueba (ver Tabla 1),

evidenciando así que las subpruebas del MoCA que mejor capacidad tienen de discriminar entre los sujetos con EA en etapa leve o moderada de la enfermedad, de acuerdo con la Escala Global de Deterioro, y sujetos control, es la subprueba de “recuerdo diferido” y “orientación”.

No obstante, se logró establecer que no todos los parámetros de movimientos oculares tienen relación con el puntaje total de la prueba de valoración cognoscitiva mínima MoCA. Lo anterior puede estar asociado a la variabilidad en los resultados de los movimientos oculares, pues a pesar de que todos los participantes del grupo Alzheimer, presentan un diagnóstico de posible de EA, es claro que este desorden es altamente heterogéneo (Shafiq-Antonacci, et al., 2003). Correspondiente con esto, Warren y colaboradores (2012) mencionan que la EA, implica síntomas más allá de la disfunción de la memoria, y por lo tanto, configuran un grupo clínicamente heterogéneo.

Hecha esta salvedad, los parámetros oculomotores que logran discriminar los grupos diagnosticados con EA y el grupo control en relación al puntaje total obtenido en la prueba MoCA se reducen a los siguientes: promedio de movimientos para alcanzar el objetivo en la tarea de movimientos pro-sacádicos, el porcentaje de errores cometidos y el porcentaje de movimientos realizados correctamente en la tarea de movimientos anti-sacádicos (ver Figura 12 de componentes principales).

Ahora bien, de los parámetros mencionados en el párrafo anterior, tan solo existe una relación lineal inversa entre el puntaje total del MoCa con el porcentaje de errores cometidos y el promedio de movimientos hasta el estímulo objetivo. Es decir que a medida que disminuye el puntaje total del MoCA, aumenta el porcentaje de errores cometidos por los participantes en las tareas de movimientos anti-sacádicos; así mismo, a medida que aumenta el promedio de movimientos realizados por el participante para alcanzar el estímulo objetivo durante la condición gap, disminuye el puntaje total del test MoCA.

Mientras que el parámetro de promedio de movimientos realizados para alcanzar el estímulo objetivo durante la ejecución de la tarea de movimientos pro-sacádicos bajo la condición no-gap, presenta una relación cuadrática con el puntaje total de la prueba MoCA, es decir que inicialmente a medida que disminuye el puntaje total del MoCA,

aumenta el promedio de movimientos; sin embargo, luego se evidencian puntos de corte en donde la interacción puede variar e incluso tiende a estabilizarse.

Adicionalmente, es posible que se evidencie una relación únicamente entre los parámetros mencionados, que a la vez son los que integran el primer componente principal, y la prueba MoCA dado que éstos implican una alta demanda cognoscitiva, que sobrepasa el procesamiento simple de estímulos visuales y el comportamiento oculomotor, pues son estos parámetros los que en mayor medida involucran mecanismos de inhibición, memoria y atención visual relacionados con estructuras corticales del Lóbulo Frontal que se ven deterioradas en los individuos diagnosticados con posible EA (Yang 2011).

En definitiva, de acuerdo con la interacción evidente entre el MoCA y los tres parámetros mencionados, cabe afirmar que la medición de estos parámetros en un individuo diagnosticado con EA o en un sujeto no diagnosticado, logran predecir los valores que ésta persona obtendrá en la prueba del MoCA a través de la solución de la ecuación propuesta en el modelo lineal múltiple, resultado de ésta investigación (ver Ecuación 1). Lo anterior pone de manifiesto la utilidad y proyección que tienen las tareas de movimientos oculares, tanto pro-sacádicas como anti-sacádicas, como posibles marcadores de diagnóstico de la EA, que de acuerdo con Moliter (2014) son útiles y complementarían las evaluaciones de tamizaje durante el proceso diagnóstico tradicional.

$$\mathbf{MoCA} = 41,7 - 22,33(\mathbf{AS_NOGAP_Error_Porcentaje}) + 3,75(\mathbf{Promedio_mov_NOGAP}) - 11,8(\mathbf{Promedio_mov_GAP})$$

El modelo general es:

$$Y_i = b_0 + b_1X_{i1} + b_2X_{i2} + b_3X_{i3}$$

X_1 : AS_NOGAP_Error_Porcentaje

X_2 : Promedio_movimientos_NOGAP

X_3 : Promedio_movimientos_GAP

Ecuación 1. Modelo lineal múltiple de predicción de los valores MoCA a partir de los parámetros de movimiento ocular del primer componente principal ($r=0,96$). Se contempla un error de predicción de 2,5%.

5.3. Evaluación de la memoria de reconocimiento

Objetivo: *Evaluar la memoria de reconocimiento a través del comportamiento oculomotor en la tarea de comparación visual pareada en pacientes con EA y un grupo control.*

En primer lugar, es preciso retomar que la memoria de reconocimiento está relacionada con la memoria declarativa y depende de la integridad del lóbulo temporal medial, el hipocampo y de las estructuras diencefálicas (Manns, Stark & Squire, 2000). Adicionalmente, Zola (2000) señala que los resultados obtenidos a través de pruebas con ratas, monos y seres humanos con lesiones bilaterales del Hipocampo y estructuras relacionadas con el Lóbulo Temporal Medial, evidencian que el desempeño en la tarea de Comparación Visual Pareada (CVP) depende de la memoria declarativa.

Lo anterior sugiere que este tipo de memoria puede ser evaluada a través de la tarea de comparación visual pareada, pues la tarea es sensible al daño mínimo de las estructuras involucradas e incluso logra detectar deterioros de la memoria asociados con el Deterioro Cognitivo Leve (Lagun, et al., 2011).

En personas con diagnóstico de EA, uno de los dominios más afectado es la memoria declarativa, entendida como la capacidad de recordar conscientemente hechos y acontecimientos y de la cual hace parte la memoria de reconocimiento, pues esta alteración está relacionada con el grado de atrofia cerebral, particularmente del Lóbulo Temporal Medial, la Corteza Entorrinal y el Hipocampo; alteraciones que son evidentes en personas con esta patología (Boggio, et al., 2009).

De igual forma, la ejecución de la tarea de CVP se puede medir a través del registro de los movimientos oculares con mayor detalle, de forma cuantitativa y objetiva, en comparación con la presentación de la tarea que requiere la verbalización de las respuestas del participante (Crutcher, et al., 2009). Desde el siglo pasado, estudios como el de Daffner y colaboradores (1992; 1999) han aprovechado las técnicas de registro de movimientos oculares para llevar a cabo la tarea con individuos diagnosticados con EA, sin embargo, son pocas las investigaciones reportadas hasta el momento sobre este campo.

Acorde con lo expuesto, la presente investigación evaluó la memoria de reconocimiento a través de la tarea de CVP por medio del registro del comportamiento oculomotor. Para comenzar, los resultados ponen de manifiesto que no existe una relación entre el desempeño de los participantes en la tarea CVP y el puntaje total del MoCA. Es probable que esto se explique porque la tarea está particularmente enfocada en la medición de memoria explícita (Crutcher, et al., 2009), mientras que el MoCA, evalúa siete diferentes áreas cognitivas: visuoespacial/ejecutivo, nominación, memoria, atención, lenguaje, abstracción y orientación (Roalf, et al., 2013).

A partir del análisis de dos aspectos, la duración de la visita y el promedio de fijaciones, durante la fase de familiarización y la fase de prueba, es posible afirmar que si bien no se evidencian diferencias estadísticamente significativas durante la fase de familiarización de la tarea entre los dos grupos. Como era de esperarse, si existen diferencias significativas entre los dos grupos en la cantidad de tiempo que los participantes pasan mirando la imagen novedosa cuando el intervalo de tiempo de demora entre la presentación de la imagen de familiarización y la imagen novedosa es de dos minutos. En este último caso, los participantes del grupo EA muestran una reducción del promedio de duración de la visita de la imagen novedosa. Estos hallazgos reportados concuerdan con los obtenidos por Lagun y colaboradores (2011).

De igual forma, los resultados son congruentes con la investigación de Crutcher (et al., 2009) en cierta medida, pues a pesar de que su estudio fue realizado con participantes de tres grupos diferentes: control, enfermedad de Parkinson y DCL, se encontraron diferencias entre el grupo de DCL, asociado a la evolución de Enfermedad de Alzheimer, y el grupo control durante la fase de prueba con relación a la duración de la visita sobre la imagen novedosa en el retardo de dos minutos.

Así mismo, en concordancia con los estudios mencionados (Crutcher, et al., 2009; Lagun, et al., 2011), tanto el grupo control como el grupo EA demostraron un rendimiento de memoria de reconocimiento equivalente, relacionado con el aumento del tiempo de visualización de la imagen novedosa, con respecto a la imagen familiar, cuando el tiempo de retardo fue de tan solo dos segundos. Así mismo, no se evidenciaron diferencias en cuanto al promedio de fijaciones en ninguna de las condiciones presentadas.

En resumen, los resultados sugieren que un intervalo de demora de dos minutos entre la presentación de la fase de familiarización y la fase de prueba, es suficiente para poner a prueba la memoria de reconocimiento, pues los sujetos del grupo EA no logran recordar que la imagen familiar se había visto anteriormente (Crutcher, et al., 2009).

La propuesta de Dörfel, et al., (2009) puede entonces considerarse como una posible explicación fisiopatológica para este fenómeno. Al respecto, los hallazgos aquí presentados pueden ser consecuencia de la degeneración de áreas de la corteza parietal medial posterior, del Precuneus, de la corteza pre-frontal izquierda, y de la región hipocampal, características de etapas iniciales de la Enfermedad de Alzheimer.

Adicionalmente, de acuerdo con el modelo de Knudsen (2007), este tipo de tarea y los resultados encontrados permiten evidenciar que en los participantes con EA se presentan dificultades en los procesos que contribuyen a la atención espacial y sus componentes funcionales. Es posible inferir que según el modelo presentado en la Figura 1 el compromiso de los pacientes con diagnóstico de EA en el dominio de la memoria episódica puede afectar la construcción de las representaciones neuronales relacionadas con este elemento, por lo que la selección competitiva de la representación con mayor intensidad no se da específicamente sobre la imagen novedosa, sino que ambas imágenes, tanto familiar como novedosa, entran en el circuito que subyace a la memoria de trabajo, dirigiendo u orientando los movimientos oculares y la atención visual voluntaria de forma similar para los dos tipos de imágenes.

En consecuencia, la Tarea de Comparación Visual Pareada de acuerdo con los resultados obtenidos permite revelar las relaciones entre la atención espacial, memoria de trabajo, control visuoespacial, los movimientos oculares y la memoria episódica en pacientes con alteraciones neurodegenerativas. De acuerdo con Baddeley (2000) las recientes investigaciones en el campo de las neurociencias cognitivas consideran que la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo están relacionadas, pues la corriente subcortical proveniente del Hipocampo y el cíngulo anterior, implicadas en la representación del mundo y la construcción de coordenadas espacio-temporales, se extiende hasta la corteza prefrontal para dirigir la atención a eventos internos y externos (Faw, 2003).

Dicho esto, es preciso sostener que la tarea de memoria de reconocimiento y su evaluación a través de la tarea de Comparación Visual Pareada ejecutada por medio del análisis de los movimientos oculares, constituye una herramienta de tamizaje útil para la diferenciación de personas con EA, incluso en estadios iniciales de la enfermedad y sujetos sanos. A pesar que la tarea de CVP no hace parte de los protocolos neuropsicológicos de evaluación, su inclusión puede contribuir de forma importante a la identificación de déficits en la memoria de reconocimiento y en la comprensión de los modelos de procesamiento que involucran la atención espacial, la memoria de trabajo y la memoria episódica.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1. Conclusiones

La presente investigación constituye una primera aproximación al fenómeno de los movimientos oculares en población Colombiana y evidencia un campo de estudio, que a futuro, puede consolidar la exploración del comportamiento oculomotor como posible biomarcador de la Enfermedad de Alzheimer y permitir maximizar la intervención terapéutica temprana.

El análisis de los movimientos oculares en tareas anti-sacádicas, en comparación con las tareas pro-sacádicas, demostró ser más sensible y específico en la discriminación de sujetos sanos y pacientes con Enfermedad de Alzheimer, a pesar de que en ambas condiciones existe un alto grado de variabilidad debido a la heterogeneidad de la patología. Por lo tanto, es preciso realizar evaluaciones longitudinales que permitan proporcionar una clasificación más confiable.

Los resultados de la Tarea de Comparación Visual Pareada, en combinación con la tecnología de rastreo ocular, revelan que esta herramienta es útil para detectar deterioro de la función de memoria de reconocimiento asociada a la memoria explícita dependiente del hipocampo y asociada a la degeneración del lóbulo temporal medial, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, y por lo tanto puede ser considerada como una herramienta de cribado que apoya el diagnóstico de la patología.

6.2. Limitaciones del estudio

A pesar de la frecuencia de la Enfermedad de Alzheimer en la población colombiana para esta investigación el proceso de reclutamiento fue bastante complejo, limitando así el tamaño de la muestra. Si bien se contactaron grupos de investigación y de pacientes, el alcance de la investigación requería el desplazamiento de la persona y un acompañante a las instalaciones del Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Comunicación ubicado en la Universidad Nacional de Colombia, en donde existen problemas de accesibilidad dado el tamaño y la complejidad en el ingreso al Campus.

De igual forma, varias personas no pudieron ser incluidas por presentar dificultades visuales que impedían el registro en el Eye-Tracker, estas dificultades son comunes en el envejecimiento, siendo esta población sensible en este aspecto. Se sugiere para futuras investigaciones verificar con anterioridad a la visita al Laboratorio el historial de salud visual (p.ej. antecedentes de cirugía de cataratas, cirugía refractiva, estado de las gafas, entre otros).

Dadas las dificultades para acceder a la muestra y las restricciones de tiempo y financiación así como la duración de la tarea, se decidió escoger solo una prueba neuropsicológica, en este caso el MoCA. Seguramente de seguir un protocolo de valoración más complejo, como por ejemplo el propuesto en el Proyecto NeuroNorma (Montañes, 2016), hubiese sido posible analizar mejor las relaciones entre los movimientos oculares y las variables comportamentales. Por ello se sugiere realizar esta valoración completa con los futuros participantes de investigaciones similares. Esto permitiría a su vez controlar mejor la heterogeneidad de los participantes en cuanto a las manifestaciones y severidad de la EA.

Un tema muy interesante para abordar en el futuro está relacionado con el Deterioro Cognitivo Leve y la progresión de la EA, convirtiendo a este grupo en un objetivo importante para el desarrollo de herramientas y técnicas que faciliten un diagnóstico precoz y la posible prevención de la demencia. En este caso el seguimiento longitudinal de las variables neuropsicológicas y visuales ofrecerían información muy valiosa.

Esta investigación permitió no sólo observar los patrones visuales de un grupo con EA, desarrollo la metodología experimental y de análisis de datos que permitirán en el futuro observar los patrones visuales en otras patologías como la Enfermedad de Parkinson por ejemplo para identificar si el análisis de movimientos es sensible a la EA en particular. También en patologías como el Déficit de Atención e Hiperactividad ayudaría a precisar los diagnósticos clínicos y los avances de las terapias farmacológicas y no farmacológicas.

6.3 Implicaciones clínicas

Así mismo, el presente estudio permitió evidenciar que el análisis de parámetros de los movimientos oculares facilitan la comprensión y la aproximación a procesos cognitivos relacionados con memoria de trabajo, la atención y el procesamiento de la información visual y espacial. Por lo tanto, proporciona evidencia de que los procesos cognitivos influyen directamente en los movimientos oculares, apoyando las teorías que postulan que las alteraciones en diferentes áreas del cerebro, relacionadas con la patología característica de la Enfermedad de Alzheimer, impactan en los procesos cognitivos de atención espacial y memoria, que en última instancia ejercen control de forma descendente en los movimientos oculares.

Desde el punto de vista clínico, los resultados presentados se constituyen en una evidencia a favor de la inclusión del análisis de los movimientos oculares en los procesos de evaluación y diagnóstico de patologías neurodegenerativas. Se sugiere que dichos movimientos son una fuente no invasiva de información sobre el estado cognitivo del sujeto, y dado que los movimientos oculares forman parte natural de la interacción visual y subjetiva con el ambiente, las personas no requieren de ningún tipo de entrenamiento para el desarrollo de la prueba y tampoco es necesario que el sujeto produzca respuestas no naturales a las cuales no está habituado.

Una ventaja importante del uso de la tecnología de *eye-tracking* como herramienta de apoyo diagnóstico reside en la facilidad del manejo del sujeto durante la prueba oculomotora. Los equipos de registro de los movimientos oculares de última generación no requieren colocar ningún dispositivo sobre la cabeza del sujeto y además admiten

gran cantidad de movimiento de la cabeza que no afecta el registro y resultado de la prueba. El análisis del movimiento ocular se realiza rápidamente, de forma estandarizada y automatizada, aspectos que hacen de la herramienta un elemento muy eficiente en tiempo y costo, en comparación con otras técnicas que pueden resultar costosas e invasivas.

Bibliografía

- Abel, L.A., Unverzagt, F., Yee, RD. (2002). Effects of Stimulus Predictability and Interstimulus Gap on Saccades in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 13, 235-243.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th edition. Arlington. American Psychiatric Publishing.
- Alichniewicz, K., Brunner, F., Klünemann, H., & Greenlee, M. (2013). Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Front Psychol*, 4, 467. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00467
- Andersen R, Meeker D, Pesaran B, Brezen B, Buneo C, Scherberger H. (2004). Sensorimotor transformations in the posterior parietal cortex. In *The Cognitive Neurosciences III*, ed. MS Gazzaniga, pp. 463–74. Cambridge, MA: MIT Press
- Anderson, T., & MacAskill, M. (2013). Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, 9(2), 74-85.
- Arboleda, G. H., Yunis, J. J., Pardo, R., Gómez, C. M., Hedmont, D., Arango, G., & Arboleda, H. (2001). Apolipoprotein E genotyping in a sample of colombian patients with alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 305(2), 135-138. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01829-8
- Baddeley (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417-423.
- Baldauf, D., & Deubel, H. (2008). Properties of attentional selection during the preparation of sequential saccades. *Experimental Brain Research*, 184(3), 411–425.
- Bertram, L., Lill, CM., & Tanzi, RE. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, 68, 270–81.
- Bertram, L., & Tanzi, RE. (2012). The genetics of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 107, 79–100.
- Bisley JW, Goldberg ME. 2003. Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. *Science* 299:81–86.
- Blekher, T., Weaver, M., Rupp, J., Nichols, W. C., Hui, S. L., Gray, J., . . . Foroud, T. (2009). Multiple step pattern as a biomarker in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15(7), 506-510.
- Blenow, K., & Zetterberg, H. (2013). The Application of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Early Diagnosis of Alzheimer Disease. *Med Clinnam*, 97, 369-376. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.08.013.

- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., De Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 80*(4), 444-447.
- Boxer AL., Garbutt S., & Seeley, WW., et al. (2012). Saccade Abnormalities in Autopsy-Confirmed Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease. *Arch Neurol. 69*(4), 509-517. doi:10.1001/archneurol.2011.1021.
- Boxer AL, Garbutt S, Rankin KP, Hellmuth J, Neuhaus J, Miller BL, Lisberger SG (2006) Medial versus lateral frontal lobe contributions to voluntary saccade control as revealed by the study of patients with frontal lobe degeneration. *J Neurosci 26*, 6354-6363.
- Boxer, AL. & Miller, BL. (2005). Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord, 19*(1), 3–6.
- Brainerd, C.J., Reyna, V.F., Petersen, R.C., Smith, G.E., & Taub, E.S. (2011). Is the apolipoprotein e genotype a biomarker for mild cognitive impairment? Findings from a nationally representative study. *Neuropsychology, 25*, 679–689.
- Broerse, A., Crawford, T. J., & den Boer, J. A. (2001). Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia, 39*(7), 742-756.
- Bronstein, A., & Kennard, C. (1985). Predictive ocular motor control in Parkinson's disease. *Brain, 108*(4), 925-940.
- Burgess N, Maguire EA, Spiers HJ et al (2001) A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events. *Neuroimage 14*:439–453.
- Bylsma, F. W., Rasmusson, D. X., Rebok, G. W., Keyl, P. M., Tune, L., & Brandt, J. (1995). Changes in visual fixation and saccadic eye movements in alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology, 19*(1), 33-40. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0167-8760(94)00060-R
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain, 129*(3), 564-583.
- Chang, L. Lowe, J., Ardiles, A., Lim, J., Grey, A. C., Robertson, K., . . . Acosta, M. L. (2014). Alzheimer's disease in the human eye. clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers. *Alzheimer's & Dementia, 10*(2), 251-261. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.004.
- Chan, F., Armstrong, I. T., Pari, G., Riopelle, R. J., & Munoz, D. P. (2005). Deficits in saccadic eye-movement control in parkinson's disease. *Neuropsychologia, 43*(5), 784-796. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.026.
- Chaves, S., Vannini, P., Jann, K., Wurtz, P., Federspiel, A., Nyffeler, T., . . . Müri, R. M. (2012). The link between visual exploration and neuronal activity: A multi-modal study combining eye tracking, functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage, 59*(4), 3652-3661. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.094.
- Chua, H. F., Boland, J. E., & Nisbett, R. E. (2005). Cultural variation in eye movements during scene perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102*(35), 12629-12633.

- Constantinidis C, Wang XJ. (2004). A neural circuit basis for spatial working memory. *Neurosci-entist* 10:553–65.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *Journal of neuroscience*, 11(8), 2383-2402.
- Cotti, M., Panouilleres, D.P., Munoz, J.L., Vercher, D., Pelisson, A., & Guillaume, A. (2009). Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J. Physiol*, 587, 127–138. doi: 10.1113/jphysiol.2008.
- Coubard, O. (2013). Saccade and vergence eye movements: A review of motor and premotor commands. *European Journal of Neuroscience*, 38(10), 3384-3397. doi:10.1111/ejn.12356.
- Courtney, L., Sutphen, A., Fagan, M., & Holtzman, D. (2014). Progress Update: Fluid and Imaging Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*, 75, 520–526.
- Crawford, T. J., Higham, S., Renvoize, T., Patel, J., Dale, M., Suriya, A., & Tetley, S. (2005). Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 57(9), 1052-1060. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.017.
- Crawford TJ, Higham S, Mayes J, Dale M, Shaunak S, Lek-wuwa G (2012) The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: Effects of aging and Alzheimer's disease. *Age* 35, 1637-1650.
- Crossland, M., Crabb, D., & Rubin, G. (2011). Task-Specific Fixation Behavior in Macular Disease. *IOVS*, 52, 411-416. doi:10.1167/iovs.10-5473.
- Crutcher, M. D., Calhoun-Haney R., Manzanares C. M., Lah J. J., Levey A. I., & Zola S. M. (2009). Eye tracking during a visual paired comparison task as a predictor of early dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 24(3), 258–266. doi:10.1177/1533317509332093.
- Currie J, Ramsden B, McArthur C, Maruff P (1991) Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Arch Neurol* 48, 644-648.
- Daffner KR, Scinto LF, Weintraub S, Guinessey JE, Mesulam MM. Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements. *Neurology*. 1992;42:320-328.
- Daffner KR, Mesulam MM, Cohen LG, Scinto LF. Mechanisms underlying diminished novelty-seeking behavior in patients with probable Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:58-66.
- Deubel, H. & Schneider, W. X. (2003). Delayed saccades, but not delayed manual aiming movements, require visual attention shifts. *Ann. NY Acad*, 1004, 289–296.
- Dörfel, D., Werner, A., Schaefer, M., Von Kummer, R., & Karl, A. (2009). Distinct brain networks in recognition memory share a defined region in the precuneus. *European Journal of Neuroscience*, 30(10), 1947-1959..
- Evans, K., Rotello, C. M., Li, X., & Rayner, K. (2009). Scene perception and memory revealed by eye movements and receiver-operating characteristic analyses: Does a cultural difference truly exist?. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 62(2), 276-285.

- Faw, B. (2003). Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: a tutorial review. *Consciousness and cognition*, 12(1), 83-139..
- Fletcher WA, Sharpe JA (1986) Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 20, 464-471.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Forero, D. A., Pinzón, J., Arboleda, G. H., Yunis, J. J., Alvarez, C., Cataño, N., & Arboleda, H. (2006). Analysis of common polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genes and human longevity in colombia. *Archives of Medical Research*, 37(7), 890-894. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.04.001
- Fuentes, P. (2012). Clinical diagnosis in preclinical stage of alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 667-670. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.014.
- Garbutt, S., Matlin, A., Hellmuth, J., Schenk, A. K., Johnson, J. K., Rosen, H., . . . Boxer, A. L. (2008). Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and alzheimer's disease. *Brain*, 131(5), 1268-1281. doi:10.1093/brain/awn047.
- Giaccio, R. G. (2006). The dual origin hypothesis: An evolutionary brain-behavior framework for analyzing psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(4), 526-550.
- Girard B, Berthoz A (2005) From brainstem to cortex: Computational models of saccade generation circuitry. *Prog Neurobiol* 77, 215-251.
- Golding, C. V., Danchavijitr, C., Hodgson, T. L., Tabrizi, S. J. & Kennard, C. Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. *Neurology*, 67, 485–487.
- Grossberg, S., Srihasam, K., & Bullock, D. (2012). Neural dynamics of saccadic and smooth pursuit eye movement coordination during visual tracking of unpredictably moving targets. *Neural Networks*, 27(0), 1-20. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neunet.2011.10.011.
- Hampel, H., Lista, S., & Khachaturian, ZS (2012). Development of biomarkers to chart all Alzheimer's disease stages: the royal road to cutting the therapeutic Gordian Knot. *Alzheimers Dement*, 8, 312–36.
- Hampel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S.,... Katz, R. (2010). Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 9, 560-574. doi:10.1038/nrd3115.
- Hampel, H., Lista, S., Teipel, S. J., Garaci, F., Nisticò, R., Blennow, K., . . . Dubois, B. (2014). Perspective on future role of biological markers in clinical therapy trials of alzheimer's disease: A long-range point of view beyond 2020. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 426-449. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.11.009.
- Handels, R., Aalten, P., Wolfs, C., OldeRikkert, M., Scheltens, P., Visser, P., et al. (2012). Diagnostic and economic evaluation of new biomarkers for Alzheimer's disease: The research protocol of a prospective cohort study. *BMC Neurol* 12, 72.

- Hannula, D., Althoff, R., Warren, D., Riggs, L., Cohen, N., & Ryan, J. (2010). Worth a Glance: Using Eye Movements to Investigate the Cognitive Neuroscience of Memory. *Frontiers of Human Neuroscience*, 4, 166. doi: 10.3389/fnhum.2010.00166.
- Hannula, DE., Ryan, JD., Tranel, D., & Cohen, NJ. (2007). Rapid onset relational memory effects are evident in eye movement behavior, but not in hippocampal amnesia. *J Cogn Neurosci*, 19(10), 1690-705.
- Henderson, J. M. (2003). Human gaze control during real-world scene perception. *Trends in cognitive sciences*, 7(11), 498-504.
- Holzman, P. S., Levy, D. L., & Proctor, L. R. (1976). Smooth pursuit eye movements, attention, and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 33(12), 1415-1420.
- Holtzman, D.M., Herz, J., & Bu, G. (2012). Apolipoprotein e and apolipoprotein e receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2, a006312.
- Hotson JR, Steinke GW (1988) Vertical and horizontal saccades in aging and dementia: Failure to inhibit anticipatory 844 saccades. *Neuroophthamology* 8, 267-273.
- Hutton, J.T., Nagel, J.A., Loewenson, R.B. (1984). Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology*, 34, 99–102.
- Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and cognition*, 68(3), 327-340.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., . . . Petersen, R. C. (2012). An operational approach to national institute on aging?alzheimer's association criteria for preclinical alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 71(6), 765-775. doi:10.1002/ana.22628.
- Jacquier, M., Arango, D., Villareal, E., Torres, O., Serrano, M., Cruts, M., ... Van Broeckhoven, C. (2001). APOE epsilon4 and Alzheimer's disease: positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 59 (1), 11-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2001000100004>.
- Jaun-FrutigerK, CazzoliD, MuñiRM, BassettiCL, Nyffeler T (2013) The frontal eye field is involved in visual vector inversion in humans – A theta burst stimulation study. *PLoS One* 8, e83297.
- Johnston, C. & Pirozzolo, F. (2013). *Neuropsychology of Eye Movement*. Psychology Press, 2013.
- Jones, R. (2012). Motor system: Tadpoles keep their eyes on the prize. *Nature Review Neuroscience*, 1(9), 602. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3329>.
- Kahn, I., Davachi, L., & Wagner, A. D. (2004). Functional-neuroanatomic correlates of recollection: implications for models of recognition memory. *Journal of Neuroscience*, 24(17), 4172-4180.
- Kapoula, Z., Yang, Q., Otero-Millan, J., Xiao, S., Macknik, SL., Lang, A., et al (2014). Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age*, 36(2), 535–543.
- Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones, B., ... & Barkhof, F. (2007). Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 49(12), 967-976.
- Kaufman, L. D., Pratt, J., Levine, B., & Black, S. E. (2010). Antisaccades: a probe into the dorsolateral prefrontal cortex in Alzheimer's disease. A critical review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(3), 781-793.

- Knudsen, E. I. (2007). Fundamental components of attention. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30, 57-78.
- Kowler, E. (2011). Eye movements: The past 25 years. *Vision Research*, 51(13), 1457-1483. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2010.12.014.
- Krauzlis, R. (2004). Recasting the Smooth Pursuit Eye Movement System. *J Neurophysiol*, 91, 591-603. doi:10.1152/jn.00801.2003.
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4), 217-230. Afirman
- Lagun, D., Manzanares, C., Zola, S. M., Buffalo, E. A., & Agichtein, E. (2011). Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms. *Journal of Neuroscience Methods*, 201(1), 196-203. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.06.027.
- Lehky, S. R., Peng, X., McAdams, C. J., & Sereno, A. B. (2008). Spatial modulation of primate inferotemporal responses by eye position. *PLoS One*, 3(10), e3492.
- Levy, D., Mendell, N., & Holzman, P. (2004). The antisaccade task and neuropsychological tests of prefrontal cortical integrity in schizophrenia: empirical findings and interpretative considerations. *World Psychiatry*, 3(1), 32-40.
- Levy, DL., Sereno, AB., Gooding, DC., & O'Driscoll, GA. (2010). Eye tracking dysfunction in schizophrenia: characterization and pathophysiology. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 4, 311-347.
- Li, L., Gratton, C., Yao, D., & Knight, R. T. (2010). Role of frontal and parietal cortices in the control of bottom-up and top-down attention in humans. *Brain research*, 1344, 173-184.
- Lisberger, S. G. (2010). Visual guidance of smooth-pursuit eye movements: Sensation, action, and what happens in between. *Neuron*, 66(4), 477-491. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.027.
- Llinás, R. R. (2001). *El cerebro y el mito del yo: el papel de las neuronas en el pensamiento y el comportamiento humanos*. Editorial Norma.
- Lott, T. (2012). Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res*, 197, 101-121. doi:http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2012.273.
- Lueck, KL., Mendez, MF. & Perryman, KM. (2012). Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 13(2), 77-82.
- Lundstrom, B. N., Ingvar, M., & Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*, 27(4), 824-834.
- MacAskill, M. R., Graham, C. F., Pitcher, T. L., Myall, D. J., Livingston, L., van Stockum, S., . . . Anderson, T. J. (2012). The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 50(14), 3338-3347. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.025.
- Manns, J., Stark, C., & Squire, L. (2000). The visual paired-comparison task as a measure of declarative memory. *PNAS*, 97(22), 12375-12379. doi:10.1073/pnas.220398097.
- Martone, R. L., & Piotrowski, N. A., Ph.D. (2013). Alzheimer's disease. *Magill's Medical Guide (Online Edition)*.
- Marx, S., Respondek, G., Stamelou, M., Dowiasch, S., Stoll, J., Bremner, F., . . . Einhauser, W. (2012). Validation of mobile eye-tracking as novel and efficient

- means for differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 6, 88.
- Maunsell, J. H., & Treue, S. (2006). Feature-based attention in visual cortex. *Trends in neurosciences*, 29(6), 317-322.
- McDowell, J., Dyckman, K., Austin, B. & Clementz, B. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn*, 68, 255–270.
- Moffat, S. D., Elkins, W., & Resnick, S. M. (2006). Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiology of aging*, 27(7), 965-972.
- Molitor, R. J., Ko, P. C., & Ally, B. A. (2015). Eye movements in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 1-12.
- Montañas, P. (2016) *Enfermedad de Alzheimer. Memorias que se desvanecen*. Bogotá Colombia. Universidad Nacional de Colombia.
- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of Neurology*, 67(1), 122-131. doi:10.1002/ana.21843.
- Mosimann, U.P., Muri, R., Burn, D., Felblinger, J., Brien, J., & McKeith, I. (2005). Saccadic eyemovement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain* 128, 1267–1276. doi: 10.1093/brain/awh484.
- Munoz, D. (2002). Saccadic eye movements: Overview of neural circuitry. *Progress in brain research*, 140, 89-96. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(02)40044-1.
- Munoz, D. & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci*, 5(3). 218-228. doi: http://dx.doi.org/10.1038/nrn1345.
- Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 10 (Suppl):534 –541.
- Nisbett, R. E., & Miyamoto, Y. (2005). The influence of culture: holistic versus analytic perception. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 467-473.
- Orban de Xivry, J., & Lefèvre, P. (2007). Saccades and pursuit: Two outcomes of a single sensorimotor process. *The Journal of Physiology*, 584(1), 11-23. doi:10.1113/jphysiol.2007.139881.
- Parkinson, J., & Maxner, C. (2005). Eye movement abnormalities in alzheimer disease: Case presentation and literature review. *American Orthoptic Journal*, 55(1), 90-96. doi:10.3368/aoj.55.1.90.
- Pasgreta, K., Nowińska, E., Feit, J., Płaszczycyca, N., Walecki, P., & Gorzelańczyk, E. (2012). The parameters of saccadic eye movements in individuals with alzheimer's disease compared with those of healthy subjects. *European Psychiatry*, 27, Supplement 1(0), 1. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(12)75195-7
- Péllisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., & Tilikete, C. (2010). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,

- 34(8), 1103-1120.
doi:<http://dx.doi.org.ezproxy.unal.edu.co/10.1016/j.neubiorev.2009.12.010>.
- Peltsch, A., Hoffman, A., Armstrong, I., Pari, G., & Munoz, D.P. (2008). Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp. Brain Res.*, 186, 457–469.
- Pelphrey, K., Morris, J., & McCarthy, G. (2005). Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain*, 128(5), 1038-1048. doi:10.1093/brain/awh404.
- Pereira, M.L., Camargo, M., Aprahamian, I. & Forlenza, O.V. (2014). Eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9(10), 1273-85. doi: 10.2147/NDT.S55371.
- Perl, D. (2010). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med*. 77(1), 32–42. doi:10.1002/msj.20157.
- Perrin, R.J., Craig-Schapiro, R., Malone, J.P., Shah, A.R., Gilmore, P., Davis, A.E., et al. (2011). Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS One*, 6, 16032.
- Pierrot-Deseilligny C, Muñiz RM, Ploner CJ, Gaymard B, 821 Demeret S, Rivaud-Pechoux S (2003) Decisional role of 822 the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. 823 *Brain* 126, 1460-1473.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75.e2. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>.
- Ramat, S., Leigh, R.J., Zee, D.S., & Optican, L.M. (2007). What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain*, 130, 10–35.
- Rayner, K., Li, X., Williams, C. C., Cave, K. R., & Well, A. D. (2007). Eye movements during information processing tasks: Individual differences and cultural effects. *Vision research*, 47(21), 2714-2726.
- Reuter B, Kaufmann C, Bender J, Pinkpank T, Kathmann N (2010) Distinct neural correlates for volitional generation and inhibition of saccades. *J Cogn Neurosci* 22, 728- 738.
- Roalf, D. R., Moberg, P. J., Xie, S. X., Wolk, D. A., Moelter, S. T., & Arnold, S. E. (2013). Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5), 529-537.
- Rosén, C., Hansson, O., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2013). Fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 8 (1), 1-11. doi: 10.1186/1750-1326-8-20.
- Rösler, A., Mapstone, M., Hays-Wicklund, A., Gitelman, D. R., & Weintraub, S. (2005). The “zoom lens” of focal attention in visual search: Changes in aging and Alzheimer's disease. *Cortex*, 41(4), 512-519..
- Ross, R. G., Radant, A. D., & Hommer, D. W. (1993). A developmental study of smooth pursuit eye movements in normal children from 7 to 15 years of age. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 32(4), 783-791.

- Schaeffer, D. J., Amlung, M. T., Li, Q., Krafft, C. E., Austin, B. P., Dyckman, K. A., & McDowell, J. E. (2013). Neural correlates of behavioral variation in healthy adults' antisaccade performance. *Psychophysiology*, *50*(4), 325-333. doi:10.1111/psyp.12030.
- Schall, J. (2013). Production, Control, and Visual Guidance of Saccadic Eye Movements. ISRN Neurol, 2013. doi: 10.1155/2013/752384.
- Scheff SW, Price DA (2001) Alzheimer's disease-related synapse loss in the cingulate cortex. *J Alzheimers Dis* 3:495–505.
- Schewe, H. J., Uebelhack, R., & Vohs, K. (1999). Abnormality in saccadic eye movement in dementia. *European Psychiatry*, *14*(1), 52-53. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80716-0
- Schmechtig, A., Vassos, E., Kumari, V., Hutton, S. B., Collier, D. A., Morris, R. G., & Ettinger, U. (2010). Association of neuregulin 1 rs3924999 genotype with antisaccades and smooth pursuit eye movements. *Genes, Brain and Behavior*, *9*(6), 621-627. doi:10.1111/j.1601-183X.2010.00594.
- Shafiq-Antonacci, R., Maruff, P., Masters, C., & Currie, J. (2003). Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, *60*(9), 1272-1278.
- Shampo, M. A., Kyle, R. A., & Steensma, D. P. (2013). Alois alzheimer-alzheimer disease. *Mayo Clinic Proceedings*, *88*(12), 155-155. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.031.
- Sparks DL (2002) The brainstem control of saccadic eye 810 movements. *Nat Rev Neurosci* 3, 952-964.
- Thompson, K. G., Biscoe, K. L., & Sato, T. R. (2005). Neuronal basis of covert spatial attention in the frontal eye field. *Journal of Neuroscience*, *25*(41), 9479-9487.
- Tzekov, R., & Mullan, M. (2013). Vision function abnormalities in alzheimer disease. *Survey of Ophthalmology*. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2013.10.002.
- van Stockum, S., MacAskill, M., Anderson, T., & Dalrymple-Alford, J. (2008). Don't look now or look away: Two sources of saccadic disinhibition in parkinson's disease? *Neuropsychologia*, *46*(13), 3108-3115. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.002
- Verheij, S., Muilwijk, D., Pel, J., van der Cammen, T., Mattace-Raso, F., & van der Steen, J. (2012). Visuomotor Impairment in Early-Stage Alzheimer's Disease: Changes in Relative Timing of Eye and Hand Movements. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(1), 131-143. doi:10.3233/JAD-2012-111883.
- Vogeley, K., May, M., Ritzl, A., Falkai, P., Zilles, K., & Fink, G. R. (2004). Neural correlates of first-person perspective as one constituent of human self-consciousness. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(5), 817-827.
- Wang, L., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Zhang, X., Tian, L., ... & Li, K. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, *31*(2), 496-504.
- Warren, J., Fletcher, P. y Golden, H. (2012) The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 8, 451-464

- World Health Organization, W.H.O (2012). Dementia: a public health priority W. H. O. 2012 (Ed.) (pp. 112). Retrieved from http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564458_eng.pdf
- Willard, A. & Lueck, C. (2014). Ocular motor disorders. *Current Opinion in Neurology*, 27(1), 75-82. doi:10.1097/WCO.0000000000000054.
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hizek, L. P., & Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 27(4), 1008-1017. doi:10.1037/a0029857.
- Wu, L., Rosa-Neto, P., Hsiung, GY., et al. (2012). Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci*, 39(4), 436-445.
- Yang, Q., Wang, T., Su, N., Xiao, S., & Kapoula, Z. (2013). Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Age (Dordr)*, 35(4), 287-1298.
- Yang, Q., Wang, T., Su, N., Liu, Y., Xiao, S., & Kapoula, Z. (2011). Long latency and high variability in accuracy-speed of prosaccades in Alzheimer's disease at mild to moderate stage. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*, 1, 318-329.
- Yu, L., Boyle, P., Wilson, R. S., Segawa, E., Leurgans, S., De Jager, P., & Bennett, D. A. (2012). A random change point model for cognitive decline in alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, 39(2), 73-83. doi: 10.1159/000339365.
- Zola, S., Manzanares, C., Clopton, P., Lah, J., & Levey, A. (2013). A Behavioral Task Predicts Conversion to Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Am j alzheimers dis other demen*, 28, 179-184, doi:10.1177/1533317512470484.
- Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stefanacci, L., Buffalo, E. A. & Clark, R. E. (2000) *J. Neurosci.* 20, 451- 463.