

## CAPÍTULO 7

# Navegación espacial: una prometedora apuesta en la detección temprana del deterioro cognitivo en el envejecimiento<sup>11</sup>

*Spatial navigation: a promising approach in the early detection of cognitive impairment in aging*

**Juan Felipe Martínez-Flórez**  
Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia  
© <https://orcid.org/0000-0003-2914-0819>  
✉ [juan.martinez27@usc.edu.co](mailto:juan.martinez27@usc.edu.co)

**Alexandrina Alvarez Afanasjeva**  
Universidad del Valle, Cali, Colombia  
© <https://orcid.org/0000-0001-5750-7695>  
✉ [alexandrina.alvarez@correounivalle.edu.co](mailto:alexandrina.alvarez@correounivalle.edu.co)

## Resumen

**Introducción:** La navegación espacial es una capacidad cognitiva fundamental en la vida cotidiana. Las personas mayores a menudo experimentan deficiencias en sus habilidades de navegación en el espacio, que restringen la movilidad y afectan los niveles de actividad física, participación social, y funcionalidad cotidiana e instrumental. En las últimas décadas se ha incrementado el número de personas en

---

<sup>11</sup> El capítulo es producto del proyecto, *Cognición visoespacial y deterioro cognitivo preclínico en adultos mayores con diferentes condiciones sociodemográficas de la ciudad de Cali durante el año 2022-2023*, presentado a la convocatoria de investigación 011 de 2021 de la USC -Colombia.

### Cita este capítulo / Cite this chapter

Martínez-Flórez, J. F. y Alvarez Afanasjeva, A. (2022). Navegación espacial: una prometedora apuesta en la detección temprana del deterioro cognitivo en el envejecimiento. En: Erazo, O. (eds. científico). *Alcances en neurociencias cognitivas. Fundamentación línea de investigación en neurociencias y neurodesarrollo*. Tomo 2. (pp. 173-206). Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali. Doi: <https://doi.org/10.35985/9786287604421.7>

etapa de adultez mayor, y se espera que este siga incrementándose en los próximos años, acarreado consigo el aumento de problemas asociados al declive cognitivo en la vejez como el deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo subjetivo.

**Metodología:** En este producto de revisión se explora una nueva apuesta para la identificación de signos de declive cognitivo patológico en el envejecimiento, que es la evaluación de habilidades navegacionales, asociadas funcionalmente a estructuras cerebrales como el presubiculo, el tálamo y la corteza retrosplenial y entorrinal en los seres humanos. Se argumenta que la medición de las habilidades navegacionales usando tareas en realidad virtual inmersiva cuenta con el potencial para la identificación temprana del declive patológico en el envejecimiento. Dado que los déficits de navegación también se han sugerido como signos preclínicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el envejecimiento.

**Conclusiones:** el uso de tareas de realidad virtual inmersiva podría contribuir en gran medida al establecimiento de las habilidades navegacionales como biomarcador funcional para la detección temprana de la EA.

**Palabras clave:** neuropsicología, vejez, cognición, evaluación, envejecimiento, prevención, tecnología.

## Abstract

**Introduction:** Spatial navigation is a fundamental cognitive ability in everyday life. Older adults often experience impairments in their spatial navigation skills that restrict mobility and affect physical activity levels, social participation, and daily and instrumental functioning. The elder population has increased in recent decades, and it is expected to continue to increase in the coming years, bringing with it a rise in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline in elderly population.

**Methodology:** This review article explores a new approach for identifying signs of pathological cognitive decline in aging, which is the assessment of navigational skills, functionally associated with brain structures such as the presubiculum, thalamus, retrosplenial cortex and entorhinal cortex in humans. It is argued that measuring navigational skills using immersive virtual reality tasks has the potential for early identification of pathological decline in aging. Since navigational deficits have also been suggested as preclinical signs of Alzheimer's disease (AD) in aging.

**Conclusions:** the use of immersive virtual reality tasks could contribute greatly to the establishment of navigational skills as a functional biomarker for early detection of AD.

**Keywords:** neuropsychology, aging, cognition, assessment, prevention, technology.

## Introducción

El envejecimiento se define como la pérdida progresiva de la integridad fisiológica, llevando a la alteración de la función (López-Otín et al., 2013). Así mismo, la vejez es una etapa de la vida en la que puede existir mayor prevalencia de discapacidad y dependencia funcional, especialmente si cursa con la demencia (WHO, 2017). En este sentido, resulta de particular importancia alcanzar y mantener el bienestar en términos de salud física, mental, y social, con el fin de aligerar los enormes costos que el envejecimiento puede implicar para los adultos mayores, cuidadores, familias, comunidades, gobiernos y sociedades (WHO, 2017).

Una de estas posibles implicaciones consiste en la disminución de las capacidades físicas y cognitivas, acarreado en algunos casos la alteración del funcionamiento del organismo y su conducta. De este modo, las alteraciones fisiológicas propias de esta etapa se constituyen como un factor de riesgo para la aparición de distintas patologías, entre las que se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, tales como la EA<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Abreviatura para enfermedad de Alzheimer.

En esta línea, el incremento de la población mundial en las últimas décadas ha ocasionado que el número de personas en etapa de envejecimiento esté en aumento a niveles sin precedentes. El número de personas mayores de 60 años aumentará a dos mil millones en 2050 (WHO<sup>13</sup>, 2017). En Colombia, la población mayor de 60 años se incrementó del 9% (hace 13 años) al 13,4%, es decir, un incremento cercano al 50% (DANE<sup>14</sup>, 2019). Una proporción significativa de esta población tendrá que hacer frente a diversas problemáticas asociadas al decaimiento del organismo en el envejecimiento, entre ellas el deterioro cognitivo y la demencia, lo que genera una demanda urgente en términos de investigación en prevención, diagnóstico y tratamiento de las causas relacionadas con la manifestación de estos cuadros.

Ahora, el concepto de demencia es un término “sombrija” que se refiere a un conjunto de enfermedades progresivas, causa de importante discapacidad, que afectan sustancialmente la vida de las personas que la padecen, y las cuales se estima que a nivel mundial serán 75 millones de personas para 2030 (WHO, 2017). Dada la naturaleza incurable y neuro progresiva de las enfermedades neurodegenerativas, en los últimos años gran parte del esfuerzo por comprender las características de estas se ha enfocado en reconocer sus primeras manifestaciones o alteraciones tanto conductuales como a nivel cerebral estructural y funcional. Así, se ha sugerido el DCS<sup>15</sup> y el DCL<sup>16</sup> como categorías clínicas o estadios iniciales de la demencia.

En relación con lo anterior, el deterioro cognitivo patológico en la tercera edad afecta la capacidad del individuo para ejecutar sus actividades cotidianas e instrumentales, incidiendo en sus niveles de funcionalidad, además de restringir la movilidad, afectar la participación social y suponer un costo económico y emocional elevado para el núcleo social del mismo.

---

<sup>13</sup> Abreviatura para World Health Organization.

<sup>14</sup> Abreviatura para Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas de Colombia.

<sup>15</sup> Abreviatura para Deterioro cognitivo subjetivo.

<sup>16</sup> Abreviatura para Deterioro cognitivo leve.

Este proceso de deterioro se ha identificado como un continuo que inicia por el DCS, el cual es definido como el deterioro cognitivo auto percibido de manera persistente en comparación con un estado previo, aun cuando se mantiene el desempeño cognitivo en los rangos normales en medidas neuropsicológicas (Jessen et al., 2014; 2020). Esta categoría ha tenido alto interés de parte de los investigadores en neurociencia cognitiva del envejecimiento, puesto que la evidencia indica que las personas con DCS tienen el doble de riesgo de progresión a EA (Bessi et al., 2018; Mendonça et al., 2016). De este modo, actualmente se considera que el DCS corresponde a una fase preclínica del DCL y de la EA (Stuart & Nitrini, 2016).

En la última década se ha visto un crecimiento acelerado en el desarrollo teórico e investigación empírica con el fin de homogeneizar un marco conceptual sólido con evidencia experimental en torno a la categoría de DCS. Particularmente, en los últimos años la investigación ha apuntado a la caracterización de aspectos mensurables que permitan identificar cuándo el deterioro cognitivo subjetivo derivará en EA (Rabin et al., 2017).

Así mismo, dicha investigación en el tema ha indicado preliminarmente que (i) los sujetos con DCS con queja específicamente hacia la memoria tienden a tener más alto riesgo de desarrollo de DCL y EA (Mitchell et al., 2014; van Harten et al., 2018), (ii) diferentes factores emocionales y socioambientales parecen incidir en la conversión del DCS a EA (Andersson et al., 2019; Liew, 2020; Wang et al., 2021) y (iii) es posible rastrear cambios mínimos medibles en el desempeño en tareas neuropsicológicas en sujetos que tienen conversión a EA (Bessi et al., 2018; Kielb et al., 2017; Wolfgruber et al., 2020). Respecto a este último punto, cabe resaltar que en la actualidad todavía no existe consenso respecto a si es posible establecer un perfil objetivo del DCS únicamente con mediciones neuropsicológicas, por su naturaleza esencialmente subjetiva.

Adicionalmente, debido a que una proporción significativa de adultos mayores tendrá que hacer frente al deterioro cognitivo en el envejecimiento, algunos desafíos contemporáneos se orientan a: (i) de-

terminar si los sujetos con signos de deterioro cognitivo y con queja específica de memoria presentan declive cognitivo mensurable en sus funciones de memoria visoespacial y de navegación espacial, en comparación con sujetos cognitivamente sanos, (ii) avanzar en la comprensión de cómo influyen factores culturales y sociodemográficos, como la educación, el nivel de ingresos, o la reserva cognitiva en relación al funcionamiento cognitivo y la incidencia del deterioro clínico y su conversión a EA, (iii) comprobar si existe una relación estable entre los estadios iniciales del deterioro clínico y medidas de biomarcadores.

De este modo, para avanzar en la comprensión y respuesta a estos desafíos apremiantes es necesario profundizar en métodos para la evaluación, detección temprana del declive cognitivo y potenciales estrategias de intervención. En este capítulo se realiza una revisión documental cualitativa que tiene como objetivo proponer la evaluación neuropsicológica de la navegación espacial en metodologías de realidad virtual, como un paradigma prometedor en cuanto a las posibilidades de detección temprana del deterioro cognitivo en el envejecimiento.

Para llevar esto a cabo se inicia por la exploración de las características, categorización, y manifestaciones clínicas definidas en los últimos años respecto a los estados iniciales del deterioro cognitivo leve en el envejecimiento y su posterior conversión en EA o demencia. Posteriormente, se presenta la metodología de realidad virtual como una reciente alternativa basada en tecnología y en la medición de las funciones de navegación espacial para la evaluación cognitiva y la identificación de rasgos clínicos de deterioro. Además, se describen los correlatos neurales funcionales y estructurales que soportan la medición de las habilidades navegacionales.

Por último, se expone el paradigma de navegación espacial en realidad virtual inmersiva basada en la integración de rutas, una tarea reciente que se sustenta en experimentos llevados a cabo por el equipo de trabajo alemán de Stangl et al. (2020), creada para medir las habilidades navegacionales y con un impacto prometedor en la identificación del déficit cognitivo clínico en el envejecimiento.

## **Deterioro cognitivo en el envejecimiento: primeras manifestaciones clínicas**

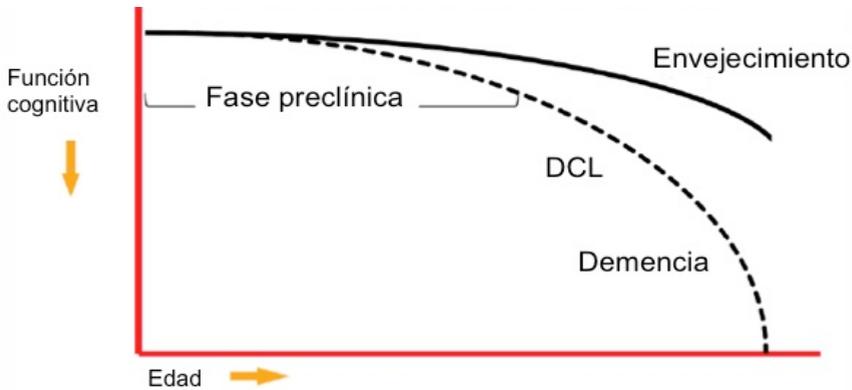
El DCL se define como una categoría clínica que representa un estado intermedio entre el envejecimiento sano y la demencia, y puede afectar entre el 10 y 15% de la población mayor de 65 años (Anderson, 2019). Considerando que entre el 60-70% de los casos de demencia son debidos a la EA, es posible establecer una relación entre el envejecimiento, el DCL y la demencia por EA (WHO, 2017) y considerar el DCL como una ventana en la que todavía sería posible intervenir o ralentizar el progreso de una posible demencia por EA (Anderson, 2019).

Debido a que esta se trata de una problemática que afecta a un mayor número de personas en el mundo, supone un desafío para la investigación y moviliza una gran demanda desde distintos sectores, en cuanto al desarrollo de métodos de prevención, estimación del riesgo, diagnóstico temprano, tratamiento y explicaciones sobre los cambios cognitivos en el envejecimiento.

A su vez, el DCL se trata de un proceso neurodegenerativo que puede tomar años antes de que ocurra la aparición de síntomas clínicos y la manifestación de la demencia, considerándose como un continuo (véase fig. 1). Este proceso inicia con la fase de DCS la cual está caracterizada por el deterioro cognitivo auto percibido en algún dominio de la cognición, particularmente en la memoria, y que supone para los investigadores un estadio preclínico.

Un segundo estadio es el DCL, el cual es una categoría clínica identificable a partir de la medición objetiva del desempeño cognitivo, pero en la cual el sujeto aún conserva su funcionalidad. Por último, la etapa de la EA o demencia corresponde a aquella en la que los síntomas clínicos causan un deterioro significativo en todas las esferas de la vida del paciente, siendo limitados los efectos que se puedan conseguir por medio de una intervención en este estadio para aminorar dicho deterioro, debido precisamente a la naturaleza neuro progresiva de la enfermedad.

**Figura 1.** Representación del continuo del deterioro cognitivo en el envejecimiento.



**Fuente:** Instituto Universitario de Neurología Barcelona -IUNB-, 2016.

Así, el DCS se distingue del DCL por la ausencia de una medida objetiva que permita discriminar un estado cognitivo por fuera de lo esperado. Si bien se ha sugerido que tomando como referencia la pauta de desempeño de 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media en una batería o prueba neuropsicológica específica para el diagnóstico del DCL, se consideraría que un desempeño por encima de dicho criterio calificaría para DCS (Jessen et al., 2020).

De este modo, queda descartada una identificación efectiva mediante la medición del desempeño cognitivo, y por esta razón, se toma como referencia principal la queja subjetiva de memoria, aspecto que está tomando relevancia en la investigación en neurociencia cognitiva del envejecimiento. Esto se debe a la imperiosa necesidad de identificación temprana de los cambios cognitivos que pueden corresponder a fases preclínicas de la demencia, y que los pacientes podrían identificar antes de que esto sea evidente en un tamizaje cognitivo administrado por un profesional de la salud (Jessen et al., 2014).

Adicionalmente, el diagnóstico de la categoría DCS usualmente se realiza en el contexto de la investigación, especialmente para efectos de estudios longitudinales con el objetivo de la identificación de una

posible conversión a DCL. La categoría DCS, por el momento, no es utilizada en la práctica clínica cotidiana debido a que aún no se conoce lo suficiente sobre la misma y no existe un consenso claro sobre cómo se llevaría a cabo su implementación y estandarización en los manuales neuropsicológicos y neuropsiquiátricos internacionales. Teniendo esto presente, igualmente cabe resaltar que en el contexto de la investigación se operacionaliza la entidad clínica de DCS siguiendo los criterios expresados por Jessen et al. (2014) y Molinuevo et al. (2017), los cuales son:

- a) Queja de declive cognitivo autopercebido persistente en comparación con un estado previo y que no se relaciona con un evento desencadenante (con referencia directa a memoria para DCS).
- b) Desempeño cognitivo promedio o hasta 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media ajustada para la edad y nivel educativo.
- c) El déficit cognitivo no puede ser explicado por enfermedad psiquiátrica o antecedente médico-neurológico, uso de medicamentos o de alguna sustancia.
- d) Ausencia de criterios para DCL o demencia.

En contraparte, la categoría de DCL sí es ampliamente utilizada en la práctica clínica y se han establecido criterios internacionales estandarizados para su evaluación, diagnóstico e intervención. Los criterios para su diagnóstico más ampliamente utilizados se encuentran establecidos en la literatura contemporánea (Petersen, 2004; Petersen et al., 2014; 2018) y estos incluyen:

- A) Cambio en la cognición reconocido por el individuo afectado y/o un familiar cercano informante.
- b) Rendimiento levemente inferior en tamizaje clínico y en al menos un dominio cognitivo objetivo (para determinar el tipo de DCL).
- c) Independencia en las actividades funcionales de la vida diaria y
- d) Ausencia de demencia.

El abordaje clínico del DCL depende en gran medida de la evaluación por neuropsicología por dos razones: (i) uno de los criterios diagnósticos corresponde a una medida objetiva de un desempeño por debajo de lo esperado en uno o más dominios cognitivos, lo cual se determina por medio de baterías de evaluación neuropsicológica, y (ii) se ha evidenciado que estas medidas neuropsicológicas, las cuales incluyen los tamizajes cognitivos, son sensibles y específicas para la detección del DCL (Anderson, 2019).

En el contexto colombiano, según la validación del tamizaje cognitivo ACE-R<sup>17</sup>, se detecta el DCL a partir de una puntuación entre 85-89/100, y para el DCL de tipo amnésico, un puntaje entre 19-21/26 en el dominio de memoria (Ospina, 2015).

En esta línea, las medidas cognitivas para el diagnóstico del DCL están determinadas por la medición objetiva del rendimiento cognitivo global y su identificación como levemente disminuido. Para esto se toma como referencia la puntuación en un test que mida la cognición global como el Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), o el Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R), entre otros. Estas pruebas hacen parte de la categoría de tamizajes neuropsicológicos, en las que suele establecerse un puntaje de corte de acuerdo con la estandarización para el conjunto de datos normativos del contexto.

De este modo, el diagnóstico de DCL puede especificarse en los siguientes subtipos: 1) DCL amnésico de único dominio, 2) DCL amnésico de múltiple dominio, 3) DCL no amnésico de único dominio, y 4) DCL no amnésico de múltiple dominio (Petersen et al., 2014). Evidentemente, esta especificación requerirá de una evaluación neuropsicológica que permita identificar el perfil cognitivo en cada caso particular.

Por otro lado, es necesario aclarar que la presencia de DCS o DCL no significa necesariamente que se esté o se vaya a estar en proceso de

---

<sup>17</sup> Abreviatura para Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado.

un trastorno de origen neurodegenerativo. Se ha reportado que cerca del 20.76% de las personas mayores de 60 años diagnosticadas con DCS hacen conversión a DCL en un rango de 4.96 años (Parfenov et al., 2020) y se estima que el 15% de estas personas hará conversión a EA en el transcurso de un año (Tábuas-Pereira et al., 2016). Sin embargo, aún no es claro cuáles son los mecanismos neurocognitivos que podrían determinar el tránsito durante el continuo del deterioro, y el posible discernimiento entre el cambio cognitivo de naturaleza “benigna” y aquel de naturaleza patológica en el envejecimiento que puede derivar en la EA.

Adicionalmente, en la actualidad se han debatido las cifras epidemiológicas respecto a la conversión de DCL a EA, puesto que distintos estudios han reportado tasas inconsistentes que abarcan desde el 4% hasta casi el 40% (ver revisión de Anderson, 2019). Sin embargo, en vez de cuestionar la gravedad y prevalencia de tales trastornos, esto resalta la enorme necesidad de consolidar la evidencia científica en la disciplina, con el fin de reconocer las necesidades de los pacientes, familias y sociedades; sobre todo considerando ciertos desafíos que cursan con la demencia específicamente en el contexto latinoamericano, los cuales añaden capas de complejidad de naturaleza social, política y económica en cuanto a las aplicaciones prácticas del conocimiento científico (Parra et al., 2021).

## **Correlatos neurofisiológicos y biomarcadores: DCL y EA.**

El envejecimiento está acompañado de diversos cambios comportamentales, cognitivos y neurofisiológicos (Stangl et al., 2018). Específicamente, el declive cognitivo patológico asociado a la EA corresponde a una serie de cambios neurofisiológicos subyacentes que explican las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Estos cambios corresponden a la formación de placas de fragmentos de proteína  $\beta$ -amiloide que se acumulan a nivel extracelular y en los

extremos de las células nerviosas, causando interferencia en la sinapsis y por ende en la transmisión de las señales nerviosas (Alzheimer's Association, 2016). Así mismo, a nivel intracelular se acumula la proteína *tau* formando hebras u "ovillos", interrumpiendo el flujo de señales eléctricas y finalmente ocasionando una "asfixia" de la célula y su correspondiente muerte.

Una estrategia para reducir el impacto de la EA es la identificación temprana de los síntomas y un adecuado diagnóstico que permita intervenir, reducir el impacto del deterioro y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, los marcadores neurobiológicos, genéticos, y de neuroimagen, se han reportado como técnicas efectivas para el diagnóstico etiológico de enfermedades neurodegenerativas como la EA en estadios tempranos (Márquez & Yassa, 2019; Nikolac & Pivac, 2019).

Existen principalmente dos técnicas de biomarcadores que pueden servir de apoyo diagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas como la EA, mayoritariamente en entornos de investigación, pero también están siendo utilizadas en entornos clínicos, sobre todo en países desarrollados. Una de estas es la identificación de depósitos de proteína  $\beta$ -amiloide, y la otra corresponde a los indicadores de lesión neuronal (Petersen et al., 2014).

Según el equipo de trabajo del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA), los indicadores de depósitos de  $\beta$ -amiloide, el cual es un biomarcador de la EA, son: 1) concentraciones de A $\beta$ 42 (prueba A $\beta$ 42) en el LCR<sup>18</sup>, y 2) imágenes amiloides según la TEP<sup>19</sup>; mientras que los indicadores para la lesión neuronal son: 1) *tau* en LCR/*tau* fosforilada, 2) atrofia hipocampal o temporal medial a partir de estudios volumétricos o interpretación visual, 3) tasa de atrofia cerebral, 4) imagen TEP con FDG<sup>20</sup>, y 5) imagen de perfusión SPECT<sup>21</sup>

<sup>18</sup> Abreviatura para líquido cefalorraquídeo.

<sup>19</sup> Abreviatura para tomografía por emisión de positrones.

<sup>20</sup> Abreviatura para fluorodesoxiglucosa.

<sup>21</sup> Abreviatura para tomografía computarizada por emisión de fotón único.

(Albert et al., 2011). De este modo, una evidencia de ambos factores (depósitos de  $\beta$ -amiloide y lesión neuronal) corresponde a una alta probabilidad de presencia de EA (Albert et al., 2011).

Respecto a lo anterior, es importante resaltar que los biomarcadores son una tecnología de elevado costo que es muy difícil de asumir en países en vía de desarrollo. Además, en la actualidad se recomienda cautela respecto al uso de estos en el diagnóstico de demencia, debido a que estudios poblacionales han mostrado presencia de neuropatología en sujetos que no presentan una expresión clínica de demencia o DCL (Petersen et al., 2014) y su validez ha sido cuestionada (Isaacs & Boenink, 2020). En el contexto latinoamericano, específicamente el colombiano, es necesario considerar que el uso de biomarcadores corresponde a una técnica de difícil acceso y aplicación en entornos clínicos cotidianos (Parra et al., 2021). Por lo anterior, actualmente la investigación en demencias exige que: (i) se tengan en cuenta las características estructurales, políticas y socioeconómicas de la región y población con la que se pretenda trabajar, y (ii) se prioricen nuevos enfoques de naturaleza cognitiva (medidas neuropsicológicas) que puedan implementarse de manera fácil y económica en la evaluación rutinaria de adultos mayores y en beneficio de ellos (Isaacs & Boenink, 2020).

En este sentido, en los últimos años se ha marcado una tendencia novedosa en la investigación en neurociencia cognitiva del envejecimiento, específicamente en temas como el DCS y el DCL, la cual corresponde a la evaluación de funciones visoespaciales, o más específicamente, habilidades de navegación, con el fin de identificar diferencias entre sujetos sanos y sujetos con manifestaciones de patología neurodegenerativa.

Respecto a esto, se han propuesto diferentes argumentos sobre cómo los procesos de evaluación y diagnóstico neuropsicológico podrían sustentarse en la medición del desempeño en tareas navegacionales para el diagnóstico de la demencia, lo que podría contribuir de múltiples formas a superar desafíos en la investigación sobre deterioro cognitivo en el envejecimiento que han sido mencionados previamente.

Ahora, respecto a los argumentos mencionados, estos se describirán a continuación. En primer lugar, estudios previos han señalado la alteración en la cognición visoespacial como un marcador temprano de EA (Jacobs et al., 2015; Salimi et al., 2018). Desde una perspectiva cognitiva, las habilidades de navegación implican la integración de diferentes procesos cognitivos como la percepción, atención, memoria a corto plazo y habilidades motoras, ofreciendo una visión amplia y compleja de los cambios cognitivos del envejecimiento.

En segundo lugar, estas son funciones comunes a todos los seres humanos, siendo un marcador cognitivo potencial con validez transcultural para unificar diagnósticos. En tercer lugar, debido a que se trata de funciones de uso cotidiano, su evaluación tiene validez ecológica, puesto que la manera en que se diseñan estas tareas permite que el desempeño en estas puede reflejar su ejecución en la vida cotidiana. En cuarto lugar, un informe reciente sugiere que los sujetos que utilizan una estrategia visoespacial orientada para resolver las tareas cotidianas pueden tener más posibilidades de llegar a un envejecimiento saludable (Lester et al., 2017).

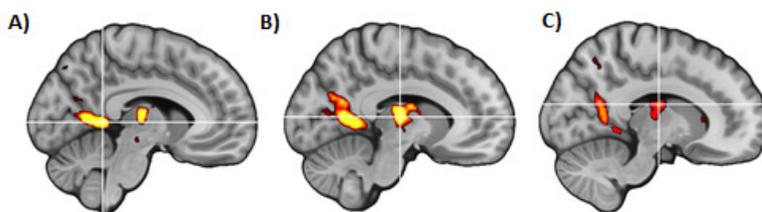
En quinto lugar, estos son procesos que se relacionan con los biomarcadores, pues informes previos sobre habilidades de navegación han caracterizado un conjunto de estructuras cerebrales y células involucradas en el procesamiento de información espacial en mamíferos, incluidos los humanos, mejorando los beneficios potenciales de combinar medidas de múltiples dominios y en el marco de la investigación traslacional. Esta última resulta pertinente en cuanto a la problemática que ha sido abordada a lo largo de este capítulo, debido a que entran en diálogo las ciencias básicas con las ciencias clínicas, los modelos animales y la investigación en seres humanos, para trasladar este conjunto de hallazgos hacia finalmente desarrollar modelos terapéuticos aplicados que permiten avanzar a las neurociencias en general, y beneficiar a los pacientes que sufren enfermedades del sistema nervioso central.

## Navegación espacial como indicador preclínico del deterioro en el envejecimiento

La navegación espacial contribuye a la orientación en el espacio con el fin de encontrar y seguir el camino a un objetivo o alcanzar un lugar en el mundo. Así mismo, implica diferentes procesos que incluyen la percepción de información espacial de diferentes entradas sensoriales, para elaborar representaciones espaciales y almacenarlas en la memoria a corto y largo plazo, a la vez que dichas representaciones son manipuladas para guiar la conducta de navegación. En otras palabras, la navegación espacial es un dominio complejo y multimodal, que incluye elementos como la orientación en el espacio, la integración de ruta, y la computación del sí mismo y el movimiento (Stangl et al., 2018; Diersch & Wolbers, 2019).

Un componente central de las funciones de navegación espacial del cerebro es el sistema de dirección de la cabeza, descubierto por primera vez en roedores (Taube, 1995; Stackman & Taube, 1998). Las estructuras neurales que componen este sistema actúan como una brújula que realiza un seguimiento a la dirección de orientación del organismo, y cuya lesión tiene efectos generalizados en la conducta del sujeto (Winter et al., 2015). Entre las estructuras neurales que componen este sistema en los humanos se han reportado las células del subículo y la corteza retrosplenial (Marchette et al., 2014) y el tálamo (Shine et al., 2016) (Véase figura 2).

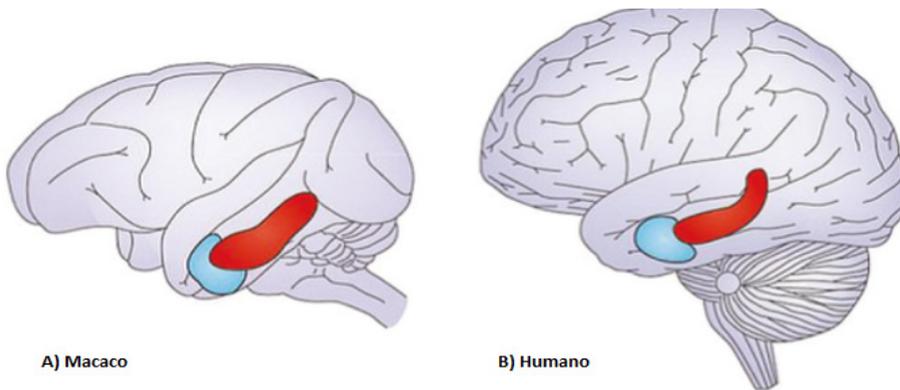
**Figura 2.** Representación de las estructuras cerebrales involucradas en el sistema de dirección de la cabeza e integración de rutas. A) corteza retrosplenial. B) tálamo izquierdo. C) tálamo derecho.



**Fuente:** Shine et al., 2016.

La navegación visoespacial, y específicamente la integración de ruta, son dominios asociados funcionalmente a células de red o neuronas en “cuadrícula” distribuidas en la corteza entorrinal, específicamente la porción dorso caudal medial, que contiene un mapa espacial del entorno (Hafting et al., 2005) (véase figura 3).

**Figura 3.** Representación de la interacción entre el hipocampo (rojo) y la corteza entorrinal (azul) en el macaco (A) y en el humano (B) correlato de la navegación espacial y la integración de ruta.



**Fuente:** Cummins, 2018.

En 1971 el neurocientífico británico-americano John O’Keefe realizó experimentos con modelos neurofisiológicos en ratas, contribuyendo al descubrimiento de las “neuronas de lugar” en el hipocampo, las cuales fueron denominadas popularmente como un “GPS interno” debido a que juegan un rol en el mapeo cognitivo espacial, orientación y memoria espacial, y por ende, en la comprensión de diversas enfermedades neurodegenerativas como la EA, en la que las personas afectadas terminan siendo incapaces de reconocer y recordar su entorno (O’Keefe & Dostrovsky, 1971).

Inspirados por los hallazgos de O’Keefe, los neurocientíficos noruegos Edvard Moser, May-Britt Moser y su equipo de trabajo efectuaron una serie de experimentos similares, llegando al descubrimiento de las células de red en el año 2005 (Hafting et al., 2005). Por sus aportes

a la comprensión de los procesos neurocognitivos involucrados en la representación del entorno, O'Keefe y los Moser compartieron un Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2014 (Rogers, 2021). Ahora, a nivel estructural, las células de red se encuentran ubicadas principalmente en la corteza entorrinal dorsocaudal y medial, sosteniendo proyecciones de fibras con el hipocampo y la neocorteza, siendo esenciales para la memoria (Fyhn et al., 2004; Stensola et al., 2012).

A nivel funcional, estas neuronas disparan su potencial de acción en grupos que se acumulan en un patrón regular en forma de triángulos equiláteros, lo que permite argumentar que su función es codificar la representación del espacio euclídeo con el objetivo de predecir la ubicación espacial y navegar en el entorno (Fyhn et al., 2004).

Así mismo, las células de red de la corteza entorrinal conforman una amplia red que dispara su actividad a partir de entradas sensoriales procesando información como distancia, ubicación y dirección. La activación conjunta de estas células tiende a formar un patrón tipo "cuadrícula" o hexágono (Stensola et al., 2012) que estas representan de acuerdo con la información espacial, y alternan su frecuencia eléctrica incrementando su actividad en la medida en que el organismo aumenta su velocidad y distancia de un objetivo.

Estas estructuras y funciones suelen estar alteradas en el envejecimiento patológico (EA), y así mismo, esto se correlaciona con un peor desempeño en la integración de la información visoespacial durante la navegación (Stangl et al., 2018; Segen et al., 2021). Considerando que a nivel cognitivo la EA altera la memoria y la orientación espacial, es pertinente resaltar que su neuropatología afecta primeramente a las células de la corteza entorrinal, específicamente las células de red previamente descritas (Stangl et al., 2018).

Desde un punto de vista de neuroimagen funcional, también se ha resaltado la importancia crítica del hipocampo en tareas de navegación, estructura particularmente vulnerable a las consecuencias del envejecimiento, y que recibe proyecciones de fibras desde la corteza entorrinal (Diersch et al., 2021).

La integración de ruta es un componente de la navegación que frecuentemente se encuentra alterado en enfermedades neurodegenerativas, y podría resultar ser un marcador altamente sensible para la detección de la EA, y así mismo, del DCL (Wiener et al., 2019; Diersch et al., 2021). De manera similar, el desempeño en tareas de memoria espacial aloécéntrica predice la conversión del DCL a la EA (Wood et al., 2016). Además, la navegación visoespacial se trata de un dominio esencial para la movilidad y la independencia (Wiener et al., 2019), aspectos de alto nivel que con frecuencia se ven comprometidos en las enfermedades neurodegenerativas y se expresan en síntomas clínicos característicos de la EA tales como la desorientación espacial y la pérdida de objetos (Cogné et al., 2017).

Estudios recientes han demostrado un deterioro progresivo de las habilidades de navegación en el envejecimiento humano (Stangl et al., 2018; Wolbers et al., 2014). Además, se ha señalado que las estructuras cerebrales clave del sistema de dirección en la navegación espacial como el tálamo y la corteza retrosplenial y entorrinal, son altamente susceptibles al envejecimiento, lo que se relaciona con los primeros cambios neurodegenerativos en la demencia como la EA (Aggleton et al., 2016; Dillen et al., 2016).

Sin embargo, en la actualidad todavía se desconoce (i) cómo el deterioro cognitivo en el envejecimiento afecta el desempeño en el sistema de navegación, (ii) si tales cambios pueden ser susceptibles de medición y en qué condiciones (iii) si dicha medición podría constituir un marcador cognitivo temprano de la demencia. Para abordar estas preguntas urgentes, la investigación contemporánea apunta a la implementación de paradigmas experimentales que puedan medir estas habilidades visoespaciales y de navegación en envejecimiento, utilizando las técnicas de estadística más sofisticadas y apoyándose en el uso de tecnología de punta en la que se incluye la realidad virtual.

## **Metodología de realidad virtual en el contexto del deterioro cognitivo en el envejecimiento**

La RV<sup>22</sup> es una tecnología computarizada de simulación compuesta por un hardware y un software, en la que los participantes pueden percibir, manipular y explorar un entorno tal como si estuvieran en éste (Cogné et al., 2017). Recientemente, la RV ha empezado a utilizarse de manera efectiva como herramienta clínica en la evaluación e intervención de diversos trastornos neuropsiquiátricos, y también ha cobrado relevancia en la investigación en neurociencias debido a que involucra el procesamiento de información motora (propioceptiva), visceral (interoceptiva) y sensorial, distribuida en redes cerebrales multimodales (Riva et al., 2019).

En la evaluación neuropsicológica, el uso de esta tecnología corresponde a una tendencia muy novedosa, prometedora y con un enorme potencial para contribuir a la intervención en los pacientes y marcar nuevas tendencias en el ámbito clínico y experimental. Así mismo, la RV podría zanjar ciertas dificultades de validez ecológica en investigación, porque comparte mecanismos neurocognitivos de simulación corporeizada en la cual se representan y predicen acciones, conceptos y emociones a través del control y regulación del cuerpo, lo que a su vez sería aplicable a nivel transcultural y translingüístico (Riva et al., 2019).

El estudio de la navegación espacial en entornos de RV ha cobrado gran relevancia en la última década de investigación en neurociencia cognitiva (Diersch et al., 2021). Esto es así, debido a que resulta ser un paradigma muy útil para abordar interrogantes respecto a la evaluación y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Segen et al., 2021), y considerando que las habilidades de navegación visoespacial se deterioran con el envejecimiento, especialmente si existe DCL (Stangl et al., 2018).

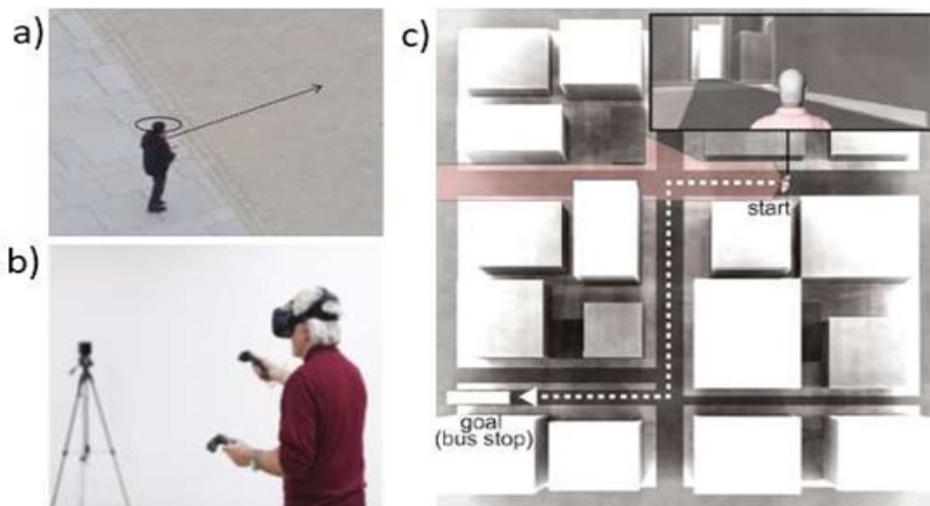
También se ha reportado que la evaluación de la navegación espacial en entornos virtuales permite identificar alteraciones cognitivas re-

---

<sup>22</sup> La abreviatura se utiliza para realidad virtual.

levantantes en adultos jóvenes portadores del gen APOE-ε4, el cual ha sido asociado a la EA, décadas antes de lo que se esperaría que se manifieste la enfermedad (Kunz et al., 2015) y que el desempeño en tareas de memoria espacial aloécéntrica predice la conversión del DCL a la EA (Wood et al., 2016). Este tipo de hallazgos tiene un enorme potencial en cuanto a su contribución en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas. Adicionalmente, en una revisión de Diersch & Wolbers (2019), se resalta la tendencia actual en neurociencia cognitiva del envejecimiento en cuanto al uso de RV debido a los beneficios que presenta en cuanto a la validez ecológica, mayor control experimental y mayor viabilidad de medición de respuestas conductuales. También se destacan los avances en cuanto a la investigación en los mecanismos neurocognitivos de la navegación visoespacial y su relación con las enfermedades neurodegenerativas.

**Figura 4.** (a) las habilidades navegacionales permiten a los humanos orientarse en el espacio y mirar una dirección en el espacio. (b) casco de realidad virtual con captura de movimiento (c) representación de una tarea de navegación en un entorno de realidad virtual.



**Fuente:** Tomado de Diersch & Wolbers, 2019, En: Lester et al., 2017.

Los paradigmas de navegación visoespacial en RV son útiles en la investigación en el contexto del envejecimiento y la demencia, resaltando la importancia de continuar estudiando mecanismos neurocognitivos subyacentes que puedan terminar siendo útiles para la rehabilitación de los pacientes (véase figura 4) (Cogné et al., 2017). En este tipo de experimentos un sujeto es equipado con una pantalla montada en la cabeza o HMD, del inglés *Head-Mounted Display*, y puede realizar movimientos en un entorno virtual ya sea utilizando un mando o joystick o reflejando el movimiento del mundo real mediante un sistema de captura de movimiento. Esto se realiza con el propósito de estimar distancias, navegar espacios con un objetivo, encontrar objetos, seguir direcciones, resolver laberintos, entre otras tareas de tipo visoespacial (Cogné et al., 2017; Stangl et al., 2018; 2020; Wiener et al., 2019).

En esta línea, un equipo de investigación internacional en Alemania diseñó la primera tarea estandarizada de navegación visoespacial en un entorno virtual -aunque no inmersivo-, denominada *Route Learning & Navigation Test Battery* (Wiener et al., 2019), la cual es una tarea de distribución libre para clínicos e investigadores. A partir de un estudio empírico en el que encontraron dificultades en la navegación visoespacial asociadas al envejecimiento, estos autores argumentan que su tarea es realista, con validez ecológica y fácil de explicar a participantes que no estén familiarizados con la RV, incluyendo aquellos con compromiso cognitivo (Wiener et al., 2019).

De igual manera, esta tarea tiene los siguientes componentes: 1) repetición de ruta, 2) re-trazado de ruta, y 3) tareas de aproximación direccional.

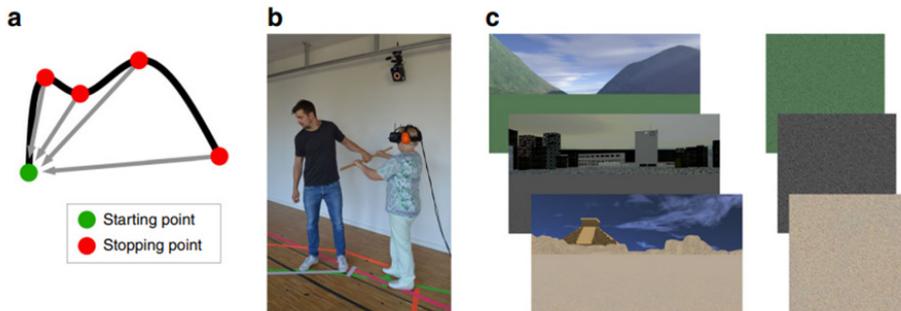
- 1) Repetición de ruta. El conocimiento de ruta es una estrategia egocéntrica de referencia espacial que se define como “una serie de asociaciones estímulo-respuesta en las cuales los puntos de referencia se asocian con direcciones del movimiento” o como “una secuencia de instrucciones de movimiento” (Wiener et al., 2019, p.631, traducción propia).

- 2) Re-trazado de ruta. Es una estrategia alo-céntrica que se refiere a la habilidad de navegar desde un punto de inicio hacia un punto final, requiriendo el conocimiento sobre la relación espacial entre la dirección del punto de inicio y la dirección del punto final (Wiener et al., 2019).
- 3) Aproximación direccional. Se trata también de una estrategia alo-céntrica, que implica la habilidad de recordar el punto de inicio originalmente tomado en una intersección, cuando es aproximado desde un punto de vista no experimentado antes, lo cual requiere la codificación de puntos de referencia en la intersección en relación con la dirección que se tomó inicialmente (Wiener et al., 2019).

Una tarea similar a esta y de publicación más reciente, es la tarea de integración de ruta propuesta por Stangl et al. (2020) y la cual, sí es inmersiva. Para la ejecución de esta tarea se instala un dispositivo de RV (HMD) sobre la cabeza del participante, lo que le permitirá a este observar un entorno virtual previamente diseñado desde una perspectiva en primera persona (véase figura 5). Los movimientos en el mundo real son medidos con un sistema de captura de movimiento y se traducirán en movimientos (es decir, cambios en la ubicación y orientación visual) proporcionales en el entorno virtual.

Los participantes deben sostener un bastón de madera y son guiados por el experimentador a lo largo de un camino. El hecho de que el participante sea guiado por el experimentador durante la ejecución de la tarea pretende minimizar cualquier riesgo de desorientación, vértigo o caída durante la ejecución. En cada punto de parada, se indica al sujeto que realice una estimación verbal en metros y centímetros, de la distancia directa al punto de partida, girando su cuerpo en el lugar para señalar la orientación a dicho punto de partida.

**Figura 5.** Representación de una tarea inmersiva de realidad virtual.



**Fuente:** Stangl et al., 2020.

Además, tres entornos virtuales diferentes son utilizados en la tarea. Cada uno comprende un plano de tierra y señales de hitos distantes. Las señales de los puntos de referencia se representan en el horizonte para permitir a los participantes determinar su rumbo de dirección, pero sin brindar información de posición o distancia. La medición de la tarea viene dada en parte por el informe verbal de la distancia estimada por el participante, la cual es estandarizada por medio de factores de corrección. Además, se estima el error de integración de la trayectoria utilizando la distancia euclidiana entre el presunto punto de partida y el presunto punto de finalización (según la diferencia real y el punto anterior). Así, se compara el rendimiento y el error en cada versión de la tarea (real vs visual), utilizando factores de corrección para cada versión.

Como se ha revisado en este capítulo, en las últimas dos décadas ha mejorado la comprensión del deterioro cognitivo en el envejecimiento. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida y el número de personas mayores y casos de demencia también ha aumentado en todo el mundo. La perspectiva crítica de Alladi & Hachinski, 2018 lo han llevado a referenciar desafíos y prioridades para el estudio de la demencia desde un enfoque global.

- (i) La exploración de trayectorias de vida que tienen un impacto potencial en la comprensión del deterioro cognitivo y la reserva cognitiva, (ii) la demanda de ampliar los ensayos clínicos, (iii) la investigación de interacciones entre factores genéticos, epigenéticos, sociodemográficos y ambientales en diversos entornos para proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos que subyacen a la demencia, y (iv) la exploración de tecnología eficaz que pueda ayudar globalmente al diagnóstico y la rehabilitación de personas con demencia.

## Conclusión

La investigación en habilidades de navegación podría contribuir de múltiples maneras a conquistar estos desafíos recientes en la investigación del envejecimiento y la demencia. Primero, estudios previos han señalado el deterioro visoespacial como un marcador temprano de EA (Jacobs et al., 2015; Salimi et al., 2018). Desde una perspectiva cognitiva, las habilidades de navegación implican la integración de diferentes procesos cognitivos como la percepción, atención, memoria a corto plazo y habilidades motoras, ofreciendo una visión ampliada de los cambios cognitivos del envejecimiento.

En segundo lugar, la navegación en el espacio es común a todos los humanos, siendo un marcador cognitivo potencial con validez transcultural para unificar diagnósticos. En tercer lugar, debido a que estas son funciones de la cognición cotidiana, su evaluación tiene validez ecológica, en la que el desempeño está cerca de reflejar la ejecución de la vida real.

En cuarto lugar, un informe reciente (Lester et al., 2017) sugiere que los sujetos que utilizan una estrategia de orientación visoespacial para resolver las tareas cotidianas pueden tener una mejor oportunidad de envejecer saludablemente. En quinto lugar, estos son procesos que se relacionan fácilmente con biomarcadores.

Como se ha revisado a lo largo de este capítulo, las habilidades de navegación han caracterizado un conjunto complejo de células y estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento de información espacial y navegación en mamíferos, incluidos los humanos, destacando los beneficios potenciales de combinar medidas del dominio cognitivo y biológico y de efectuar investigación traslacional que podría tener enormes ventajas en la evaluación, diagnóstico e intervención de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la EA.

Sin embargo, aún persisten desafíos que derivan de la interacción de factores socioeconómicos, culturales, genéticos, neurobiológicos, entre otros; los cuales están relacionados con temas de acceso, aplicabilidad, efectividad, beneficio, de distintas técnicas y estrategias de prevención, evaluación, diagnóstico y tratamiento alrededor de las demencias y la neuropsicología.

Estos desafíos llaman a la necesidad urgente de académicos y profesionales del campo de la salud para continuar en las labores de experimentar, identificar tendencias y novedades en los pacientes, efectuar modelos teóricos y prácticos de consenso, y seguir avanzando en la investigación traslacional en neurociencias apoyándose en los grandes beneficios que trae consigo la tecnología.

## Referencias bibliográficas

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

- Alladi, S., & Hachinski, V. (2018). World dementia: One approach does not fit all. *Neurology*, 91(6), 264–270. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005941>
- Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J., & Hornberger, M. (2016). Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain*, 139(Pt 7), 1877-1890. Doi: <https://doi.org/10.1093/brain/aww083>
- Alzheimer's Association (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 12(4), 459–509. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Andersson, C., Marklund, K., Walles, H., Hagman, G., & Miley-Akerstedt, A. (2019). Lifestyle Factors and Subjective Cognitive Impairment in Patients Seeking Help at a Memory Disorder Clinic: The Role of Negative Life Events. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 48(3-4), 196-206. Doi: <https://doi.org/10.1159/000505573>
- Anderson N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78–87. Doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., & Bracco, L. (2018). From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63, 1523-1535. Doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-171180>
- Cogné, M., Taillade, M., N'Kaoua, B., Tarruella, A., Klinger, E., Larrière, F., Sauzéon, H., Joseph, P. A., & Sorita, E. (2017). The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 60(3), 164–176. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.12.004>

- Commins, S. (2018). Spatial Navigation. In *Behavioural Neuroscience* (pp. 172-184). Cambridge: Cambridge University Press. Doi: <https://doi.org/10.1017/9781316221655.015>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística -DANE-. (2019). *Censo Nacional de Población y Vivienda - CNPV - 2018*.
- Diersch, N., & Wolbers, T. (2019). The potential of virtual reality for spatial navigation research across the adult lifespan. *The Journal of Experimental Biology*, 222(Pt Suppl 1), jeb187252. Doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.187252>
- Diersch, N., Valdes-Herrera, J. P., Tempelmann, C., & Wolbers, T. (2021). Increased Hippocampal Excitability and Altered Learning Dynamics Mediate Cognitive Mapping Deficits in Human Aging. *The Journal of Neuroscience*, 41(14), 3204-3221. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0528-20.2021>
- Dillen, K. N. H., Jacobs, H. I. L., Kukulja, J., von Reutern, B., Richter, N., Onur Ö, A., . . . Fink, G. R. (2016). Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 44, 114-126. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.010>
- Fuentes, P. (2012). Clinical diagnosis in preclinical stage of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 667-70. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.014>
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 305(5688), 1258-1264. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.1099901>
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801-806. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Ibáñez, A., Parra, M. A., & Butler, C. (2021). The Latin America and the Caribbean Consortium on Dementia (LAC-CD): From Networ-

king to Research to Implementation Science. *J Alzheimers Dis*, 82(s1), S379-s394. Doi: <https://doi.org/10.3233/jad-201384>

Instituto Universitario Neurología Barcelona -IUNB- (2016). *Deterioro cognitivo leve*. En: <https://cdincbarcelona.wordpress.com/2018/05/30/que-es-el-deterioro-cognitivo-leve/>

Isaacs, J. D., & Boenink, M. (2020). Biomarkers for dementia: too soon for routine clinical use. *The Lancet Neurology*, 19(11), 884–885. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30365-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30365-3)

Jacobs, H., Gronenschild, E., Evers, E., Ramakers, I., Hofman, P., Backes, W., Jolles, J., Verhey, F. y Van Boxtel, M. (2015). Visuospatial processing in early Alzheimer's disease: a multimodal neuroimaging study. *Cortex*, 64, 394-406. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.005>

Jessen, F., Amariglio, R., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K., Van der Flier, W., Glodzik, L., Van Harter, A., De Leon, M., McHugh, P., Mielke, M., Molinuevo, J., Mosconi, L., Osorio, R., Perrotin, A., Petersen, R., Rabin, L., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D., Sachdev, P., De la Sayette, V., Saykin, A., Scheltens, P., Shulman, M., Slavin, M., Sperling, R., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P. y Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 10(6), 844-852. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>

Jessen, F., Amariglio, R., Buckley, F., Van der Flier, M., Han, Y., Molinuevo, J., Rabin, L., Rentz, D., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A., Sikkes, S., Smart, C., Wolfsgruber, S. y Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278. Doi: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)

Kielb, S., Rogalski, E., Weintraub, S., & Rademaker, A. (2017). Objective features of subjective cognitive decline in a United States

national database. *Alzheimer's & Dementia*, 13(12), 1337-1344. Doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.04.008>

Kunz, L., Schröder, T. N., Lee, H., Montag, C., Lachmann, B., Sariyska, R., Reuter, M., Stirnberg, R., Stöcker, T., Messing-Floeter, P. C., Fell, J., Doeller, C. F., & Axmacher, N. (2015). Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science*, 350(6259), 430-433. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.aac8128>

Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A., & Wolbers, T. (2017). The Aging Navigational System. *Neuron*, 95(5), 1019-1035. Doi <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.037>

Liew, T. M. (2020). Subjective cognitive decline, anxiety symptoms, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Res Ther*, 12(1), 107. Doi <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00673-8>

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>

Marchette, S. A., Vass, L. K., Ryan, J., & Epstein, R. A. (2014). Anchoring the neural compass: coding of local spatial reference frames in human medial parietal lobe. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1598-1606. Doi: <https://doi.org/10.1038/nn.3834>

Márquez, F., & Yassa, M. A. (2019). Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Mol Neurodegener*, 14(1), 21. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0325-5>

Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk? A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 31(2), 105-114. Doi: <https://doi.org/10.1177/1533317515592331>

- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 130(6), 439-451. Doi: <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., . . . Jessen, F. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*, 13(3), 296-311. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
- Nikolac, M., & Pivac, N. (2019). Genetic Markers of Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*, 1192, 27-52. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0_3)
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain research*, 34(1), 171-175. Doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- Ospina, N. (2015). *Adaptación y Validación en Colombia del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R) en pacientes con Deterioro Cognoscitivo Leve y Demencia*. Tesis de Especialización en Neurología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Parra, M. A., Baez, S., Sedeño, L., Gonzalez Campo, C., Santamaría-García, H., Aprahamian, I., Bertolucci, P. H., Bustin, J., Camargos Bicalho, M. A., Cano-Gutierrez, C., Caramelli, P., Chaves, M., Cogram, P., Beber, B. C., Court, F. A., de Souza, L. C., Custodio, N., Damian, A., de la Cruz, M., Diehl Rodriguez, R., ... Ibanez, A. (2021). Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan. *Alzheimer's & Dementia*, 17(2), 295-313. Doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12202>
- Parfenov, V. A., Zakharov, V. V., Kabaeva, A. R., & Vakhnina, N. V. (2020). Subjective cognitive decline as a predictor of future cogniti-

ve decline: a systematic review. *Dementia & neuropsychologia*, 14(3), 248-257. Doi: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030007>

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. Doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. Doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/joim.12190>

Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol*, 13, 369-396. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136>

Riva, G., Wiederhold, B. K., & Mantovani, F. (2019). Neuroscience of Virtual Reality: From Virtual Exposure to Embodied Medicine. *Cyberpsychology, behavior and social networking*, 22(1), 82-96. Doi: <https://doi.org/10.1089/cyber.2017.29099.gri>

Rogers, K. (14 Nov. 2021). "John O'Keefe". *Encyclopedia Britannica*, En: <https://www.britannica.com/biography/John-OKeefe>

Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2018). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement (Amst)*, 10, 66-74. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.004>

- Segen, V., Ying, J., Morgan, E., Brandon, M., & Wolbers, T. (2021). Path integration in normal aging and Alzheimer's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, S1364-6613(21)00286-2. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.11.001>
- Shine, J. P., Valdés-Herrera, J. P., Hegarty, M., & Wolbers, T. (2016). The Human Retrosplenial Cortex and Thalamus Code Head Direction in a Global Reference Frame. *J Neurosci*, 36(24), 6371-6381. Doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1268-15.2016>
- Stackman, R. W., & Taube, J. S. (1998). Firing Properties of Rat Lateral Mammillary Single Units: Head Direction, Head Pitch, and Angular Head Velocity. *The Journal of Neuroscience*, 18(21), 9020. Doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-09020.1998>
- Stangl, M., Achtzehn, J., Huber, K., Dietrich, C., Tempelmann, C., & Wolbers, T. (2018). Compromised Grid-Cell-like Representations in Old Age as a Key Mechanism to Explain Age-Related Navigational Deficits. *Curr Biol*, 28(7), 1108-1115.e1106. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.038>
- Stensola, H., Stensola, T., Solstad, T., Frøland, K., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2012). The entorhinal grid map is discretized. *Nature*, 492(7427), 72-78. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature11649>
- Studart, A. N., & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dementia & neuropsychologia*, 10(3), 170-177. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>
- Stangl, M., Kanitscheider, I., Riemer, M., Fiete, I., & Wolbers, T. (2020). Sources of path integration error in young and aging humans. *Nature communications*, 11(1), 2626. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15805-9>
- Tábuas-Pereira, M., Baldeiras, I., Duro, D., Santiago, B., Ribeiro, M. H., Leitão, M. J., . . . Santana, I. (2016). Prognosis of Early-Onset

- vs. Late-Onset Mild Cognitive Impairment: Comparison of Conversion Rates and Its Predictors. *Geriatrics (Basel)*, 1(2). Doi: <https://doi.org/10.3390/geriatrics1020011>
- Taube, J. S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1), 70-86. Doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-01-00070.1995>
- Van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., . . . Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 91(4), e300-e312. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005863>
- Vieweg, P., Stangl, M., Howard, L. R., & Wolbers, T. (2015). Changes in pattern completion – A key mechanism to explain age-related recognition memory deficits? *Cortex*, 64, 343-351. Doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.007>
- Wang, S. M., Han, K. D., Kim, N. Y., Um, Y. H., Kang, D. W., Na, H. R., . . . Lim, H. K. (2021). Late-life depression, subjective cognitive decline, and their additive risk in incidence of dementia: A nationwide longitudinal study. *PLoS One*, 16(7), e0254639. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254639>
- Wiener, J. M., Carroll, D., Moeller, S., Bibi, I., Ivanova, D., Allen, P., & Wolbers, T. (2019). A novel virtual-reality-based route-learning test suite: Assessing the effects of cognitive aging on navigation. *Behavior Research Methods*, 52(2), 630–640. Doi: <https://doi.org/10.3758/s13428-019-01264-8>
- Winter, S. S., Clark, B. J., & Taube, J. S. (2015). Spatial navigation. Disruption of the head direction cell network impairs the parahippocampal grid cell signal. *Science*, 347(6224), 870-874. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.1259591>

- Wolbers, T., Dudchenko, P., & Wood, E. (2014). Spatial memory—a unique window into healthy and pathological aging [Editorial]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(35). Doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00035>
- Wolfsgruber, S., Kleineidam, L., Guski, J., Polcher, A., Frommann, I., Roeske, S., . . . Group, o. b. o. t. D. S. (2020). Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*, 95(9), e1134-e1143. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010142>
- Wood, R. A., Moodley, K. K., Lever, C., Minati, L., & Chan, D. (2016). Allocentric spatial memory testing predicts conversion from mild cognitive impairment to dementia: An initial proof-of-concept study. *Frontiers in Neurology*, 7, 215. Doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00215>
- World Health Organization (WHO). (2017). *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487eng.pdf?sequence=1>
- World Medical Association (2013). *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. *JAMA*, 310(20), 2191–2194. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>