UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

PROCESAMIENTO SEMÁNTICO EN PACIENTES CON DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER: UN ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS IMÁGENES Y LAS PALABRAS Y LA INFLUENCIA DE LOS PREDICADOS SEMÁNTICOS.

TESIS DOCTORAL

Autor: DÑA. SARA B. FERNÁNDEZ GUINEA

Director: DR. D. JAVIER GONZÁLEZ MARQUÉS.

1998

A mi familia y a mis amigos.

A todos los que han creído en mí.

A los que luchan por una "utopía".

AGRADECIMIENTOS

En el verano de 1993 tuve la oportunidad de viajar a California gracias a una ayuda de la Fundación Ramón Areces. Cuando llegué al aeropuerto de Los Angeles estaba allí esperándome con un cartel, la persona que realmente me motivó para que me interesara por el estudio de la enfermedad de Alzheimer: la doctora Maribel I. Taussig. Desde que la conocí, se ha preocupado por mostrarme el lado más humano de esta enfermedad. Me ha ofrecido su valiosa experiencia clínica y científica con estas personas y lo que para mí ha sido más importante, su apoyo, su comprensión y ánimo.

Por mediación suya conocí a Nelson Butters y a David P. Salmon de la Universidad de California, San Diego. En el tiempo que estuve con ellos me enseñaron las investigaciones que estaban realizando sobre el priming semántico de estos pacientes y me convencieron para que continuara con esta línea de trabajo.

Desde entonces hasta ahora, esta Tesis ha pasado por momentos complicados y ha tenido que superar muchos obstáculos. Pero he tenido la fortuna de contar siempre con personas que han creído en mí de forma incondicional y me han apoyado y "empujado" a veces. Entre estas personas está mi Director de Tesis, el Dr. Javier González Marqués, al que quiero agradecerle también sus consejos científicos y técnicos.

El conseguir esta muestra de pacientes con demencia de tipo Alzheimer en una etapa incipiente hubiera sido imposible si no hubiera contado con la colaboración del Servicio de Neurología de la Residencia Sanitaria La Paz. Quiero agradecer a su Jefe de Servicio, el Dr. Barreiro, y especialmente a la Dra. Anna Frank y a Ana Santomé, Mariam y Begoña, por la amabilidad y cariño con que me han acogido y tratado, por el tiempo que les he hecho perder buscando historias y archivos de pacientes y por haberme hecho más fáciles y agradables las sesiones de trabajo con los pacientes.

También estoy en deuda con el Servicio de Neurología del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. Especialmente con su Jefe de Servicio, el Dr. Varela de Seijas y con la Dra. M. Sagrario Barquero, quienes confiaron en

mí y me ofrecieron la posibilidad de trabajar con ellos. Pero también con María Payno, con Cochita y con Chus, porque se han preocupado siempre por encontrar un "hueco" en el pudiera pasar las pruebas a los pacientes, cosa que no ha sido fácil en un momento de cambio de ubicación en el que apenas tenían sitio para ellas. Muchas gracias por haber hecho que me sintiera a gusto con vosotros.

No me quiero olvidar tampoco del Servicio de Neurología del Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén, de su Jefe de Servicio el Dr. Montes y especialmente del Dr. Manuel Hens, quien me facilitó los trámites y la posibilidad de aplicar las pruebas a pacientes de su hospital.

Quiero agradecer la generosa e inestimable, de verdad, ayuda de Marisa Delgado. Ella ha conseguido que personas mayores que estaban tranquilamente viendo la televisión o charlando con sus amigos estuvieran dispuestas a pasar varias horas conmigo contestando preguntas. Pero también quiero agradecerle su mediación con los responsable de la Residencia Asistida "La Paloma" de Madrid para permitirme acceder a su centro y trabajar con "sus abuelos". Esta investigación nos permitió conocernos y espero que nuestra amistad se mantenga ahora que ya se ha acabado.

La Residencia "Santa Engracia" de Mensajeros de la Paz también me abrió sus puertas y su directora y su médico pusieron a mi disposición los medios con los que contaban. Gracias.

Por supuesto que no me he olvidado de los pacientes, de las personas mayores y de sus familiares. Sin ellos es cierto que jamás esta Tesis Doctoral hubiera visto la luz. Quiero agradecerles su paciencia, su cariño, su amabilidad y pedirles disculpas por los problemas que pudieron tener para acudir a mis citas.

Gracias a Mª Carmen Arroyo por sus dibujos, a Santiago Climent por el programa de ordenador, a mis compañeros del área de Metodología, especialmente a Manuel Miguel Ramos y a Sergio Iglesias por haber sido "mis héroes de la estadística", y a Mónica del Pozo por su buen hacer como "técnico (o técnica si te gusta más) de la impresión".

Para el final quiero dejar a las personas que han vivido conmigo todo el proceso de esta Tesis y que son los más importantes: mi familia y mis amigos. Quiero agradecerles el haber llevado con paciencia la "invasión de papeles y de libros" que han sufrido, su dedicación y esfuerzo para ayudarme en cualquier cosa que necesitara, el haber aguantado mis malos momentos de estrés y de agobio y el poco tiempo que les he dedicado en los últimos meses. Su apoyo y ánimo han sido esenciales para mí y siento que esta Tesis es también su Tesis y a ellos está dedicada.

Muchas gracias a todos y espero no haberos defraudado.

Y como diría el torero: **¡VA POR USTEDES!**

ÍNDICE ABREVIADO

INTRODUCCIÓN.....1

PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA.

CAPÍTULO 1. LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER:
LA PERSPECTIVA NEUROCIENTÍFICA DE UNA ENFERMEDAD..... 9

CAPÍTULO 2. LA NEUROPSICOLOGÍA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.....103

CAPÍTULO 3. LA MEMORIA SEMÁNTICA: ¿UN MARCADOR DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER?.....141

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO.

CAPÍTULO 4. MÉTODO.....219

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....247

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....295

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....337

ANEXOS.....405

ÍNDICE.

PRESENTACIÓN 1

PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA.

CAPÍTULO 1. LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER: LA PERSPECTIVA NEUROCIENTÍFICA DE UNA ENFERMEDAD.

1. Recorrido histórico entorno al concepto de demencia y de la investigación científica de la demencia de tipo Alzheimer 11
    1.1. Evolución histórica del concepto de demencia 11
        1.1.1. La aparición de la enfermedad de Alzheimer 13
        1.1.2. Immanuel Kant, un caso de demencia histórico 15
2. Principales líneas de investigación en el campo de las neurociencias sobre la demencia de tipo Alzheimer 17
    2.1. Estudios sobre las características neuropatológicas de la demencia de tipo Alzheimer 18
        2.1.1. Examen macroscópico 19
        2.1.2. Examen microscópico 20
            2.1.2.1. Placas seniles 20
            2.1.2.2. Ovillos neurofibrilares 23
            2.1.2.3. Angiopatía amiloidea 24
            2.1.2.4. Degeneración granuovacuolar 24
            2.1.2.5. Cuerpos de Hirano 24
            2.1.2.6. Pérdida neuronal 25
            2.1.2.7. Alteraciones sinápticas 25
            2.1.2.8. Alteraciones en la sustancia blanca 26
            2.1.2.9. Solapamiento de las características neuropatológicas de la demencia de tipo Alzheimer con otros trastornos del sistema nervioso central 26
            2.1.1.10. Etapas del desarrollo neuropatológico de la demencia de tipo Alzheimer 27
    2.2. Caracterización de las proteínas β-amiloide y tau 29
        2.2.1. La proteína β-amiloide 29

2.2.2. La proteína tau 31
2.3. Estudios clinicopatológicos que correlacionan los datos histológicos con el deterioro cognitivo 33
2.4. Aspectos neuroquímicos de la demencia de tipo Alzheimer 35
2.4.1. Sistemas de neurotransmisión 35
2.4.1.1. Sistema colinérgico 36
2.4.1.2. Sistema catecolaminérgico 38
2.4.1.3. Sistema serotoninérgico 38
2.4.1.4. Sistema histaminérgico 38
2.4.1.5. Sistema aminoacidérgico 38
2.4.1.6. Sistema peptidérgico 39
2.4.2. Factores tróficos 39
2.4.3. Alteraciones lipídicas 40
2.4.4. Alteraciones proteicas 41
2.5. Teorías sobre las causas que originan la demencia de tipo Alzheimer 41
2.5.1. Teorías etiológicas 42
2.5.1.1. Teorías tóxicas 42
2.5.1.2. Teorías infecciosas 42
2.5.1.3. Teorías genéticas 43
2.5.2. Teorías etiopatogénicas 44
2.5.2.1. Teorías basadas en la existencia de una involución celular acelerada 44
2.5.2.2. Teorías basadas en la existencia de degeneración neurofibrilar 45
2.5.2.3. Teorías metabólicas 46
2.5.2.4. Teorías neurotransmisoras 47
2.5.2.5. Teorías basadas en la involución neuronal selectiva en determinadas regiones cerebrales o la vulnerabilidad celular especial de determinadas neuronas 47
2.5.2.6. Teorías basadas en los cambios acaecidos en los factores de crecimiento y en los factores de envejecimiento 48
2.5.3. Otras teorías 49
2.6. El diagnóstico clínico 49
2.6.1. Aprendiendo a diferenciar la demencia de la depresión 50

2.6.2. El desarrollo de los exámenes sobre el estado mental y de medidas funcionales de la severidad de la demencia.....51
2.6.3. *Los criterios diagnósticos de la demencia de tipo* Alzheimer..... 52
2.6.4. Un problema pendiente: la diferenciación entre la demencia de tipo Alzheimer y la demencia cerebrovascular..... 56
2.7. La epidemiología y los factores de riesgo de la enfermedad: Las repercusiones económicas y sociales 57
2.8. Los estudios genéticos..... 59
2.9. La búsqueda de otros marcadores diagnósticos: las técnicas de neuroimagen, la respuesta pupilar a la tropicamida y la evidencia neuropsicológica 66
2.9.1. Las técnicas de neuroimagen.....67
2.9.1.1. *Técnicas estructurales o anatómicas*.....68
2.9.1.1.1. Tomografía axial computerizada (TAC)..68
2.9.1.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN)...69
2.9.1.2. Técnicas funcionales.....72
2.9.1.2.1. Electroencefalograma (EEG).....72
2.9.1.2.2. Potenciales evocados (PE).....73
2.9.1.2.3. Tomografía computerizda de emisión de fotones simples ("*Single-Photon Emission Computed Tomography*", SPECT).....74
2.9.1.2.4. Tomografía de emisión de positrones (PET, "*Positron Emission Tomography*").....76
2.9.2. La respuesta pupilar a la tropicamida.....77
2.9.3. La evidencia neuropsicológica.....77
2.10. Desarrollo de programas de tratamiento y rehabilitación.....79
2.10.1. Tratamientos farmacológicos de la DTA.....62
3. Epidemiología.....82
3.1. Prevalencia de la demencia de tipo Alzheimer..... 83
3.2. *Incidencia de la demencia de tipo Alzheimer*..... 85
3.3. Epidemiología analítica..... 86
4. Definición y características clínicas de la demencia de tipo Alzheimer.....89
5. El proceso diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer..... 92
6. Clasificación de las demencias y heterogeneidad de la demencia de tipo Alzheimer..... 96
6.1. Clasificación y heterogeneidad de la demencia tipo Alzheimer.....98

6.1.1. Manifestaciones extrapiramidales de la demencia de tipo Alzheimer.....100
6.1.2. Síntomas conductuales y cambios de personalidad en la demencia de tipo Alzheimer..... 101
6.1.3. Lenguaje en la demencia de tipo Alzheimer..... 101

CAPÍTULO 2. LA NEUROPSICOLOGÍA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

1. ¿Qué es la Neuropsicología?.....105
1.1. El enfoque de la Neuropsicología Cognitiva.....108
2. La evaluación neuropsicológica en la demencia de tipo Alzheimer.....110
2.1. Principales objetivos.....111
2.2. Factores que pueden influir en la evaluación neuropsicológica de las personas con demencia de tipo Alzheimer.....113
2.3. Escalas breves o pruebas de "screening". 114
2.4. Baterías neuropsicológicas.....116
2.5. Escalas conductuales.....117
2.6. Escalas funcionales.....118
2.7. Recogida de información de los familiares.....119
2.8. Tareas de ordenador.....119
3. Las funciones cognitivas en la demencia de tipo Alzheimer y su evaluación neuropsicológica.....120
3.1. Estimación del funcionamiento intelectual premórbido.....121
3.2. Orientación.....121
3.3. Atención.....121
3.4. Comunicación y lenguaje.....123
3.5. Aprendizaje y memoria.....124
3.6. Capacidades visuoperceptivas.....128
3.7. Praxias y funciones motoras.....129
3.8. Pensamiento y razonamiento.....130
3.9. Funciones ejecutivas.....130
4. La rehabilitación neuropsicológica de la demencia de tipo Alzheimer.....131
4.1. Programas de estimulación y actividad 134
4.2. Entrenamiento en capacidades cognitivas específicas.....135
4.3. Reestructuración ambiental.....136
4.4. Técnicas de modificación de conducta.....137

4.5. Programas para familiares.....137
4.6. Nuevas orientaciones.....139

CAPÍTULO 3. LA MEMORIA SEMÁNTICA: ¿UN MARCADOR DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER?

1. ¿Qué es la memoria?.....143
2. Diferentes sistemas en la memoria a largo plazo.....144
2.1. Memoria declarativa y memoria procedimental.....146
2.2. Memoria explícita y memoria implícita.....147
2.3. Memoria episódica y memoria semántica.....148
2.3.1. Las relaciones entre la memoria episódica y la memoria semántica.....150
2.4. Sistemas de clasificación de la memoria a largo plazo.....153
3. La *memoria semántica desde una perspectiva neuropsicológica*.....155
3.1. La memoria semántica: ¿un sistema unitario o múltiples sistemas?. Aportaciones de la psicología cognitiva.....158
3.2. Los modelos de memoria semántica propuestos desde la *perspectiva neuropsicológica*.....161
3.2.1. Modelos semánticos específicos en cuanto a modalidad..... 162
3.2.1.1. Modelo de modalidad específica en cuanto a la representación. Beauvois (1982).....164
3.2.1.2. Modelo de modalidad específica en cuanto al input. Shallice (1987, 1988, 1988a, 1993).....166
3.2.2. Modelos amodales.....170
3.2.2.1. Modelo de procesamiento en cascada. Humphreys y Riddoch.....170
3.2.2.2. Modelo O.U.C.H. (hipótesis del contenido unitario organizado, "*Organised Unitary Content Hypothesis*"). Caramazza, Hillis, Rapp y Romani (1990).....173
3.2.3. Modelo híbrido. Chertkow, Bub y Caplan (1990, 1992)...176
3.3. Especificidad de categoría.....178
3.3.1. Modelo de Farah y McClelland (1991).....182
3.3.2. Modelo de Devlin, Gonnerman, Andersen y Seidenberg (1998).....185

4. Bases neuronales de la memoria semántica.....189
5. Deterioro de la memoria semántica en pacientes con DTA.....190
5.1. Pruebas neuropsicológicas que valoran la memoria semántica y cómo las realizan los pacientes con DTA.....192
5.1.1. Fluidez verbal.....193
5.1.2. Denominación.....194
5.1.3. Conocimiento del significado de los conceptos.....196
5.1.4. Las baterías semánticas.....198
5.2. El paradigma de priming o facilitación en pacientes con DTA.....199
5.2.1. Priming conceptual o semántico en pacientes con DTA..202
5.3. Memoria remota: la contribución del deterioro semántico en los test de identificación de caras y nombres.....210
5.4. Especificidad de categoría en la DTA.....212
5.5. ¿Problema de acceso a la memoria semántica o deterioro en el almacén? 213
5.6. ¿Cuándo de temprano ocurre el deterioro de la memoria semántica en los pacientes con DTA?.....214

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO.

CAPÍTULO 4. MÉTODO.

1. Objetivos de la investigación.....219
1.1. Objetivos generales..... 220
1.2. Objetivos específicos..... 221
2. Hipótesis.....222
2. Método.....223
3.1. Sujetos..... 223
3.2. Materiales.....227
3.2.1. Tarea de decisión léxica de selección.....227
3.2.2. Tarea de decisión de objetos de selección.....228
3.2.3. Encuesta semántica.....228
3.2.4. Prueba de producción de predicados semánticos.....229
3.2.5. Tareas de facilitación semántica.....229
3.3. Aparatos.....231
3.4. Procedimiento.....231
3.4.1. Entrevista clínica y evaluación neuropsicológica.....232

3.4.2. Aplicación de las tareas de decisión léxica y de decisión de objetos de selección....235
3.4.3. Aplicación de las pruebas de encuesta semántica y producción de predicados semánticos....236
3.4.4. Aplicación de las tareas de facilitación semántica....236
3.4.4.1. Tarea de decisión léxica....237
3.4.4.2. Tarea de decisión de objetos....240
3.5. Diseño....243
3.5.1. Encuesta semántica....243
3.5.2. Tareas de facilitación semántica....244

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1. Análisis de datos y resultados de las pruebas neuropsicológicas....249
1.1. Tareas de fluidez verbal....249
1.2. Test de vocabulario de Boston....251
1.3. Test de vocabulario del WAIS....252
1.4. Test de semejanzas del WAIS....254
2. Análisis de datos y resultados de la encuesta semántica....255
2.1. Variable MODALIDAD DE PRESENTACIÓN....257
2.2. Variable CATEGORÍA....260
2.3. Variable TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO....261
2.4. Variable FAMILIARIDAD....262
3. Análisis de datos y resultados de la prueba de producción de predicados semánticos....263
3.1. Variable GRUPO....264
3.2. Variable MODALIDAD DE PRESENTACIÓN....269
3.3. Variable CATEGORÍA....271
3.4. Variable TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO....272
3.5. Variable FAMILIARIDAD....273
4. Análisis de datos y resultados de las tareas de facilitación semántica....273
4.1. Variable GRUPO....275
4.2. Variable TAREA....277
4.3. Variable CATEGORÍA....282
4.4. Variable FAMILIARIDAD....283
4.5. Variable PRIME....283

4.6. Variable TARGET.....286
4.7. Estudio de los efectos de facilitación.....287
4.7.1. Resultados de la variable GRUPO.....288
4.7.2. Resultados de la variable TAREA.....288
4.7.3. Resultados de la variable PRIME.....291

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

1. Discusión de los resultados de las pruebas neuropsicológicas.....297
1.1. Tareas de fluidez verbal.....297
1.2. Test de vocabulario de Boston.....300
1.3. Test de vocabulario del WAIS.....303
1.4. Test de semejanzas del WAIS.....305
2. *Discusión de los resultados de la encuesta semántica*.....306
2.1. Conclusión.....310
3. Discusión de los resultados de la tarea de producción de atributos.....314
3.1. Conclusión.....317
4. Discusión de los resultados de las tareas de facilitación semántica.....319
4.1. Conclusión.....325
5. Discusión general y conclusiones.....328
6. Conclusiones finales.....334

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....337

ANEXOS.....405

PRESENTACIÓN

INTRODUCCIÓN

No cabe duda que uno de los campos científicos que más publicaciones, conferencias, jornadas, cursos, etc., ofrece hoy día es el de las neurociencias. Y esto es así porque desde siempre el hombre ha intentado comprender los entresijos de esa máquina "casi perfecta" que es el cerebro. Los avances científicos, técnicos y clínicos han ido mostrando pequeñas piezas del rompecabezas que están intentando resolver los estudiosos de disciplinas como la neurología, la neuropsicología, la neuroquímica, la neurofisiología, la neurofarmacología, la neuropatología, la neurocirugía, la neurorradiología, etc., las cuales, además de tener en común las primeras letras, comparten la ilusión de pretender comprender un poco más la naturaleza humana.

Estos avances a los que aludíamos antes, también han conseguido mejorar y prolongar la calidad de vida de las personas. Es un hecho indiscutible que cada vez la población mundial es más "vieja"; es más común ver a personas mayores sentadas en los bancos que a niños pequeños corretear por los parques. Así también aumenta el número de personas afectadas por enfermedades asociadas a la edad, siendo la demencia la más representativa desde el punto de vista cognitivo o intelectual. Y cuando hablamos de demencia nos tenemos que referir a la enfermedad de Alzheimer.

Es frecuente encontrar en los periódicos y en las revistas no especializadas artículos sobre esta enfermedad que señalan los últimos hallazgos y valoran las cifras crecientes de personas afectadas. Parece que al hablar tanto de demencia estamos descubriendo una enfermedad nueva o contemporánea, y no es así, como señalamos al comienzo del primer capítulo, hace ya muchos años que los médicos y los literatos hablaban de algún tipo de trastorno del cerebro que hacía que las personas se volvieran "desmemoriadas" y fueran perdiendo poco a poco sus capacidades intelectuales y funcionales. Desde un punto de vista más riguroso y científico esta descripción de la demencia nos parece insuficiente, ¿acaso no hay otros muchos trastornos del sistema nervioso central que presentan síntomas parecidos? ¿Cómo diferenciarlos? ¿Y no es normal que las personas vayan perdiendo capacidad de memoria con la edad?. Este ha sido y es en la

actualidad el punto central sobre el que gira la mayoría de las investigaciones que tratan la demencia de tipo Alzheimer (en adelante, DTA): ¿podemos encontrar un marcador diagnóstico de esta enfermedad en las primeras etapas de su manifestación?. Es muy importante conocer la respuesta a esta pregunta porque de ella se puede derivar, por una parte, el éxito de los nuevos fármacos que se están desarrollando para aminorar el deterioro cognitivo que sufren estas personas con demencia, y por otra parte, la planificación a nivel clínico, social y asistencial de los años venideros para cubrir las demandas y las necesidades no sólo de los propios pacientes sino también de sus familiares.

Quizás la demencia de tipo Alzheimer sea una de las enfermedades que más necesite la colaboración de las diferentes disciplinas neurocientíficas y de los datos y las ideas que puedan aportar cada una ellas. Un ejemplo de ello lo tenemos en cómo han tratado de resolver esta pregunta sobre un posible marcador diagnóstico, con la propuesta de diferentes características específicas de la enfermedad: cambios neuropatológicos (la aparición de ovillos neurofibrilares y placas seniles en una cantidad y localización determinadas), neuroquímicos (alteración del sistema colinérgico), genéticos (la apolipoproteína E), neurorradiológicos (la atrofia del lóbulo temporal), etc. La neuropsicología no podía permanecer al margen de este debate y ha intentado dar respuestas a este problema estudiando en profundidad el funcionamiento cognitivo de estas personas con daño cerebral. Los neuropsicólogos se centraron en un primer momento en la característica clínica inicial más evidente, la dificultad para aprender y recordar los hechos o los eventos recientes, la alteración de la denominada memoria episódica. Estos déficit clave para definir a las personas con demencia de tipo Alzheimer también lo son para caracterizar a pacientes que sufren otras enfermedades neurológicas diferentes e incluso se emplean para describir a las personas mayores en general.

Esta evidencia hizo que los investigadores se fijaran en otra capacidad de memoria que también se deterioraba en estos primeros momentos, pero cuya afectación no era frecuente ni en personas mayores sanas ni en otros trastornos neurológicos; nos referimos a la memoria semántica. A lo largo de la última década han ido apareciendo numerosas publicaciones que han confirmado la importancia que tiene la alteración de esta función cognitiva en la

demencia de tipo Alzheimer: estos pacientes tienen dificultades para encontrar las palabras que quieren decir, para formar ideas precisas, muestran una reducción en su fluidez verbal y en su vocabulario, etc., todo lo cual afecta fundamentalmente a su capacidad de comunicación. Se han propuesto distintas teorías y modelos que tratan de explicar las alteraciones que muestran estos pacientes, pero no se ha llegado a un acuerdo general sobre su naturaleza y evolución. Y este es el punto de origen de la presente Tesis Doctoral: estudiar aquellos aspectos del procesamiento semántico de las personas con demencia de tipo Alzheimer en etapas iniciales que pueden ayudarnos, por una parte, a diferenciarlos de las personas mayores sanas, y por otra, a resolver cuestiones teóricas sobre la naturaleza de la memoria semántica que han permanecido sin respuesta clara en la literatura psicológica y neuropsicológica.

Con estos propósitos en mente se inició el planteamiento de la investigación objeto de esta Tesis Doctoral. En la primera parte de revisión teórica presentamos, en primer lugar (capítulo 1), las cuestiones básicas y las principales líneas de investigación de las diferentes disciplinas neurocientíficas entorno a la demencia de tipo Alzheimer, sin olvidarnos de caracterizar esta enfermedad y de exponer el proceso que lleva a su diagnóstico y clasificación. A continuación (capítulo 2) explicamos qué papel tiene la neuropsicología dentro de este campo de estudio y cuáles son las características neuropsicológicas que presentan típicamente los pacientes con demencia de tipo Alzheimer. Ello nos permitirá encuadrar una función cognitiva como es la memoria semántica dentro del complejísimo sistema de la memoria humana (capítulo 3). Describimos los modelos que desde la perspectiva neuropsicológica se han propuesto para explicar cuál es su estructura y forma de proceder. Y como parte fundamental señalamos los diferentes tipos de evidencia que han mostrado el deterioro de la memoria semántica que manifiestan los pacientes con DTA y que nos sirvieron de apoyo teórico para la planificación y el desarrollo de la investigación que describimos en el capítulo siguiente. En este capítulo 4, con el que iniciamos la exposición del estudio empírico, explicamos cuáles eran los objetivos y las hipótesis que nos planteamos al inicio del mismo y detallamos las características de las personas que participaron en él, así como las pruebas que diseñamos para valorar diferentes aspectos del procesamiento semántico de los pacientes con

demencia de tipo Alzheimer en etapas iniciales y de las personas mayores sanas, también describimos el procedimiento general que seguimos en la administración de estas tareas. Los resultados que obtuvimos en las diferentes pruebas que aplicamos los mostramos en el capítulo 5. Y en el capítulo final (capítulo 6) ponemos en relación estos datos con las hipótesis que habíamos planteado; todo lo cual nos lleva a unas conclusiones y a unas sugerencias acerca de las aplicaciones teóricas y clínicas que se podrían derivar de los resultados de esta investigación, así como de posibles líneas para desarrollar en un futuro. No podríamos acabar sin recoger las numerosas referencias bibliográficas que han sustentado este trabajo y que reflejan la amplitud y la proliferación científica de este campo de investigación. En los anexos finales se hace una recopilación de las características de los estímulos que hemos empleado y de las diferentes pruebas de valoración de la memoria semántica que hemos diseñado de forma específica para esta Tesis Doctoral.

PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA.

Capítulo 1. La demencia de tipo Alzheimer: la perspectiva neurocientífica de una enfermedad.

Capítulo 2. La neuropsicología de la demencia de tipo Alzheimer.

Capítulo 3. La memoria semántica: ¿un marcador diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer?

CAPÍTULO 1. LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER: LA PERSPECTIVA NEUROCIENTÍFICA DE UNA ENFERMEDAD.

---

1. *Recorrido histórico entorno al concepto de demencia y de la investigación científica de la demencia de tipo Alzheimer.*
2. *Principales líneas de investigación en el campo de las neurociencias sobre la demencia de tipo Alzheimer.*
3. *Epidemiología.*
4. *Definición y características clínicas de la demencia de tipo Alzheimer.*
5. *El proceso diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer.*
6. *Clasificación de las demencias y heterogeneidad de la demencia de tipo Alzheimer.*

1. RECORRIDO HISTÓRICO ENTORNO AL CONCEPTO DE DEMENCIA Y DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

El indudable interés que hoy en día tiene el tema de las demencias en el campo científico, clínico y social, podría hacer pensar que nos encontramos frente a una enfermedad relativamente nueva o con una incidencia superior a la de siglos pasados. Sin embargo, no hay datos que avalen esta idea del incremento reciente en el número de casos nuevos, y además, ya los escritores griegos, romanos y los cronistas de la época isabelina describían con bastante precisión los signos característicos de lo que hoy entendemos por demencia; lo que sugiere que los trastornos dementes han formado parte de la condición humana (Khachaturian y Radebaugh, 1996).

1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO DE DEMENCIA.

Como hemos mencionado en otro lugar (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997), el concepto de demencia ha estado estrechamente asociado a la "locura". Desde la primera vez que apareció en el ámbito cultural -en el poema *De rerum natura* de Tito Lucrecio (siglo I a. C.) y en el ensayo de Cicerón (106-43 a. C.), *De senectute*- y en el contexto médico, en la enciclopedia de Celso (siglo I a. C.), se ha aplicado este término para describir de forma imprecisa cualquier estado de deterioro cognitivo y la conducta anormal e incomprensible. Se consideraba que la demencia era una forma especial de enloquecimiento cuyas causas más comunes eran la vejez y la perversión moral (Sanjuan Arias y Leal Cercos, 1990). La razón de la preeminencia de esta acepción la tenemos en el origen etimológico de la palabra, ya que la voz "demencia" deriva del latín (*demens*, *dementatus*), "sin mente". Durante siglos la relación entre las nociones de demencia y envejecimiento ha sido ambigua y confusa; de hecho, no fue hasta la implantación del método anatomopatológico en el estudio de las enfermedades, cuando se pudieron diferenciar ambos procesos, lo que permitió definir el concepto de demencia en el siglo pasado (Berrios, 1990).

En el primer diccionario en el que se pudo leer una definición del término demencia fue el *Physical Dictionary* de Blancard (1726, p.21), en él aparecía

con el significado de "deficiencia mental extrema, sin mente o extinción de la imaginación o el juicio" (Berrios, 1994). En 1754, la famosa *Enciclopedia Francesa* de Diderot y d'Alambert, introdujo una definición médica y legal de demencia como síndrome de múltiples etiologías, con posibilidad de curación en algunos casos y sin una edad determinada de padecimiento. Sin embargo, hasta 1822 no se reconoció el carácter orgánico y cerebral de este síndrome, con la publicación del estudio clinicopatológico de Bayle sobre la parálisis general, que demostraba la relación existente entre los síntomas físicos y mentales de la parálisis con una aracnoiditis crónica. A raíz de estos trabajos, Jean Etienne Dominique Esquirol (1838) cambió la concepción de demencia que había aprendido de Philippe Pinel (1806), quien la relacionaba con la manía y el idiotismo, y en su tratado sobre las enfermedades mentales la definió, desde un punto de vista muy parecido al actual, como un trastorno del cerebro cuyas características más importantes eran los trastornos de memoria, atención y juicio, distinguiéndose tres variedades de demencia: aguda, crónica y senil. Berrios (1990) y Martínez Lage y Martínez-Lage (1996) recogen la frase que escribió Esquirol en 1838 para diferenciar la persona con demencia de la persona discapacitada mental:

> "El demente es un hombre que se ve privado de las facultades que anteriormente disfrutó, es un hombre rico que pasa a ser pobre. Sin embargo, el discapacitado mental ha vivido sin un duro y en la miseria mental toda su vida".

Otro autor destacado de finales del siglo XIX fue Emil Kraepelin (1910), profesor de Alöis Alzheimer y uno de los científicos más reconocidos por su clasificación de las enfermedades mentales. Empleó el término de "demencias orgánicas" para referirse a las psicosis con origen en alteraciones en el sistema nervioso, lo que creó una cierta confusión terminológica que ha llegado prácticamente hasta nuestros días, y así, en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS, CIE-9 (1978), las categorías de los trastornos mentales orgánicos van precedidas siempre del término psicosis (Sanjuan Arias y Leal Cercos, 1990).

A finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX comenzaron a definirse diferentes variedades de demencia, como la demencia senil, la demencia arterioesclerótica y algunas formas de demencia subcortical (Berrios, 1994). En 1872 se describió la enfermedad de Huntington. Binswanger introdujo en 1898 el término de demencia presenil. Pick en 1904, caracterizó la enfermedad que lleva su nombre, como un tipo de demencia senil con trastornos mnésicos y emocionales. En 1907 Alois Alzheimer presentó el caso de una mujer que con sólo 51 años presentaba los síntomas clásicos de la demencia senil. Noguchi propuso en 1913 la sífilis como causa etiológica de la parálisis general y estableció ésta como un tipo diferenciado de demencia. En la década de los 20 se conoció el síndrome de Creutzfeld-Jakob. Todos estos estudios y sobre todo la introducción del modelo cognitivo a comienzos de 1900, fueron delimitando el concepto de demencia. Se renuncia a la concepción de demencia como un tipo de locura, destacándose como característica principal de la enfermedad el deterioro intelectual (Berrios, 1989, 1990) y se busca un substrato neurológico. En este sentido cabe destacar la aportación de Gowers (1902) con su aplicación de la noción de "abiotrofia" a la demencia, considerando que este deterioro mental irreversible de la vejez era la consecuencia de la deficiente duración de las neuronas corticales superiores.

1.1.1. La aparición de la enfermedad de Alzheimer.

Alois Alzheimer nació el 14 de junio de 1864 en Marktbreit, cerca de Wurzburgo, en Alemania. Estudió Medicina en Berlín, Wurzburgo y Tübingen. Cuando Kraepelin se trasladó a Münich en 1903 se fue con él y se estableció en el laboratorio de anatomía del tercer piso de la nueva clínica universitaria de la universidad. En 1904 presentó su tesis doctoral "Estudios histológicos del diagnóstico diferencial de la parálisis progresiva" ("*Histological Studies of the Differential Diagnosis of Progressive Paralysis*"), que se encuadraba dentro de la corriente contemporánea de búsqueda de datos clínicos y patológicos de enfermedades que causaban locura, como era la demencia (Bick, 1994). Pero fue en los días 3 y 4 de noviembre de 1906, en una reunión de psiquiatras celebrada en Tübingen, cuando presentó el famoso caso de una mujer de 51 años que había desarrollado, en un período breve de tiempo y de modo progresivo, un deterioro cognitivo caracterizado por pérdida de memoria,

desorientación, afasia, apraxia, agnosia, parafasias, manía persecutoria y alucinaciones. El examen neuropatológico del cerebro mostró una atrofia generalizada, placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioescleróticos (Berrios, 1994). Este caso apareció publicado en *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* (Alzheimer, 1907).

El interés que despertó este caso no tenía su origen en la demostración de la existencia de ovillos neurofibrilares en los pacientes con demencia senil, hecho que ya se sabía con anterioridad (Bianchi, 1906; Fuller, 1907), ni porque relacionara las placas seniles (reconocidas previamente por Blocq y Marinesco en 1892 y Emil Redlich en 1898, y bautizadas así por Simchowicz, 1911, 1924; Finger, 1994) con trastornos seniles (Beljahow en 1887, Redlich y Leri en 1924, citado en Berrios, 1994, ya habían informado de esta asociación) o la necrosis de múltiples neuronas (Fischer, 1907) con esta enfermedad; si no que la novedad que presentaba este caso era que mostraba la existencia de un síndrome bien conocido como la demencia (Crichton-Browne, 1874; Kraft-Ebing, 1873; Marcé, 1863; Marie, 1906), caracterizado por estados de deterioro cognitivo persistente con ilusiones y alucinaciones, en personas jóvenes, menores de 60 años, edad en la que en aquellos tiempos se consideraba a una persona anciana.

Muchos autores contemporáneos, incluido el propio Alzheimer (1911), no pensaban que hubiera detectado una nueva enfermedad, sino una forma atípica de demencia (Perusini, 1911). Sin embargo, Kraepelin (1910) acuñó el término enfermedad de Alzheimer en la octava edición de su Manual de Psiquiatría. Este hecho desencadenó una gran polémica entre los científicos de esa época (Berrios, 1994a), criticando y apoyando tal decisión (Fuller, 1912; Hakkéboutsch y Geier, 1913; Lambert, 1916; Lugaro, 1916; Simchowicz, 1911, 1924).

No cabe duda que este término se introdujo con facilidad en la literatura científica y ha llegado hasta nuestros días. Lo mismo que las ideas finales, que propuso Alzheimer en los últimos párrafos del caso que presentó en 1906, y que hoy son objeto de investigación de numerosos grupos científicos:

> "Es claro que existen muchas más enfermedades mentales de las que se recogen en nuestros libros de texto. En muchos de estos casos se debe efectuar un examen histológico más completo para determinar las características de cada caso particular. Debemos alcanzar la etapa en la que los grandes grupos de enfermedades bien conocidas se puedan subdividir en muchos grupos más pequeños, cada uno de los cuales tenga sus propias características clínicas y anatómicas".

1.1.2. Immanuel Kant, un caso de demencia histórico.

Uno de los ejemplos de demencia más notables que nos encontramos en la Historia, por la categoría científica del personaje, es el del gran filósofo alemán Immanuel Kant, que murió en 1804 a los 80 años de edad, después de haber mostrado durante ocho años síntomas de un deterioro lento y progresivo de sus capacidades intelectuales.

Quizá la primera señal con que nos encontramos del inicio del declive de sus capacidades lo encontramos en 1796, cuando Immanuel Kant rechazó el puesto de rector de la Universidad de Königsberg debido a "su edad y a su debilidad física" (Cassirer, 1981, p. 410). En esos momentos Kant tenía 72 años y aunque él reconocía que ya no volvería a tener su célebre capacidad intelectual, todavía podía mantenerse activo. Sin embargo, un amigo que visitó al filósofo seis años después pronunció una frase que puede ser descriptiva del estado en el que lo encontró "no he visto a Kant, sino sólo a su concha" (Wasianski, 1932, p.202).

De Quincey escribió un libro en 1854 donde presenta una descripción de los últimos años que vivió Kant. Según este autor, en 1799 comenzaron a aparecer los primeros signos del deterioro cognitivo, con una tendencia a repetir "las mismas historias más de una vez en el mismo día" (de Quincey, 1854, p. 123) y una debilidad manifiesta en sus deliberaciones teóricas (ídem, p. 124). En esos momentos Kant podía recordar con exactitud hechos remotos e incluso repetir largos pasajes de poemas en alemán o en latín, pero sin

embargo, se desvanecían de su memoria casi al instante las palabras que acababa de pronunciar (ídem, p. 124). Y en ocasiones parecía que comprendía

y que se daba cuenta de la condición en la que estaba. Poco a poco fue perdiendo la capacidad para medir el tiempo y en agosto de 1803, mostró una pérdida total de esta habilidad, ya que después de esperar unos pocos minutos, él decía que habían pasado varias horas (ídem, p. 147). Tenía frecuentes alucinaciones, "pero su mente todavía podía razonar en ocasiones y se le podía persuadir de la falsedad ellas" (Dale, 1983, p.89). En diciembre de 1803 empeoraron sus capacidades para escribir y ni siquiera podía poner su nombre o firmar (Cassirer, 1981, p. 411). Esta agrafia no se debía a que tuviera problemas de visión, sino a "la no retención de su memoria, no podía recopilar las letras que componían su nombre; y cuando se las repetía para sí mismo, no podía representar la forma de las letras en su imaginación" (de Quincey, 1854, p.154). En las últimas semanas de su vida mostró un deterioro importante en la producción del lenguaje, de tal forma que su expresión era prácticamente ininteligible. No comprendía ninguna expresión de carácter social y comenzó a "ser incapaz de conversar con algún tipo de racionalidad, aunque era capaz de contestar correctamente a cualquier pregunta sobre filosofía o ciencia" (ídem, p.155). Tenía graves problemas de denominación, "no podía hacerse entender, le llevaban constantemente cosas que no había pedido, y lo que realmente quería no lo podía obtener normalmente porque sus esfuerzos por nombrarlos *eran ininteligibles*" (*ídem, p. 160). En el último período de su vida hubo* evidencia de prosopagnosia, llegó a ser incapaz de reconocer a sus amigos, sirvientes y familiares y los consideraba a todos como extraños (ídem, p.156). Y en los días finales de su vida, simplemente vegetaba. Murió el 12 de febrero de 1804.

2. PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO DE LAS NEUROCIENCIAS SOBRE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Al comienzo del siglo XX había un interés considerable por el estudio de la demencia, motivado en buena medida por la aparición de nuevas técnicas histológicas a finales del siglo pasado, que permitían realizar mejores estudios de tejidos cerebrales y continuar la tendencia de búsqueda de los cambios patológicos en el cerebro que dieran cuenta de la aparición de enfermedades como la melancolía senil, el delirium senil, etc. (Lishman, 1994). Destacan en estos años, como ya hemos mencionado, el concepto de abiotrofia de Gowers y los estudios de las escuelas de Münich (Kraepelin, Alzheimer), rusa (Simchowicz) y de Praga (Fischer, Pick).

Durante la primera mitad del siglo XX se siguió manteniendo la concepción de la demencia como un caso de envejecimiento normal, es decir, no se planteaba la existencia de límites entre ambos procesos. Esto motivó en parte el abandono que recibió el estudio de esta enfermedad y que se vio reflejado en las pocas referencias que tenían los tratados de Neurología y Psiquiatría de la época. El estudio de la demencia se consideraba que estaba en terreno de nadie, en una posición entre la Neurología, la Psiquiatría y la Geriatría.

Sin embargo, en las décadas de los 40 y 50 los investigadores volvieron su mirada de nuevo a este campo y desde entonces la demencia de tipo Alzheimer ha sido objeto de innumerables publicaciones en todos los continentes. Este renaciente interés ha llevado consigo la aparición de nuevas líneas de investigación que comentaremos en este capítulo y que aparecen recogidas en la tabla 1.

TABLA 1. Principales líneas de investigación sobre la demencia de tipo Alzheimer en el siglo XX.

Principales líneas de investigación sobre la demencia de tipo Alzheimer en el siglo XX.
1. Estudios sobre las características neuropatológicas.
2. Caracterización de las proteínas β-amiloide y tau.
3. Estudios clinicopatológicos que correlacionan los datos histológicos con el deterioro cognitivo.
4. Aspectos neuroquímicos.
5. Teorías sobre las causas que originan la demencia de tipo Alzheimer.
6. El diagnóstico clínico.
7. La epidemiología y los factores de riesgo de la enfermedad: Las repercusiones económicas y sociales de la enfermedad.
8. Los estudios genéticos. Modelos animales.
9. La búsqueda de otros marcadores diagnósticos: imágenes cerebrales e información neuropsicológica.
10. Desarrollo de programas de tratamiento y rehabilitación.

2.1. ESTUDIOS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS NEUROPATOLÓGICAS DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

A finales de la década de los 40 y comienzos de la década de los 50 la cuestión que más preocupaba a los científicos era el encontrar evidencia que mostrara la distinción o identidad entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil, ya que en ambas entidades aparecían las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (Katzman, 1996). En 1948, Newton argumentaba que no era posible distinguir clínicamente los casos de enfermedad de Alzheimer de aparición temprana de los casos de demencia senil, por lo que se deberían considerar como fenómenos idénticos. La evidencia clínica y patológica

comenzó a surgir cuando los clínicos observaron la demencia senil de un padre y la demencia presenil de su hijo, y los patólogos vieron que las diferencias entre los dos trastornos tenían una naturaleza más cuantitativa que cualitativa (Rothschild, 1937). Un apoyo más definitivo se encontró en los estudios ultraestructurales, con la ayuda del microscopio electrónico, que mostraron que la constitución química de las alteraciones neurofibrilares características tanto dentro de las neuronas (los ovillos neurofibrilares) como fuera de ellas (las acumulaciones de amiloide), era idéntica en los cerebros de los pacientes con Alzheimer de aparición temprana y en los cerebros con demencia de aparición tardía (Divry, 1947; Kidd, 1963; Terry, 1963; Terry, Gonatas y Weiss, 1964). En 1977, los principales investigadores en este campo llegaron al acuerdo de integrar la demencia presenil de Alzheimer y la demencia senil en una sola entidad que recibió el nombre de "demencia de tipo Alzheimer" (Katzman, Terry y Bick, 1978).

Descripciones más precisas han aportado detalles sobre las alteraciones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer (Callahan y Coleman, 1995; Cowburn, 1995; Ferrer Abizanda, 1996; Mirra, Hart y Terry, 1993; Mirra y Markesbery, 1996; Terry, Masliah y Hansen, 1994; Toledano y Toledano-Díaz, 1997):

2.1.1. Examen macroscópico.

Existen varios rasgos al observar el cerebro a grosso modo que permiten al neuropatólogo predecir con una cierta confianza el diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer.

Las leptomeninges que rodean la convexidad y especialmente la línea media muestran con frecuencia un engrosamiento de ligero a moderado. Es evidente la atrofia de los lóbulos frontal, temporal y parietal con un estrechamiento de los giros de las circunvoluciones y un ensanchamiento de los surcos; contrasta en este sentido el lóbulo occipital que aparece relativamente preservado. En la base del cerebro, la reducción se puede observar también en la superficie ventral y mesial del lóbulo temporal, afectando al giro arahipocampal, al hipocampo, la amígdala y al cortex

entorrinal. Los nervios craneales son normales excepto por el bulbo y el tracto olfatorio que se muestran con mucha frecuencia significativamente atrofiados. El sistema arterial es normalmente menos aterosclerótico de lo que se podría esperar dada la edad del grupo, en algunos casos pueden aparecer lesiones isquémicas o hemorrágicas (debido a las demencias mixtas) y no es aparente la infiltración de amiloide en los vasos meníngeos. El cerebro disminuye de peso y llega a ser de unos 1000 gramos.

Otra característica importante es la dilatación del sistema ventricular que contiene el líquido cerebroespinal, con una ampliación desproporcionada de la extensión ventricular del lóbulo temporal. Los ganglios basales están prácticamente intactos igual que el cerebelo y el tronco del encéfalo. Sin embargo, el locus coeruleus, un núcleo que contiene neuromelanina, está muy pálido en las personas con una evolución prolongada de demencia de tipo Alzheimer, tanto que a veces resulta difícil localizar, y la substancia negra, otra estructura que contiene neuromelanina, puede tener su color negro normal o mostrar una pérdida de pigmentación.

2.1.2. Examen microscópico.

Las alteraciones neuropatológicas típicas de la DTA son la degeneración neurofibrilar, las placas seniles, la angiopatía amiloidea, la degeneración granulovacuolar y los cuerpos de Hirano. No debemos olvidar tampoco la pérdida de neuronas y la reducción de ramificaciones dendríticas y de sinapsis en distintas regiones del sistema nervioso.

2.1.2.1. Placas seniles.

Las placas seniles junto con los ovillos neurofibrilares se identificaron ya en el primer paciente que describió Alzheimer (1907). Hoy en día se distinguen dos tipos principales de placas seniles: las neuríticas y las difusas. Las placas neuríticas son estructuras esféricas de unos 80 μm de diámetro compuestas por una placa central de amiloide rodeada de neuritas distróficas, astrocitos y de algunas células microgliales. El centro de la placa de amiloide se encuentra α-antiquimitripsina (A1αCT), protenkinasa C, apolipoproteína E, factor de crecimiento de fibroblastos y glicosaminoglicanos sulfatados. Con la ayuda del

microscopio electrónico se puede comprobar que estas neuritas de la placa contienen cuerpos densos de lisosomas, mitocondrias, vesículas sinápticas y acúmulos de pares de filamentos plegados helicoidalmente. Las neuritas distróficas están formadas principalmente por proteína precursora de amiloide (Cole, Masliah, Shelton, et al. , 1991; Cras, Kawai, Lowery, et al., 1991; Ishii, Kametani, Haga y Sato, 1989; Joachim, Games, Morris, Ward, Frenkel y Selkoe, 1991), proteína asociada de crecimiento (GAP43)(Masliah, Mallory, Hansen, et al., 1992), proteinkinasa C (Clark, Leach, Trojanowski y Lee, 1991), tau (Joachim, Morris, Selkoe y Kosik, 1987), ubiquitina (Perry, Friedman, Shaw y Chau, 1987), receptor del factor de crecimiento epidermal ("epidermal growth factor", EGF)(Birecree, Whetsell, Stoscheck, King y Nanney, 1988), neurofilamentos (Arai, Lee, Otvos, et al., 1990) y varios neurotransmisores como sustancia P y acetilcolina (Muñoz, 1991). Sin embargo, las placas difusas no contienen estas neuritas, tienen una apariencia más amorfa y apenas contienen filamentos de amiloide o de β-amiloide no estructurado. Tanto las placas difusas como las neuríticas aparecen en diferentes proporciones en el neocortex y en otras regiones de la DTA, pero mientras que las segundas son más características de la DTA, las primeras, las difusas, se encuentran también en personas mayores sin demencia.

Se han propuesto muchas teorías sobre el origen de estas placas. La hipótesis que mejor se conoce defiende que las placas difusas precederían a las placas de tipo A y éstas a las placas seniles (Yamaguchi, Hirai, Morimatso, Shoji e Ihara, 1988). Estas placas difusas y de tipo A pueden haber estado presentes en el cerebro de los pacientes durante muchos años. De esta forma podemos distinguir dentro de las placas seniles: las placas primitivas, aparentemente con poco amiloide; las placas maduras, con amiloide central condensado y las placas consumidas ("burned-out"), que son acúmulos densos de amiloide sin componentes neuríticos. Una segunda hipótesis propone que las placas se desarrollan a partir del amiloide de la pared de los vasos sanguíneos de la circulación sistémica (Glenner, 1979). Otro supuesto procede de los estudios de biopsias de cerebros humanos y de cerebros de primates mayores, que han mostrado grupos de neuritas distróficas en ausencia de amiloide (Terry y Wisniewski, 1970). Algunos investigadores han sugerido que estas neuritas dañadas liberan amiloide del precursor de amiloide que contienen. La cuarta hipótesis sostiene que la degeneración de las neuronas

colinérgicas del núcleo basal de Meynert dan origen a las terminales distróficas distantes, las cuales formarían estas placas (Arendt, Bigl, Tennstedt y Arendt, 1985).

En 1985, el *National Institute of Aging* de Estados Unidos y otras fundaciones propusieron la celebración de una conferencia para promover la investigación de la DTA y avanzar en el progreso de la investigación sobre el diagnóstico de esta enfermedad. En el seno de esta reunión los neuropatólogos desarrollaron los criterios de autopsia para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con demencia moderada y severa (Khachaturian, 1985). Estos criterios se basaban principalmente en el número de placas seniles localizadas en el neocortex, teniendo en cuenta la edad, los ovillos neurofibrilares y la historia clínica de demencia. Los miembros acordaron que, en cualquier campo del microscopio que alcanzara 1 mm^2 de tejido, se necesitaba un número mínimo de placas seniles para hacer el diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer (por ejemplo, en personas mayores de 75 años debería haber más de 15). También estuvieron de acuerdo en que habría que realizar más investigaciones para poder hacer correlaciones clinicopatológicas que permitieran establecer un diagnóstico histológico en las primeras fases de la enfermedad. Varios años después se estableció el *Corsortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), en un intento de reunir los esfuerzos que se hacían en muchas instituciones médicas y científicas de todo el mundo para estandarizar los diagnósticos clínicos y patológicos de la demencia de tipo Alzheimer. CERAD formuló un algoritmo diagnóstico basado en la evaluación semicuantitativa de las placas seniles en el neocortex, la edad del paciente y la historia clínica del paciente (Gearing, Mirra, Hansen, Sumi y Heyman, 1995; Mirra, Gearing, Hughes, et al. , 1994; Mirra, Hart y Terry, 1993; Mirra, Heyman, McKeel, et al., 1991). Un rasgo único de este sistema es que confronta directamente el tejido de los casos limítrofes. Los resultados del diagnóstico según esta clasificación incluyen los de definitivo, probable y posible DTA y normalidad. Además CERAD también valora los tipos de frecuencias de otros trastornos dementes que pueden aparecen por separado o junto con la DTA (por ejemplo, la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de los cuerpos de Lewy y la parálisis supranuclear progresiva).

Estudios muy recientes que han comparado los diferentes criterios neuropatológicos que se han propuesto sobre la DTA señalan la necesidad de refinar estos criterios y, sobre todo, proponen que se tengan en cuenta no sólo la presencia y cuantificación de las placas seniles sino también de los ovillos neurofibrilares (Geddes, Tekirian, Soultanian, et al., 1997).

2.1.2.2. Ovillos neurofibrilares.

Los ovillos neurofibrilares y la degeneración neurofibrilar en general, son lesiones críticas de la DTA, pero no son específicas de esta enfermedad. Así, además de encontrarlas en el cortex entorrinal y en las células piramidales del sector CA1 del hipocampo de cerebros de personas mayores sanas o con un deterioro muy leve, aparecen también en la substancia negra de la enfermedad de Parkinson postencefalítica, en la parálisis supranuclear progresiva, en el neocortex de la demencia pugilística, en el área de las malformaciones arteriovenosas y en la hidrocefalia asociada al retraso mental. En los pacientes con DTA estos ovillos neurofibrilares son muy frecuentes en las áreas entorrinales e hipocampales, en el locus coeruleus, en el núcleo de Rafe dorsal y en la corteza cerebral.

Los ovillos neurofibrilares implican el citoplasma de las neuronas más grandes y raramente afectan a las medianas o a las pequeñas. La lesión se produce por la acumulación de fibrillas argirofílicas en forma de haces citoplasmáticos, que se extienden por la dendrita apical en las neuronas piramidales y en forma de ovillo en las multipolares. En la corteza entorrinal, en donde hay neuronas muertas, se pueden encontrar masas de fibrillas anómalas (residuos insolubles sin restos del núcleo o de otros componentes de las neuronas vivas) que dan lugar a la formación de acúmulos libres en el neuropilo que reciben el nombre de madejas neurofibrilares fantasma. Con el microscopio electrónico se observa que los ovillos neurofibrilares están compuestos por filamentos helicoidales pareados, hebras espirales con una periodicidad característica compuestas predominantemente de una forma fosforilada anormal tau, una proteína asociada con los microtúbulos. Los ovillos reaccionan con un anticuerpo denominado Alz-50 y se piensa que esta inmunorreacción se muestra también en neuronas anormales antes de la formación de los filamentos helicoidales pareados. Otros componentes que se

acumulan en las neuronas con degeneración neurofibrilar son el péptido β-A4 específico del amiloide cerebral, los neurofilamentos de mediano y alto peso molecular altamente fosforilados, las proteínas ligadas a los microtúbulos, incluyendo tubulina, vimentina y actina.

2.1.2.3. Angiopatía amiloidea.

Otro rasgo neuropatológico característico de la DTA que también se encuentra en los cerebros de personas mayores sanas es la angiopatía amiloidea o congófila. Se produce por el depósito de amiloide en las paredes de las arterias de mediano y pequeño calibre y en los capilares del cortex cerebral y de la leptomeninge, afectando en mucha menor medida a las venas. También se pueden encontrar depósitos de amiloide alrededor de los vasos en el espacio perivascular y neuropilo, dando lugar a la formación de placas difusas y placas seniles perivasculares. La severidad del depósito varía mucho de un caso a otro y puede, cuando es severa, estar asociada a hemorragias intracerebrales.

2.1.2.4. Degeneración granulovacuolar.

Las neuronas con degeneración granulovacuolar en la DTA se localizan exclusivamente en el citoplasma de las células piramidales del hipocampo y en el núcleo amigdalino. Cada vacuola contiene un gránulo argerofílico denso. El microscopio electrónico revela una única membrana rodeando la vacuola y una masa granular densa que forma el gránulo. Este gránulo muestra reacciones inmunoquímicas a la antitubulina, al Alz-50 y a ciertos anticuerpos antineurofilamentos.

2.1.2.5. Cuerpos de Hirano.

Estas estructuras se localizan en las neuronas piramidales del hipocampo. El microscopio electrónico muestra que están hechas de filas alternantes de filamentos y que reaccionan inmunocitoquímicamente con anti-actina. Estos cuerpos no son específicos de la DTA y aparecen también en personas mayores normales y con otros trastornos degenerativos.

2.1.2.6. Pérdida neuronal.

En la DTA se hace evidente la afectación de múltiples regiones del sistema nervioso y de diferentes tipos de neuronas. Una prueba de ello, son los diversos sistemas y poblaciones neuronales que sufren pérdidas de neuronas: el neocortex, el hipocampo, el cortex entorrinal, el subiculum, los núcleos amigdalinos, los núcleos del prosencéfalo anterior, los núcleos estriados, el tálamo, la substancia negra, el locus coeruleus y los núcleos reticulares del tronco del encéfalo. A pesar de las pérdidas tan representativas, el número de neuronas que mueren no correlaciona significativamente con la severidad de la lesión, medida por tests psicológicos globales de demencia.

No se conocen con precisión los posibles mecanismos responsables de la muerte de las neuronas en la DTA. En las células piramidales del hipocampo y en las neuronas de la región entorrinal parece que esta pérdida neuronal está relacionada estrechamente con la presencia de ovillos neurofibrilares, muchos de los cuales permanecen allí, en el neuropilo, una vez que el núcleo y el citoplasma neuronal han desaparecido. En el neocortex no parece que esta relación sea cierta ya que no hay una correspondencia aparente entre la presencia de ovillos neurofibrilares y el número de neuronas que han desaparecido.

2.1.2.7. Alteraciones sinápticas.

Las funciones intelectuales principales dependen en gran medida de los patrones de interconexión y de la actividad plástica en el neocortex. La integridad de estos microcircuitos depende de la estabilidad estructural del aparato sináptico. Por ello, la reducción del número de ramas dendríticas y de los botones sinápticos, así como la reducción del número de sinapsis que se observa en todas las capas de la corteza (Masliah, Terry, Alford, DeTeresa y Hansen, 1991; Terry y Katzman, 1992) y esencialmente en la corteza frontal y en el hipocampo (Hamos, DeGennaro y Drachman, 1989), correlacionan bien con el grado de deterioro cognitivo que presentan las personas con DTA. Tampoco están claros los mecanismos que producen estas alteraciones de las sinapsis de las neuronas, pero algunos investigadores los han relacionado con el procesamiento anormal de la proteína precursora del amiloide (Terry, Masliah y Hansen, 1994).

2.1.2.8. Alteraciones en la substancia blanca.

También se han observado en los cerebros de pacientes con DTA lesiones discretas en la substancia blanca en forma de rarefacción de fibras (leucoaraiosis) y lesiones focales que semejan lesiones por hipoperfusión.

2.1.2.9. Solapamiento de las características neuropatológicas de la demencia de tipo Alzheimer con otros trastornos del sistema nervioso central.

Como ya hemos comentado a lo largo de la exposición de los rasgos neuropatológicos que definen a la DTA, estas alteraciones no son exclusivas de esta patología ya que aparecen también en otras afectaciones del sistema nervioso, entre ellas la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de cuerpos de Lewy difusos.

Por ejemplo, la degeneración de la substancia negra y los cuerpos de Lewy, características de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de los cuerpos de Lewy, aparecen en casos que cumplen los requisitos diagnósticos de DTA, así algunos autores hablan de un 21 por 100 de casos en las series de autopsias realizadas siguiendo los criterios CERAD (Mirra, Gearing, Hughes, et al, 1994). La patología relacionada con el citoesqueleto de las neuronas y las inclusiones de proteína tau en las neuronas son alteraciones que comparte la DTA con la parálisis supranuclear progresiva. Los pacientes con síndrome de Down mayores de 40 años presentan prácticamente todas las lesiones graves de tipo Alzheimer, incluida la pérdida de dendritas y de las espinas dendríticas. En los cerebros de pacientes con demencia pugilística se han encontrado numerosas neuronas con degeneración neurofibrilar y placas difusas con depósitos de amiloide. En la enfermedad de la motoneurona también se han encontrado un gran número de neuronas con degeneración neurofibrilar en el neocortex, hipocampo y en distintos núcleos del tronco del encéfalo. No debemos olvidar la relación de la DTA con las alteraciones cerebrovasculares y las demencias denominadas mixtas, por compartir precisamente características de ambas: las placas neuríticas, los ovillos neurofibrilares, los infartos, las hemorragias y la leucoaraiosis.

2.1.1.10. Etapas del desarrollo neuropatológico de la demencia de tipo Alzheimer.

En los últimos años se ha sugerido un modelo que describe las etapas del desarrollo de la neuropatología en la demencia de tipo Alzheimer basándose en la frecuencia y en la distribución topográfica de los cambios en el cerebro, particularmente de las alteraciones que implican los ovillos neurofibrilares y los hilos del neuropilo (Arriagada, Growdon, Hedley-Whyte y Hyman, 1992; Braak y Braak, 1991; Pearson y Powell, 1989). Estos estudios han sugerido tres etapas: la fase transentorrinal, la fase límbica y la fase isocortical.

La etapa transentorrinal se caracteriza por una patología de ligera a severa en las regiones transentorrinales localizadas entre la región entorrinal y las contiguas al cortex temporal. En esta etapa se puede observar también un cambio neuronal leve en las células CA1 de la región del hipocampo, pero el isocortex no está afectado.

En la siguiente fase, la límbica, se puede advertir una afectación severa en la región entorrinal, daño de pocas o muchas células CA1 en la región hipocampal y deterioro limitado al isocortex, que muestra ovillos neurofibrilares distribuidos por las regiones basales de los lóbulos frontal, temporal y parietal. Las áreas sensoriales y motoras no están afectadas en este momento.

La etapa isocortical se distingue por un isocortex afectado de forma importante y por lesiones severas en las regiones dañadas durante las etapas previas. Durante este período las áreas primarias sensoriales y motoras están todavía poco afectadas.

Braak y Braak (1991) también comentan los datos aportados por Fewster, Griffin-Brooks, MacGregor, Ojalvorose y Ball (1991) que muestran cómo estos tres períodos neuropatológicos se corresponden con el curso de los síntomas de la DTA, y llegan a la conclusión de que hay un período preclínico durante el cual la enfermedad no se reconoce clínicamente, un período incipiente cuando la enfermedad se diagnostica clínicamente por primera vez y una tercera etapa en la que se ha desarrollado por completo la enfermedad de Alzheimer.

Hay que tener en cuenta que este modelo neuropatológico que han propuesto Braak y Braak (1991) se basa sólo en la ocurrencia de los ovillos neurofibrilares e hilos del neuropilo más que en la aparición de las placas seniles. La frecuencia de las placas seniles varía de acuerdo con la severidad de la demencia y su distribución por todo el cerebro no es homogénea. A diferencia de lo que ocurre con los ovillos neurofibrilares, la distribución de las placas seniles tiene una dominancia neocortical, pero también se pueden ver en el hipocampo (Arriagada, Growdon, Hedley-Whyte y Hyman, 1992; Price, Davis, Morrisy White, 1991). Por ello, los ovillos neurofibrilares y las placas seniles pueden desarrollarse en diferentes partes del cerebro. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que la propagación de las placas seniles dentro del cerebro corresponde con el deterioro cognitivo progresivo observado en los pacientes con DTA (Fewster, Griffin-Brooks, MacGregor, Ojalvorose y Ball, 1991).

De todas formas, el desarrollo de los ovillos neurofibrilares y de las placas seniles podría estar relacionados, por ejemplo, por las conexiones axonales que existen entre las estructuras límbicas y el neocortex (Pearson y Powell, 1989). Sin embargo, los datos recientes sugieren que no hay una relación directa entre la distribución espacial de los ovillos neurofibrilares y las placas seniles (Armstrong, Myers y Smith, 1993). Basándose en la diferente severidad de demencia de los pacientes con DTA, algunos estudios (Arriagada, Growdon, Hedley-Whyte, Hyman, 1992; Price, Davis, Morris y White, 1991) han informado de una concentración substancial de placas seniles predominantemente primitivas a lo largo del cortex en la demencia muy leve y leve, mientras que las áreas ricas en ovillos neurofibrilares tendían a tener densidades más bajas. En la demencia moderada y severa, se ha encontrado un número abundante de placas seniles a lo largo del cortex y en muchas áreas subcorticales con una dominancia de las placas maduras. Otra evidencia que apoya la idea de que las placas seniles aparecen primero en el cortex procede de los estudios del síndrome de Down (Mann, Jones, Prinja y Purkiss, 1990). En conclusión, no hay un ajuste simple entre la frecuencia de placas seniles y el deterioro cognitivo en la DTA. Esto sin embargo, no excluye la posibilidad de que las placas seniles o la formación de amiloide estén implicados en la patogénesis de la DTA (Almkvist, 1996).

Muy recientemente se ha propuesto un modelo computacional sobre la progresión de la demencia de tipo Alzheimer que se basa principalmente en el cambio que sufren las conexiones sinápticas (Hasselmo, 1997). Estas alteraciones aparecen primero y logran su máxima concentración en las subrregiones de la formación hipocampal y después se extienden sucesivamente por la corteza del lóbulo temporal, la corteza del lóbulo frontal y de los lóbulos parietales. El modelo demuestra como la propagación de la neuropatología del hipocampo a las estructuras neocorticales podría resultar de los mecanismos de consolidación. Según este modelo, la sensibilidad inicial del hipocampo y del cortex entorrinal a los procesos patológicos se debería a un desequilibro de las variables que regulan la influencia de la transmisión neuronal en la modificación sináptica. Por su parte, los déficit de memoria se producirían como consecuencia del aumento de los efectos de interferencia en la memoria reciente, motivada por la modificación sináptica, lo que en último lugar lleva a los deterioros de la memoria remota y de la memoria semántica.

2.2. CARACTERIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS β-AMILOIDE Y TAU.

Los estudios ultraestructurales que se realizaron en las primeras décadas de este siglo permitieron la identificación de dos proteínas clave en la patología de la demencia de tipo Alzheimer: el péptido β-amiloide (y el gen precursor de la proteína amiloide) y la proteína tau (Cotman y Picke, 1994; Katzman, 1996).

2.2.1. La proteína β-amiloide.

El término amiloide es un nombre genérico que se emplea para denominar a un conjunto de péptidos no relacionados, derivados normalmente de una proteína precursora, que bajo ciertas condiciones fisiológicas se agrega para formar filamentos insolubles de unos 7 a 9 μm de ancho. Los primeros investigadores que aislaron éxito el β-amiloide (un péptido de unos 4 kilodaltons) fueron Glenner y Wong en 1984. Estos autores mostraron que este péptido aparecía con frecuencia en los vasos sanguíneos cerebrales (amiloide

vascular). Una secuencia similar a este péptido se aisló del núcleo de la placa neurítica que se denominó péptido A4 (Masters, Simms, Weinman, Multhaup, McDonald y Beyreuther, 1985). Dada la similitud de sus características hoy en día se suele emplear en general el término β-amiloide (βA) para denominar tanto al amiloide procedente de las placas neuríticas como al amiloide vascular (Robakis, 1994).

La proteína β-amiloide está formada por un conjunto de péptidos de distinta longitud de unos 38 a 43 aminoácidos. Los más frecuentes son aquellos que contienen 39-40 aminoácidos (βA40) y los que poseen 42-43 aminoácidos (βA42) (Coria, 1997). Los datos más recientes de que disponemos apuntan a que es precisamente la agregación del péptido βA42 el fenómeno *inicial en la formación de los depósitos de amiloide. Precisamente este péptido* se detecta antes que el βA40 tanto en el amiloide vascular como en el procedente de las placas seniles (Iwatsubo, Odaka, Suzuki, et al., 1994) y tiene la capacidad de formar de forma espontánea fibras amiloides más rápidamente que el βA40 (Roher, Lowenson, Clarke, et al., 1993).

La proteína β-amiloide se secreta en el espacio extracelular e interactúa con proteínas como la α-antiquimotripsina y la apoliproteína E, entre otras, y asume la configuración de β-amiloide plisado insoluble; se deposita fuera de las neuronas formando una placa amiloide (Gajdusek, 1987; Younkin, 1991). Estas proteínas asociadas que pueden acelerar la precipitación del A/β-amiloide algunas veces, se las considera proteínas que "reaccionan en fase aguda" porque se liberan para apoyar a las células o astrocitos como respuesta a la lesión (Katzman, 1996).

Estudios sobre clonación molecular mostraron que la proteína βA era un subproducto insoluble del metabolismo normal de una proteína mucho más larga y compleja, denominada la proteína precursora del amiloide (PPA). En 1987, tres laboratorios trabajando de forma independiente (Goldgaber, Lerman, McBride, Saffiotti y Gajdusek, 1987; Robakis, Wisniewski, Jenkins, et al., 1987; St George-Hyslop, Tanzi, Polinsky, et al., 1987) informaron de la localización cromosómica del gen que codifica esta proteína precursora del amiloide en la

región intermedia del brazo largo del cromosoma 21. En ese mismo año se obtuvo la secuencia completa de su gen, se identificaron al menos tres isoformas (que contienen 695, 752 ó 770 aminoácidos) y se reconocieron sus características estructurales como proteína de membrana (Kang, Lemaire, Unterbeck, et al., 1987).

La proteína precursora del amiloide se expresa en diversas células y tejidos del organismo como las neuronas, las células musculares lisas de la pared vascular y las plaquetas (Coria, Moreno, Rubio, García, Morato y Mayor, 1993). De hecho, en el desarrollo del cerebro, se producen cantidades pequeñas de βA hasta el comienzo de la senilidad; a partir de entonces los niveles globales de esta proteína aumentan rápidamente hasta los noventa años cuando comienzan a descender (Coria, 1997). En cambio, en los cerebros de los pacientes con DTA familiar y esporádica, la concentración total de βA en el tejido cerebral es hasta 6 veces mayor que en los individuos normales (Vigo-Pelfrey, Kuo, Coria y Roher, 1996).

2.2.2. La proteína tau.

Dos de los aspectos clave en el estudio de los ovillos neurofibrilares fueron la visualización de su ultraestructura como un filamento helicoidal apareado (Kidd, 1963; Wisniewski, Narang y Terry, 1976) y la identificación de su proteína componente como la proteína tau asociada a microtúbulos en la forma de un polímero insoluble (Kosik y Greenberg, 1994). La identificación de la tau en los ovillos neurofibrilares se sugirió primero en el campo inmunocitoquímico (Delacourte y Defossez, 1986; Selkoe, Ihara y Salazar, 1982) y después se demostró mediante técnicas químicas (Brion, Passareiro, Nunez y Flament-Durand, 1985; Wischik, Novak, Edwards, Klug, Tichelaar, Crowther, 1988). Finalmente, Wille, Drewers, Biernat y Mandelkow (1992) han demostrado que fragmentos tau pueden reunirse y formar ovillos neurofibrilares semejantes a los que se encuentran en los cerebros de los pacientes con DTA.

La tau es una proteína asociada a microtúbulos de un peso molar de 50 a 60 kilodaltons y un promotor potente de la estabilización de la tubulina (Hernanz Macías, 1997). En la terminación carboxílica de la molécula hay una serie de 31 ó 32 aminoácidos repetidos imperfectos que son capaces de unirse

a los microtúbulos (Kosik y Greenberg, 1994). Está codificada por un gen simple localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (Neve, Harris, Kosik, Kurnit y Donlon, 1986).

La proteína tau se puede encontrar también en neuritas distróficas (Kosik y Greenberg, 1994), en el compartimento axonal de muchas neuronas sanas (Binder, Frankfurter y Rebhun, 1985), en dendritas después de producirse la desfosforilización y en células gliales (Migheli, Butler, Brown y Shelanski, 1988). Cuando la tau se fosforiliza en determinados lugares se desprende de los microtúbulos, haciendo que éstos se desestabilicen y que no puedan realizar su función esencial de transporte de las proteínas a lo largo del axón hasta la terminación nerviosa (Katzman, 1996). De esta forma se deteriora el proceso de transporte axonal, como se había predicho décadas anteriores basándose en los cambios morfológicos que se producían en las terminales neuríticas en la enfermedad de Alzheimer (Suzuki y Terry, 1967). Hay que señalar también que estas proteínas tau altamente fosforiladas que aparecen en los cerebros de las personas con DTA, son insolubles y difícilmente degradables, por lo que los complejos compuestos por proteínas tau anormales y otras proteínas del citoesqueleto no se degradan por proteólisis y se acumulan en forma de degeneración neurofibrilar (Hernanz Macías, 1997).

La inmunorreactividad de la proteína tau y su estado de fosforilación no son lesiones únicas de la enfermedad de Alzheimer. Hay muchas alteraciones neuronales, como la aplicación local de aluminio, el efecto de diversos péptidos, la exposición a una situación de estrés, etc., que pueden inducir cambios similares (Kosik y Greenberg, 1994).

2.3. ESTUDIOS CLINICOPATOLÓGICOS QUE CORRELACIONAN LOS DATOS HISTOLÓGICOS CON EL DETERIORO COGNITIVO.

Como ya hemos comentado, es frecuente encontrar también ovillos neurofibrilares y placas seniles en los cerebros de personas mayores sanas. Mientras que ahora estos signos se consideran que pueden representar las etapas preclínicas de la demencia de tipo Alzheimer, durante la primera mitad del siglo XX estos hallazgos hicieron dudar a algunos investigadores de la importancia de estos cambios típicos de la enfermedad de Alzheimer en el envejecimiento (Katzman, 1996). La cuestión que surgió fue si estas alteraciones eran simplemente las que aparecen en el envejecimiento normal, dicho de otra forma, si "la demencia senil era una acentuación de la senilidad normal" (Blessed, Tomlison y Roth, 1968)(p.798).

En 1955, Sir Martin Roth, Blessed y Tomlison investigaron directamente este tema mediante un estudio prospectivo. Recopilaron toda la información disponible sobre dos cohortes de ancianos, un grupo con demencia y otro sano, que estaban ingresados en el Graylingwell Hospital, excluyendo todas aquellas personas que tuvieran alguna enfermedad cerebrovascular. Estos investigadores obtuvieron medidas cuantitativas del deterioro cognitivo y funcional durante la vida de los pacientes y correlacionaron estos datos con las estimaciones cuantitativas del número de placas seniles en el cerebro. En cada caso, el número de placas se basaba en la media de las obtenidas en cinco campos de cada una de doce secciones de cortex cerebral. En estos sujetos la correlación de las placas con una puntuación de demencia basada en la capacidad para realizar las tareas cotidianas fue de 0.77 ($p<0.001$) y la correlación de las placas con una medida de memoria y cognición (el test de información-memoria-concentración) fue de 0.59, también con una $p<0.001$ (Blessed, Tomlison y Roth, 1968). Demostraron que la demencia, tanto si se utilizaban medidas de valoración funcional o cognitiva, estaba relacionada inequívocamente con el número de placas en la corteza cerebral y que el número de estas placas permitía diferenciar a las personas sanas de aquellas que padecían demencia (Roth, 1966; Tomlison, Blessed y Roth, 1970). Esta investigación comprobó la propuesta hecha por Fischer (1907) de la relación que había entre las placas seniles y la severidad de la pérdida de memoria y demencia, y abrió la puerta al estudio científico que relaciona los datos clínicos

que presentan los pacientes durante su vida con los datos histológicos de sus cerebros en los análisis *post mortem* (Lishman, 1994).

Las etapas del desarrollo del deterioro neuropatológico que hemos descrito anteriormente se pueden emparejar a los momentos clave del declive cognitivo (Almkvist, 1993; Almkvist y Bäckman, 1993a). El curso clínico puede comenzar con un deterioro gradual de la memoria episódica que parece que está asociada con daño a las regiones temporales mediales. Este proceso ocurre durante la etapa preclínica de la DTA, bastantes años antes de que se pueda hacer un diagnóstico clínico de DTA. En este momento, los cambios neuropatológicos se evidencian por la presencia de ovillos neurofibrilares restringidos en las áreas entorrinales.

Bastantes años después, durante el período incipiente, aparece una variedad de déficit cognitivos que implican a las capacidades verbales, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas y a la atención. Estos cambios pueden estar asociados con la etapa límbica de la neuropatología cuando las regiones corticales posteriores de ambos hemisferios han perdido muchas de sus conexiones con el sistema límbico.

Unos pocos años más tarde, después de que se ha desarrollado por completo la DTA, aparece un déficit cognitivo en la memoria primaria, que se añade a los deterioros cognitivos que han aparecido previamente. A pesar de estos déficit cognitivos, se observa poco deterioro en tareas que implican diferentes tipos de ejecución sensorimotora. Por ello, los datos concernientes a la aparición del deterioro cognitivo durante la DTA temprana parecen que se ajusta a un modelo espaciotemporal de cambios neuropatológicos, como se verifica por la presencia de los ovillos neurofibrilares. Por ello, si es correcto que la demencia de tipo Alzheimer comienza en la formación hipocampal y los primeros signos corresponden a un deterioro de la memoria episódica, el argumento de que la DTA es una enfermedad cortical se debería abandonar y cambiarlo por una designación más apropiada que tenga en cuenta que la implicación neocortical ocurre después en el proceso de la enfermedad (Almkvist, 1996).

Es conveniente señalar que hoy en día la mayoría de los investigadores están de acuerdo en aceptar que el mayor determinante del deterioro cognitivo es la pérdida de las conexiones sinápticas. Como hemos comentado anteriormente, esta importancia radica en el papel que tienen las sinapsis en el mantenimiento de las redes y de los circuitos neuronales. En un trabajo que llevaron a cabo Terry, Masliah, Salmon, Butters, DeTeresa, Hill, Hansen y Katzman (1991) analizando una serie de casos de Alzheimer puro en el envejecimiento, mostraron que la pérdida de sinapsis era alrededor del 50 por 100 en cada capa del neocortex, indicando que las terminales presinápticas estaban disminuidas marcadamente en el neocortex de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer. Terry señaló que la disminución era incluso mayor en las neuronas piramidales de esas mismas áreas corticales. Las correlaciones de la densidad sináptica con medidas cognitivas obtenidas durante los últimos 18 meses de vida eran mayores que las obtenidas con otros cambios morfológicos como la densidad de las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares, el peso del cerebro, etc. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la pérdida de sinapsis es el mayor correlato del deterioro cognitivo de los pacientes con DTA, no se han realizado estudios que prueben la importancia relativa de la pérdida sináptica neocortical e hipocampal en las diversas etapas de la enfermedad (Katzman, 1996).

2.4. ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

En este apartado expondremos brevemente las alteraciones neuroquímicas más importantes que aparecen en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, que afectan tanto a los sistemas de neurotransmisores, como a los factores tróficos, los lípidos y las proteínas.

2.4.1. Sistemas de neurotransmisión.

En los años 70 la investigación básica sobre la demencia de tipo Alzheimer aportó pruebas empíricas sobre la alteración del sistema colinérgico en el cerebro de estos pacientes y su relación con la fisiopatología de la

enfermedad. Seguidamente se demostró que había una implicación también de otros sistemas de neurotransmisores como el noradrenérgico y el serotoninérgico. Esto les llevó a Rossor e Iversen (1986) a postular que uno de los rasgos principales de la DTA era la implicación del sistema de proyección cortical ascendente - los sistemas neuronales subcorticales cuyos axones se proyectan en la corteza cerebral y en el hipocampo. De hecho si añadimos los sistemas de proyección glutaminérgicos (cortical-cortical o hipocampal-cortical-hipocampal) que tienen al glutamato como neurotransmisor, logramos una descripción generalizada bastante razonable de la DTA (Katzman, 1996).

Todos estos datos han servido, por una parte, para demostrar la heterogeneidad y la complejidad de las alteraciones neuroquímicas y de su distribución multifocal en estos pacientes, y por otra parte, para desarrollar fármacos que paliaran o retrasaran los déficit cognitivos característicos de la DTA y que comentaremos más adelante.

2.4.1.1. Sistema colinérgico.

El sistema colinérgico es el que se ha mostrado más afectado en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer y se ha propuesto como uno de los primeros responsables del proceso fisiopatológico de esta enfermedad (Scheneider, 1993).

En 1976 tres laboratorios diferentes de Gran Bretaña demostraron la vulnerabilidad selectiva de las neuronas colinérgicas en los cerebros de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer (Bowen, Smith, White y Davison, 1976; Davies y Maloney, 1976). El papel que ejerce la acetilcolina en la memoria se conoció por un antagonista colinérgico, la escopolamina, que se había usado durante décadas por los anestesistas como un fármaco para producir un sueño que permitiera olvidar el dolor de los partos. En 1974, Drachman y Leavitt mostraron que la escopolamina producía en voluntarios jóvenes déficit de memoria similares a los que se observaban en los pacientes con DTA. Por ello surgió el interés de medir el nivel de la enzima biosintética de la acetilcolina, la colinacetiltransferasa (en adelante, ChAT), en los cerebros de personas con DTA. La marcada reducción de la ChAT en el cortex cerebral de

la DTA que informaron estos grupos fue el primer cambio bioquímico específico que se descubrió de esta enfermedad. La disminución de la ChAT contrastaba con el nivel relativamente estable de los receptores colinérgicos en el cortex cerebral de estos mismos pacientes (Katzman, 1996).

En esos momentos no se sabía el lugar de origen de las células que contenían acetilcolinesterasa. Unos años después, Johnston, McKinney y Coyle (1979) mostraron que en el cerebro de la rata la mayoría de las terminales colinérgicas corticales se originaban en las neuronas del cerebro basal anterior y muy poco después se puso de manifiesto la importante pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert y en otras estructuras cerebrales (Arendt, Bigl y Teenstedt, 1983; Nagai, Mc Geer, Peng, et al, 1983; Whitehouse, Price, Struble, Clark, Coyle y DeLong, 1982). Años más tarde se demostró una correlación entre esta alteración neurobiológica, la pérdida de neuronas que afecta a las vías que ascienden desde estos núcleos a la corteza cerebral y la densidad de las placas seniles en las áreas corticales (Arendt, Bigl y Teenstedt, 1985; Ettiene, Robitaille y Wood, 1986). Otras alteraciones colinérgicas que se han observado en la DTA son la reducción de la concentración de acetilcolina en la corteza cerebral, la disminución de los receptores presinápticos muscarínicos m_2 y de los receptores postsinápticos nicotínicos (Coria, 1996).

Un hecho importante en relación con el tratamiento de la enfermedad, fue la verificación por parte de diversos trabajos de la relación estrecha que existía entre este déficit colinérgico central y determinados síntomas de la DTA que afectan a diferentes funciones cognitivas, especialmente a la memoria (Perry, Tomlison, Blessed, et al, 1978; Sims, Smith, Davison, et al, 1980) y se evidenció mediante estudios histológicos *post mortem* que el decremento de la actividad colinérgica era proporcional al deterioro cognitivo (Perry, Tomlison, Blessed, et al, 1978). En un trabajo que se realizó para estudiar la correlación que existia entre el deterioro cognitivo y la afectación de todo el sistema colinérgico (Giacobini, 1993) se encontró que la pérdida sináptica y la degeneración neurofibrilar en el núcleo basal de Meynert tenían una correlación altamente significativa, mientras que la actividad deficitaria de la ChAT presentaba una correlación muy significativa, y el enrarecimiento de las

neuronas piramidales de la corteza mostraba una correlación también significativa con el declive intelectual. Todos estos datos motivaron a los investigadores para lograr fármacos que pudieran paliar o sustituir esta alteración en el sistema colinérgico.

2.4.1.2. Sistema catecolaminérgico.

En la demencia de tipo Alzheimer no se han detectado alteraciones importantes de la dopamina ni de sus metabolitos en el tejido cerebral ni en el líquido cefalorraquídeo (en adelante, LCR). Se ha detectado una disminución de la concentración de noradrenalina en el tejido cerebral y de su enzima de síntesis en varias regiones del sistema nervioso, sin embargo en LCR las concentraciones de noradrenalina están dentro de los límites normales (Coria, 1996).

2.4.1.3. Sistema serotoninérgico.

El sistema serotoninérgico está afectado en la DTA. Hay un decremento de la serotonina en distintas estructuras como la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo, los ganglios basales, la substancia negra y el tálamo. También hay una reducción importante de los receptores 5-HT1 y 5-HT2. En el LCR se encuentra disminuida la concentración de serotonina y de sus metabolitos (Coria, 1996).

2.4.1.4. Sistema histaminérgico.

La histamina cerebral y licuoral se encuentra en niveles normales o aumentados en los cerebros de pacientes con DTA (Coria, 1996).

2.4.1.5. Sistema aminoacidérgico.

Se han encontrado decrementos importantes de la concentración de glutamato, y en menor medida de aspartato y de sus receptores, especialmente de los de tipo N-metil-D-aspartato. En el LCR también se evidencia una reducción de glutamato. Asimismo se encuentran disminuciones del

transportador del glutamato que controla los niveles locales de este neurotransmisor. En algunos casos se ha apreciado un aumento local de glutamato, el cual se ha relacionado con la degeneración neuronal típica de las demencias, ya que se podría producir una sobrestimulación de los receptores ionotrópicos mediante mecanismos excitotóxicos derivados del aumento de calcio libre intracelular.

En relación con el ácido gammaaminobutírico, taurina y glicina podemos decir que también presentan unos niveles disminuidos en el tejido cerebral y en el LCR, que se muestran paralelos a la degeneración de neuronas con ácido GABA por acumulación de haces neurofibrilares. La concentración de los receptores del ácido GABA se encuentra dentro de los límites normales (Coria, 1996).

2.4.1.6. Sistema peptidérgico.

Destaca la disminución de la somatostatina en el cortex cerebral y en el LCR (Unger, Mc Neill, Lapham y Hamill, 1988). Se ha observado una relación significativa entre este decremento y el número de placas seniles.

En la demencia de tipo Alzheimer también se han encontrado disminuciones licuorales del factor liberador de corticotropina y del neuropéptido Y (Unger, Mc Neill, Lapham y Hamill, 1988), así como elevaciones de galanina. No hay evidencia de cambios significativos en otros neuropéptidos como la vasopresina, la sustancia P, las neurotensinas, las endorfinas y el polipéptido intestinal vasoactivo (Coria, 1996).

2.4.2. Factores tróficos.

Como ya hemos comentado, uno de los rasgos neuropatológicos de la DTA es la muerte de neuronas en determinadas regiones de la corteza cerebral. Este hecho ha llevado a los investigadores a estudiar el papel que desempeñan los factores tróficos en el proceso de muerte celular. Los datos de que disponemos indican que los niveles de estos factores tróficos y de sus receptores no varían de forma importante en esta enfermedad, a excepción de

los que son atribuibles a la muerte neuronal. También se han encontrado algunas de estas sustancias y sus receptores en las células gliales alrededor de las placas seniles, por lo que se ha sospechado su relación con la proliferación de estas células que reaccionan al depósito de amiloide. Sin embargo, distintos estudios sugieren que la manifestación de receptores de factores de crecimiento se conserva o incluso aumenta en las neuronas supervivientes al proceso patológico y que la estimulación de estos factores podría modular el metabolismo de las proteínas β-amiloide y tau implicadas en el depósito de amiloide o en la formación de placas seniles. Estos datos han sugerido a los investigadores la posibilidad emplear estas sustancias para compensar o retrasar la muerte neuronal en las áreas afectadas (Coria, 1996).

2.4.3. Alteraciones lipídicas.

También se han estudiado las alteraciones que los lípidos presentan en la demencia de tipo Alzheimer. Se han observado disminuciones de algunos fosfolípidos y de la relación molar entre colesterol y fosfolípidos en membranas de neuronas del cortex cerebral. Se ha propuesto que la alteración colinérgica característica de esta enfermedad obligaría al organismo a utilizar colina de estos fosfolípidos de la membrana neuronal para aumentar la síntesis de acetilcolina. Este fenómeno potencial se le ha denominado "autocanibalismo". De igual forma se ha insinuado que la alteración de las membranas de las neuronas podría impedir la inserción correcta de determinadas proteínas de membrana implicadas en la patogenia de la DTA, como la proteína precursora del β-amiloide.

Hay un aumento de la actividad de buena parte de las enzimas implicadas en la síntesis y en la degradación de lípidos. Estos cambios pueden ser la manifestación de los fenómenos de fagocitosis reactiva y de la degradación de lípidos de restos celulares degradados, así como de fenómenos que tratan de compensar las lesiones que se producen en las neuronas (Coria, 1996).

2.4.4. Alteraciones proteicas.

Son quizás los rasgos neuroquímicos más característicos de la DTA, ya que la alteración de la proteína precursora del amiloide y la proteína tau llevan consigo la aparición de los ovillos neurofibrilares y de las placas seniles. Enfatizando la importancia que tienen estas alteraciones proteicas en la neuropatología de la demencia de tipo Alzheimer, queremos reseñar los mecanismos por los cuales los depósitos de proteínas anormales pueden producir directamente la muerte celular (Coria, 1996):

a) La alteración de la permeabilidad de la membrana neuronal, formando canales catiónicos que pueden aumentar los niveles de calcio libre intracelular;
b) La generación de una situación de estrés oxidativo y la activación de los mecanismos de muerte celular programada (apoptosis);
c) La alteración de los mecanismos de transporte axonal de sustancias tróficas.

2.5. TEORÍAS SOBRE LAS CAUSAS QUE ORIGINAN LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Para comentar las diversas hipótesis que se han propuesto sobre el origen de la demencia de tipo Alzheimer vamos a seguir el trabajo y la clasificación que proponen los doctores Toledano y Toledano-Díaz en un capítulo reciente (1997).

La primera gran agrupación que podemos hacer de las variadas teorías que se han propuesto sobre la naturaleza de la demencia de tipo Alzheimer es la siguiente:

1) **Teorías etiológicas:** buscan causas internas o externas que dan lugar al proceso patológico. En estas teorías se agrupan las que especulan sobre un posible origen tóxico, infeccioso o genético.

2) **Teorías etiopatogénicas:** con independencia de cuál sea la causa, están más preocupados por explicar los mecanismos patogénicos por los que se produce la neurodegeneración. Se incluyen las propuestas sobre la vulnerabilidad neuronal selectiva, la degeneración neurofibrilar, los cambios metabólicos, las alteraciones en los sistemas de neurotransmisión y las modificaciones de los factores de crecimiento y/o envejecimiento.

Comenzaremos la exposición con las teorías etiológicas para pasar a continuar a comentar las hipótesis etiopatogénicas.

2.5.1. Teorías etiológicas.

2.5.1.1. Teorías tóxicas.

Uno de los primeros agentes externos que se propuso para explicar las alteraciones fibrilares en el sistema nervioso central fue el aluminio. Se ha visto que este factor provoca experimentalmente degeneración neuronal y acumulación de proteínas (Meiri, Banin y Roll, 1991). También se ha propuesto que las concentraciones anómalas de cationes (como aluminio, zinc, magnesio y calcio) o de aniones (silicatos) en el agua y/o en la dieta pueden producir intoxicaciones, porque se ha encontrado la coexistencia de alteraciones cognitivas y de fibrilosis-β cerebral en ciertos casos (Duncan, Marini, Watters, Kopin y Markey, 1992; Spencer, Kisby y Ludolph, 1991). También se han buscado otros factores ambientales, como algunas toxinas vegetales, que pudieran contaminar, pero los resultados no son concluyentes (Duncan, Marini, Watters, Kopin y Markey, 1992; Gajdusek, 1987; Gadjusek, 1994; Spencer, Kisby y Ludolph, 1991).

2.5.1.2. Teorías infecciosas.

Estas teorías intentan localizar algún virus de acción lenta (Gajdusek, 1987; Spencer, Kisby y Ludolph, 1991) o algún tipo de prión (o proteína capaz de replicarse)(Gadjusek, 1994; Hayward, Bell e Ironside, 1994; Jeffrey, Goodbrand y Goodsir, 1995; Liberski, 1994). Se supone que estos agentes originan una infección en el sistema nervioso central que pueda llevar a la

producción de alteraciones neurofibrilares y a la muerte celular. Estas teorías proceden de los estudios realizados con animales, como por ejemplo el "scrapie" o "prurito lumbar" que produce encefalopatías en bóvidos o en alces. Hoy están de actualidad por la encefalopatía espongiforme bovina o el síndrome conocido como "las vacas locas" y su relación con la variante de demencia Creutzfeldt-Jakob (Amouyel, Vidal, Launay y Laplanche, 1994; Hayward, Bell e Ironside, 1994).

2.5.1.3. Teorías genéticas.

Una de las clasificaciones de la demencia de tipo Alzheimer que se puede realizar se basa en el grado de herencia de la enfermedad. Se distingue entre la demencia de tipo Alzheimer familiar (o DTA juvenil o de aparición temprana), en la que se hereda la enfermedad de manera dominante y la DTA esporádica, en la que no está claro el papel que juegan los aspectos genéticos.

En relación con los factores genéticos podemos considerar los siguientes grupos:

1. Una enfermedad cromosómica. Se ha observado una afectación del cromosoma 21 (una trisomía en determinados genes del brazo largo) que parecen ser los responsables del proceso de neurodegeneración típico de la DTA y que también se observa en enfermos con el síndrome de Down en edades avanzadas. Rapoport (1988) señaló a los genes de este cromosoma como influyentes en el proceso de desarrollo de las áreas cerebrales de asociación en el hombre, por ello una alteración de estos genes podría conducir a los cambios neuropatológicos de la DTA. Estas modificaciones darían cuenta tanto de casos de DTA esporádica como de DTA familiar (familias con un alto índice del síndrome de Down y de DTA, de herencia casi siempre dominante).

2. Una enfermedad mendeliana. En este caso hablamos de la relación que existe entre los tres alelos ($\varepsilon 2$, $\varepsilon 3$, $\varepsilon 4$) de los genes que modulan la síntesis de la apolipoproteína E (en adelante, APOE). Se ha demostrado

que la aparición conjunta de la pareja ε4/ε4 aumenta el riesgo de padecer la DTA, que puede alcanzar el 100 por 100 de los casos en personas mayores de 85 años (Dewji y Singer, 1996; Pericak-Vance y Haines, 1995).

3. Una enfermedad poligénica. Existen varios genes, además de los comentados, importantes en el origen de la DTA, como por ejemplo los genes de la "presenilina I y II" del cromosoma 1.

Puede haber casos dentro de la DTA familiar y sobre todo de la DTA esporádica en los que las alteraciones genéticas sean un factor más que predisponga a la manifestación de la enfermedad, pero que se necesite la cooperación de otros factores internos o externos que induzcan su inicio o su desarrollo (American College of Medical Genetics, 1995; Pericak-Vance y Haines, 1995; Scacchi, Bernardini, Mantuano, Donini, Vilardo y Corbo, 1995).

2. 5.2. Teorías etiopatogénicas.

2.5.2.1. Teorías basadas en la existencia de una involución celular acelerada.

Ya hemos comentado la polémica que surgió sobre la similitud de las alteraciones neuropatológicas que aparecían en los cerebros de las personas con DTA y en los cerebros de las personas mayores sanas y los estudios bioquímicos posteriores que mostraron que sí existían diferencias fisiológicas entre ambos tipos de cerebros. Así algunos autores han propuesto que el origen de la DTA sería la aceleración del envejecimiento fisiológico con unas características patológicas especiales, ya que en ciertos estudios se ha encontrado que la disminución de las conexiones sinápticas, del metabolismo y de la neurotransmisión típicas de la DTA sólo difieren de las del envejecimiento normal en términos de análisis estadísticos (Bartus, Dean, Beer y Lippa, 1982; Coria, Rubio y Bayon, 1994; Cowburn, 1995; Perry, Johnson, Kerwin, et al., 1992).

2.5.2.2. Teorías basadas en la existencia de degeneración neurofibrilar.

La degeneración neurofibrilar típica de la demencia de tipo Alzheimer y la buena correlación que se ha encontrado entre la aparición de las placas seniles y de los ovillos neurofibrilares con el grado de severidad de la demencia (Bartus, Dean, Beer y Lippa, 1982; Perry, Tomlison y Blessed, 1978), ha promovido la propuesta de diversas teorías que buscan el origen de la producción anómala de las proteínas fibrilares implicadas en esta enfermedad (Callahan y Coleman, 1995; Coria, Rubio y Bayon, 1994; Gadjusek, 1987; Larner, 1995; Probst, Langui y Ulrich, 1991).

La proteína β-amiloide y la proteína precursora del amiloide (PPA) centraron el interés de muchos investigadores, lo que ha llevado a conocer bastante bien el papel fisiopatológico de esta proteína precursora (Breyreuther y Masters, 1991; Dresse, Marechal, Scuvee-Moreau y Seutin, 1994; Younkin, 1991). Se ha visto que la PPA aparece ya en los seres unicelulares y que se sintetiza en cantidades pequeñas en neuronas y en otras células del organismo humano. Se han descubierto dos secretasas que hidrolizan la PPA en dos puntos próximos y situados en la zona en la que la PPA tiene su anclaje en la membrana neuronal:

a) La secretasa β libera una proteína soluble al romper la molécula; entre las propiedades de esta proteína están la regulación de los factores de crecimiento y de las citoquinas, el favorecer la adhesión de las células, la proliferación celular y la regularización de calcio intra-extracelular. De esta forma colabora en el crecimiento de las dendritas y protege a las neuronas de la necrosis (Breyreuther y Masters, 1991; Younkin, 1991).

b) La secretasa α produce la proteína β-amiloide. Esta proteína insoluble y de vida corta se acumula sobre las membranas neuronales y aumenta la vulnerabilidad de las neuronas, ya que produce alteraciones en las concentraciones de calcio e impide la producción de factores de crecimiento (Breyreuther y Masters, 1991; Gadjusek, 1987; Malouf, 1992; Younkin, 1991).

Por esto se ha considerado al β-amiloide como un agente del envejecimiento y de la muerte neuronal (Malouf, 1992). De esta forma, el origen de la demencia de tipo Alzheimer estaría relacionado con la acumulación de esta sustancia, el predominio de la secretasa α, el exceso de formación de PPA y la modificación de un aminoácido en la región de acción de las secretasas (Toledano y Toledano-Díaz, 1997). La fisiopatología del β-amiloide es lenta, de hecho se ha calculado que una placa senil tardaría unos 30 años en formarse (Breyreuther y Masters, 1991) y está modulada por diversos factores como el estrés (Dewji y Singer, 1996), los estrógenos, el retinol y los neurotransmisores (Dresse, Marechal, Scuvee-Moreau y Seutin, 1994; Jaffe, Toran-Allerand, Greengard y Gandy, 1994; Malouf, 1992). Por ello se está trabajando en la posibilidad de encontrar una terapia que inhibiera de forma eficaz la acumulación de esta proteína (Dresse, Marechal, Scuvee-Moreau y Seutin, 1994).

La investigación también se ha centrado en el papel que ejerce la proteína tau y las proteínas asociadas a microtúbulos (Callahan y Coleman, 1995; Goedert, Spillantini y Crowther, 1991; Gotz, Probst, Spillantini, Schafer, Jakes, Burki y Goedert, 1995; Larner, 1995). Las alteraciones iniciales que produce esta proteína dan lugar, con el desarrollo del proceso neuropatológico, a una desorganización del conjunto de proteínas del citoesqueleto neuronal y de otras proteínas funcionales, afectando también a los factores de crecimiento y provocando por último la muerte neuronal y la demencia.

2.5.2.3. Teorías metabólicas.

El metabolismo de las neuronas en los cerebros de personas con DTA está significativamente afectado (Blass, 1996). De esta forma encontramos una disminución del metabolismo de la glucosa y del oxígeno (Coyle y Puttfarcken, 1993), una afectación en las cadenas de ADN de las mitocondrias (Lin, Lin, Wisniewski, et al., 1992; Toledano, 1992), y los ya señalados anteriormente cambios importantes en la catabolización y la síntesis de proteínas y en el transporte de lípidos. Este último fenómeno está relacionado con la existencia de determinadas apolipoproteínas E en el sistema nervioso central y que afectan tanto a las membranas de todas las neuronas como al metabolismo de los ésteres de colina, imprescindibles en las neuronas que tienen a la

acetilcolina como neurotransmisor (Bartus, Dean, Beer y Lippa, 1982; Cowburn, 1995; Pepeu y Pepeu, 1994).

2.5.2.4. Teorías neurotransmisoras.

El déficit generalizado de los sistemas de neurotransmisión cerebral, especialmente la afectación de la acetilcolina, también ha motivado el surgimiento de hipótesis que señalan a estas alteraciones como la causa del desarrollo de la DTA. Ya hemos comentado la teoría colinérgica, basada en la vulnerabilidad de las neuronas colinérgicas y sus proyecciones, especialmente las del cerebro basal anterior y la corteza cerebral (Bartus, Dean, Beer y Lippa, 1982; Coyle, Price y Delong, 1983).

Teorías más contemporáneas se han centrado en el papel tóxico que desempeña la hiperactividad de las neuronas corticales en las alteraciones cognitivas (Coyle y Puttfarcken, 1993; Greenamyre y Young, 1989; Myhrer, 1993). Un neurotransmisor excitador, el glutamato, ha sido objeto de diversas hipótesis por su actuación sobre receptores metabotrópicos (que generan segundos mensajeros cuando interactúan con el glutamato) e ionotrópicos (especialmente relacionados con los canales de sodio y calcio). Una actividad exagerada de este neurotransmisor podría provocar la potenciación postsináptica a largo plazo y las modificaciones de las concentraciones de los segundos mensajeros postsinápticos, lo cual tendría como consecuencia más directa deterioros importantes en las neuronas postsinápticas. La concentración elevada y anormal de los segundos mensajeros intracelulares (como por ejemplo, las prostaglandinas) y su difusión podría afectar también a las células vecinas, ya sean neuronas como células gliales (Toledano, Díaz y Álvarez, 1996).

2.5.2.5. Teorías basadas en la involución neuronal selectiva en determinadas regiones cerebrales o la vulnerabilidad celular especial de determinadas neuronas.

Estas teorías centran su interés en la evidencia existente sobre la vulnerabilidad la involución de determinadas neuronas, como las de las áreas

de asociación corticales, las de las del lóbulo límbico y las reguladoras de los núcleos del cerebro basal anterior (Toledano, 1988). Estas neuronas pueden verse afectadas por diversos procesos patológicos y por factores endógenos (genéticos), exógenos (como infecciones, intoxicaciones, traumas) o mixtos (procesos metabólicos o autoinmunitarios). Hay que tener en cuenta que precisamente estas neuronas son las que participan en los circuitos cerebrales relacionados con el aprendizaje, la memoria, el análisis, etc., y son la base morfológica de la mayoría de los procesos cognitivos.

Como señalan Toledano y Toledano-Díaz (1997), en algunos casos se ha propuesto que la regresión específica de las neuronas reguladoras (como por ejemplo las neuronas con acetilcolina en la teoría colinérgica) o de las neuronas diana (como en la teoría de la atrofia del hipocampo) podría explicar la neuropatología de la DTA. En otras ocasiones se ha observado la relación que tenían estas zonas vulnerables con los procesos cognitivos, ya que se alteran zonas que son imprescindibles para la transmisión de los impulsos que llegan al cerebro (por ejemplo, el septum y la corteza entorrinal envían conexiones al hipocampo y no hay vías alternativas para ellas). De todas formas estas teorías son insuficientes para explicar todas las modificaciones que se producen durante el desarrollo de la DTA y hace falta recurrir a otros procesos patológicos que expliquen, por ejemplo, la afectación de las células gliales o endoteliales (Coyle y Puttfarcken, 1993; Toledano, 1988).

2.5.2.6. Teorías basadas en los cambios acaecidos en los factores de crecimiento y en los factores de envejecimiento.

Los factores de crecimiento y los factores de envejecimiento son macromoléculas, producidas por neuronas o células gliales, que tienen un papel de comunicación celular actuando sobre células próximas a los puntos de liberación, ya sean las propias células que los sintetizan u otras cercanas (Toledano, 1994; Toledano, Díaz y Álvarez, 1996). Estos elementos son responsables de dos procesos fisiológicos opuestos: el crecimiento (la adaptación o la recuperación de neuronas o funciones neuronales) y la muerte (la regresión o la disfunción) de neuronas. Ejemplos de factores de crecimiento pueden ser el factor de crecimiento nervioso (NGF, "nerve growth factor"), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, "brain derived neurotrophic

factor"), el factor de crecimiento glial (GGF, "glial growth factor"), la acetilcolina, las aminas, los neuropéptidos, etc. Como factores de envejecimiento podemos mencionar los factores de necrosis tumoral (TNF-s, "tumor necrotic factors"), el glutamato, las prostaglandinas, el calcio, etc. Según estas teorías, y de forma simple, en la DTA habría un déficit de factores de crecimiento y un exceso de factores de envejecimiento (Hefti, Lapchak y Denton, 1992).

Un aspecto muy importante al que cada vez se le presta más atención es la influencia que tienen las modificaciones mitocondriales en el envejecimiento de las células post-mitóticas (aquellas que no se dividen, como las neuronas) y en la producción de patologías neuronales (Miquel, 1991; Toledano, 1993). Diferentes estudios han mostrado la existencia de alteraciones en el DNA mitocondrial y la mayor producción de radicales libres en las enfermedades neurodegenerativas (Coyle y Puttfarcken, 1993; Frolich y Riederer, 1995; Gotz, Kunig, Riederer y Youdim, 1994). También se está prestando interés como factores relacionados con el origen de la DTA a los "factores de apoptosis y de necrosis" neuronal (Gordon, 1995; Raff, Barres, Buine, Coles, Ishizaki y Jacobson, 1993), así como al papel dañino del calcio (Mattson, 1992). Y como elementos que podrían contrarrestar los efectos de estas sustancias y proteger al cerebro de las personas con DTA estarían los factores de crecimiento, cuya acción y concentración se debería potenciar (Lauder, 1993; Liberski, 1994; Silver, 1994; Thoenen, 1995; Toledano, 1994).

2.5.3. Otras teorías.

Se han propuesto también como posibles causas de la DTA los traumatismos craneoencefálicos, debido a los datos existentes sobre la "demencia pugilística", y las reacciones autoinmunitarias, por la existencia en algunas placas seniles de proteínas externas al sistema nervioso central (Toledano, 1988).

2.6. EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

El tema del proceso del diagnóstico clínico de la demencia de tipo Alzheimer lo trataremos con más detenimiento más adelante. En este apartado queremos hacer mención a los cuatro aspectos más importantes con que se

han encontrado los clínicos a la hora de valorar a los pacientes y las soluciones e investigaciones que estas preocupaciones han suscitado.

2.6.1. Aprendiendo a diferenciar la demencia de la depresión.

Los estudios retrospectivos que se realizaron en los años 70 mostraron que había una proporción del 30 al 50 por 100 de error en la decisión clínica de si un paciente tenía o no demencia (Katzman, 1996). Un ejemplo de esta imprecisión la encontramos en una institución con gran prestigio internacional como es el Maudsley Hospital de Londres, el mayor hospital psiquiátrico de Gran Bretaña, en donde se encontró que el diagnóstico de la forma presenil de la enfermedad de Alzheimer tenía un error del 30 por 100, la mayoría de los pacientes que fueron mal diagnosticados tenían una depresión (Ron, Toone, Garralda y Lishman, 1979).

La confusión del diagnóstico de depresión como demencia lo describió por primera vez Kiloh en 1961 como "pseudodemencia". Durante los años 70 la diferenciación del síndrome de demencia se basaba en los estudios sobre depresión mayor que estaban llevando a cabo un número de psiquiatras (Folstein y McHugh, 1978; Wells, 1979), y en 1980, la Asociación Americana de Psiquiatras, en la tercera edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-III), estableció unos criterios operacionales para distinguir a estos dos trastornos. Estos criterios limitaban el diagnóstico de la demencia a las personas que estaban alerta y despiertas y que habían experimentado un declive de las capacidades funcionales secundarias al deterioro cognitivo, con evidencia de la afectación de este deterioro cognitivo en al menos tres áreas de la cognición. Esta definición tan poderosa también permitió distinguir a la demencia de los síndromes amnésicos y del delirium y permitió conseguir a los clínicos una precisión en el diagnóstico del síndrome de la demencia del 95 por 100 (Larson, Reifler, Sumi, Canfield y Chinn, 1985).

2.6.2. El desarrollo de los exámenes sobre el estado mental y de medidas funcionales de la severidad de la demencia.

El uso de instrumentos que valoren el estado mental y funcional de los pacientes puede ser una buena aproximación inicial para medir el deterioro cognitivo y la capacidad para realizar las actividades cotidianas de las personas con demencia. Otra de las importantes aportaciones que hicieron Blessed, Tomlison y Roth en su estudio de 1968 fue la validación de escales formales para examinar el estado cognitivo y la capacidad funcional. El test Información-Memoria-Concentración ("Information-Memory-Concentration", IMC) que emplearon en esta investigación para comparar los resultados con los datos de la autopsia, es un test que se emplea como examen del estado mental y de hecho se incluye una versión breve del mismo en la batería del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), que comentaremos en el capítulo 2 de esta Tesis Doctoral. Años más tarde Folstein y colaboradores (1975) desarrollaron el Mini Examen del Estado Mental ("Mini-Mental State Examination", MMSE)(validado en España en 1979 por Lobo, Ezquerra, Gómez, Sala y Seva, como el Mini Examen Cognoscitivo; y por Tolosa, Alom y Forcadell en 1987) y tuvo un eco mayor que el IMC por evaluar un rango más amplio de funciones. Estos tests y otras muchas variaciones de medición del estado mental que han ido apareciendo, son relativamente fáciles de aplicar, tanto en el campo clínico como en los estudios epidemiológicos, sin embargo hay que tener en cuenta que los resultados que se obtienen en ellos pueden estar influidos por el nivel educativo y cultural de los individuos que respondan a ellos (Katzman, 1996).

También son universales los cuestionarios que miden el deterioro cuantitativo de los pacientes en la realización de las denominadas actividades de la vida diaria, como son la capacidad para manejar dinero o el comprar de forma independiente. Cuando el grado de la demencia es severo estos instrumentos estiman la capacidad para realizar actividades cotidianas más básicas como el vestirse, asearse o comer sin ayuda. Estas actividades se incluían ya en la puntuación de demencia que valoraban en el estudio de Blessed y colaboradores (1968). Pero hoy en día también son muy populares otras formas alternativas de estos tests como las escalas de Lawton y Brody

(1969), el índice de Katz (1963) o el de Pfeffer (1981). Todos estos cuestionarios funcionales dependen en ocasiones de la fiabilidad de la información que proporcionen los familiares del enfermo, pero cuando se emplean junto con un test del estado mental se convierten en indicadores excelentes de la presencia de una posible demencia y son especialmente útiles en los estudios epidemiológicos (Katzman, 1996).

2.6.3. Los criterios diagnósticos de la demencia de tipo Alzheimer.

La complejidad de la demencia de tipo Alzheimer, la necesidad de tener unos criterios que pudieran ser utilizados por todos los investigadores interesados en la enfermedad y el éxito que supuso la aparición de los criterios DSM-III para el diagnóstico de la demencia, llevaron a diferentes grupos a proponer unos criterios más específicos de la demencia de tipo Alzheimer. Cabe destacar los esfuerzos realizados por el grupo de trabajo promovido por el *National Institute of Aging y el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS-ADRDA)(McKhan, Drachman, Folstein, Katzman, Proce y Standlan, 1984), los propuestos en la tercera y cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (APA, 1990, 1994) y por la Organización Mundial de la Salud (ICE-10)(1992). En las tablas 2 y 3 aparecen los criterios diagnósticos que se emplean con más frecuencia.

El empleo de estos criterios permite alcanzar una precisión del 85 al 95 por 100 en el diagnóstico de "probable Alzheimer" (Katzman, 1996). Este grado

TABLA 2. Criterios diagnósticos DSM-IV para la demencia de tipo Alzheimer.

A. El desarrollo de múltiples déficit cognitivos manifestados a la vez por:
1) Alteración de la memoria (capacidad alterada en aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).
2) Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
a) Afasia (alteración del lenguaje)
b) Apraxia (alteración de la capacidad de realizar actividades motoras a pesar de tener una función motora intacta)
c) Agnosia (fallo en el reconocimiento o la identificación de objetos a pesar de tener una función sensorial intacta).
d) Alteración en la función ejecutiva (pe., planificar, organizar, secuenciar, abstraer).

B. Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 causan una alteración significativa en el funcionamiento social o laboral, y representan una disminución significativa respecto al nivel previo de funcionamiento.

C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y una disminución cognitiva continuada.

D. Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes:
1) Otros trastornos del sistema nervioso central que causan déficit progresivos en la memoria y la cognición (pe., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia a presión normal, tumor cerebral).
2) Alteraciones sistémicas que causan demencia (pe., hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, de ácido fólico, de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
3) Alteraciones inducidas por substancias.

E. Los déficit no acontecen exclusivamente durante el curso de un delirium.

F. La alteración no se explica por otra alteración del eje (pe., alteración depresiva mayor, esquizofrenia).

TABLA 3. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

I. Los criterios clínicos para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable incluyen:
1) Demencia establecida por un examen clínico, documentada por el Mini-Mental State Examination, la escala de demencia de Blessed o algunas pruebas similares y confirmada a través de baterías neuropsicológicas.
2) Déficit en dos o más áreas cognitivas.
3) Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
4) Ausencia de trastornos de la conciencia.
5) Inicio entre los 40 y los 90 años, más a menudo después de los 65 años.
6) Ausencia de trastornos sistémicos u otras enfermedades del cerebro que pudieran por ellos mismos explicar los déficit progresivos de la memoria y la cognición.

II. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable se sustenta por:
1) Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas, tales como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia) y la percepción (agnosia).
2) Dificultades para desarrollar las actividades de la vida diaria y patrones del comportamiento alterados.
3) Antecedentes familiares de trastornos similares, en particular si están confirmados neuropatológicamente.
4) Resultados de laboratorio:
- Punción lumbar normal.
- Electroencefalograma normal o con cambios inespecíficos, como un incremento de las ondas lentas.
- Evidencia de atrofia cerebral en la tomografía computerizada y su progresión documentada por estudios seriados.

III. Tras la exclusión de otras causas de demencia, algunas características clínicas coherentes con el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer probable incluyen:
1) Curso progresivo de la enfermedad.
2) Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, catastrofismo verbal, descontrol emocional, agitación psicomotora, trastornos sexuales y pérdida de peso.
3) Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente los de mayor gravedad; incluyen signos motores tales como hipertonía, mioclonías y trastornos de la marcha.
4) Convulsiones epilépticas en estadios avanzados de la enfermedad.
5) Tomografía computerizada normal para la edad.

IV. Características que hacen incierto o improbable el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable:
1) Inicio repentino.
2) Signos neurológicos focales en un curso no avanzado tales como hemiparesia, alteraciones en la sensibilidad, déficit en el campo visual o incoordinación.
3) Ataques epilépticos, accidentes cerebrovasculares o alteraciones de la marcha al inicio de la enfermedad.

V. Los criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:
1) Demencia en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos que puedan ser causa de demencia, con variaciones en el inicio, presentación o curso clínico.
2) Presencia de una enfermedad sistémica o cerebral que puede provocar demencia aunque no se considere como la causa de la misma.
3) En investigación puede usarse cuando se identifique un déficit cognitivo severo gradualmente progresivo en ausencia de otra causa identificable.

VI. Los criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva son:
1) Cumplir los criterios de enfermedad de Alzheimer probable.
2) Evidencias histopatológicas obtenidas de biopsia o autopsia.

VII. Se puede realizar una clasificación de la enfermedad de Alzheimer para propósitos de investigación por características específicas que determinan subtipos tales como:
1) Antecedentes familiares.
2) Inicio antes de los 65 años.
3) Trisomía 21.
4) Coexistencia de otras alteraciones relevantes como la enfermedad de Parkinson.

de precisión se consigue por la adopción de una evaluación clínica completa que requiere una historia médica cuidadosa, el examen del estado mental y una valoración neurológica, neuropsicológica y neuropsiquiátrica. Además, se realizan análisis de sangre para descartar trastornos metabólicos poco frecuentes pero que pueden producir deterioro cognitivo, y se añade una técnica de neuroimagen (generalmente la tomografía axial computerizada, en adelante, TAC) para excluir otras demencias raras secundarias a hidrocefalia, tumores o infartos cerebrales que hicieran pensar en un origen cerebrovascular. Sin embargo, para conseguir este grado de precisión no se

necesita realizar procedimientos más complicados como biopsias o emplear la tomografía por emisión de fotones (en adelante, TEP)(Katzman, 1996).

Todos estos aspectos se recogen con mayor detalle en el apartado cinco sobre el proceso diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer.

2.6.4. Un problema pendiente: la diferenciación entre la demencia de tipo Alzheimer y la demencia cerebrovascular.

La nosología de demencia se complica por la aparición de una demencia progresiva en individuos que sufren accidentes cerebrovasculares, una relación que ya se reconoció durante el siglo pasado. Dado que tanto la demencia como las enfermedades cerebrovasculares son trastornos dependientes de la edad, es muy frecuente que se den juntos en las personas mayores.

Históricamente se creó una gran confusión por la asunción de algunos investigadores de que la demencia progresiva en el envejecimiento tenía una causa única y que ellos no podían decidir entre estas dos patologías (Katzman, 1996). El diagnóstico de demencia vascular se puso de moda en los años 40 y 50 cuando el Dr. Walter Alvarez, un médico muy respetado de la Clínica Mayo, ignorando toda la literatura neuropatológica, especuló sobre que la mayoría de los casos en los que aparecían síntomas cognitivos progresivos en personas mayores se debían a múltiples y pequeños infartos (Katzman, 1996).

El estudio prospectivo clínico y patológico de Blessed, Tomlison y Roth (1968) y los datos que publicaron dos años después (Tomlison, Blessed y Roth, 1970) sirvieron para comenzar a modificar las ideas anteriores. Estos autores describieron con detalle los cambios neuropatológicos que se observaron en el cerebro de 17 pacientes que se sospechaban sufrían de demencia vascular. En todos los casos aparecieron múltiples infartos cerebrales con un volumen total *mayor de 50 ml y en la mayoría de los casos en volumen de cerebro con infarto* era superior a 100 ml. Dedujeron, por tanto, que era precisamente la existencia de tejido cerebral infartado, y no la presencia de placas en los vasos sanguíneos, lo que causaba la demencia, y este concepto de demencia vascular tuvo una buena y amplia acogida (Katzman, 1996).

Sin embargo, no es frecuente encontrar hoy cerebros con múltiples

infartos como los que describieron Tomlison y sus compañeros. El desarrollo de fármacos para controlar la hipertensión ha hecho que se redujeran considerablemente el número de infartos cerebrales. Tatemichi y colaboradores (1993) han mostrado que hay pacientes que tienen un único infarto importante que desarrollan demencia sin la aparición de otros múltiples infartos pequeños. Este problema se ha complicado más por el predominio de manchas hiperintensas en las imágenes T2 de la resonancia magnética nuclear que se han interpretado como indicadores de enfermedad isquémica pero que también aparecen en los cerebros de personas mayores y en pacientes con demencia de tipo Alzheimer (Katzman, 1996).

Otra dificultad diagnóstica la constituye la angiopatía amiloidea de la DTA, ya que cuando es severa puede producir infartos cerebrales, particularmente en los pacientes que son hipertensos (Olichney, Hansen, Hofstetter, Grundman, Katzman y Thal, 1995). Por todo ello es importante estudiar y comprender mejor la patogenia de la demencia vascular. Hoy en día se siguen cometiendo errores diagnósticos, de hecho la puntuación de isquemia de la escala de Hachinski (1975) o la modificación que realizaron posteriormente Rosen, Terry, Fuld, Katzman y Peck (1980) permiten solamente un 50 por 100 de precisión en el diagnóstico de demencia vascular cuando se comparan con los datos anatomopatológicos (Katzman, 1996). Esto ha traído consigo intentos recientes de desarrollar criterios mejores para el diagnóstico de demencia vascular que están siendo hoy en día evaluados (Chui, Teng, Henderson y Moy, 1985; Chui, Victoroff, Margolin, Jagust, Shankle, y Katzman, 1992; Erkinjuntti, 1987; Roman, Tatemichi, Erkinjuntti, et *al.*, 1993).

2.7. LA EPIDEMIOLOGÍA Y LOS FACTORES DE RIESGO DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER: LAS REPERCUSIONES ECONÓMICAS Y SOCIALES.

Como ya hemos mencionado en otro lugar (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997), los datos estadísticos que ofrecen los estudios epidemiológicos sobre envejecimiento y demencias presentan un panorama inquietante. El bajo índice de natalidad, la mejora en las condiciones sanitarias y sociales y, por tanto, el aumento de la esperanza de vida, han hecho que la población mundial esté envejeciendo progresivamente y que el número de

personas mayores de 65 años (sobre todo las de 85 años y más) sea cada vez mayor, precisamente aquellas que son más vulnerables a padecer una demencia. Se estima que para el año 2.025 la población mundial será de unos 8.200 millones de habitantes, de los cuales el 20 por 100 corresponderán a Europa (Bergener y Reisberg, 1989) y el 9,2 por 100 de ellos tendrá más de 65 años (Jorm, 1990). En España no somos ajenos a esta tendencia, según los datos publicados, nuestro país ocupa el decimoquinto lugar en el escalafón de países "envejecidos", siendo el porcentaje de los individuos mayores de 60 años el 19 por 100 del total de la población (Fernández, 1991). Si se tiene en cuenta que la prevalencia de las demencias degenerativas primarias y las vasculares, que constituyen el 80 por 100 de todas las demencias, se duplica cada 4 ó 5 años a partir de los 65 años, podemos decir que nos encontramos con un fenómeno calificado de "epidemia de demencia" (Llinás, 1996).

No podemos olvidar el coste económico que supone el mantenimiento de estos pacientes. La mayoría de los estudios que se han realizando estimando el presupuesto medio que supone el cuidado de estas personas se han hecho en Estados Unidos y Canadá. Por ejemplo, los datos que ofrecen sobre el coste medio que suponen los pacientes con demencia de tipo Alzheimer se sitúa en un rango entre unos 20 y 80 billones de dólares anuales (Evans, 1996). En España, algunos autores han calculado que este gasto medio por paciente se sitúa en torno a las 800.000 pesetas anuales (Salom, Pérez, Climent, Guerola y Moreno, 1995). Otros investigadores califican incluso la demencia de amenaza para el futuro, ya que podría llegar a ser la factura sanitaria más elevada en el próximo cuarto de siglo, debido sobre todo, a los costes de la institucionalización crónica de estas personas (Bermejo, Rivera, Trincado, Olazarán y Morales, 1998).

No cabe duda entonces de la problemática científica, clínica, política y social que representa hoy en día, y que va a suponer en los años venideros, el tema de las demencias y en particular la demencia de tipo Alzheimer, la más frecuente de ellas. Se hace necesario conocer con exactitud el número de personas que padecen (y padecerán en un futuro muy próximo) algún tipo de enfermedad neurodegenerativa, sus características y peculiaridades. La sociedad tiene que dar una respuesta a esta demanda tan urgente, para ello es

necesario organizar los recursos disponibles y estar alerta a las necesidades que tienen estas personas con demencia y sus familiares.

En este contexto los estudios epidemiológicos que nos digan el número de personas que en la actualidad padecen demencia de tipo Alzheimer, nos informen de los casos nuevos que aparecen cada año, nos señalen los factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de sufrir esta enfermedad o incluso de los posibles factores protectores y nos comenten el grado de mortalidad o de peligro a que están expuestos estas personas, son imprescindibles y constituyen hoy una de las líneas de investigación que más publicaciones ofrecen. Trataremos con más detenimiento todos estos temas en un apartado posterior.

2.8. LOS ESTUDIOS GENÉTICOS.

Uno de los aspectos críticos ya mencionados de la etiología de la demencia de tipo Alzheimer es el papel que cumplen los genes y las mutaciones genéticas específicas en la predisposición del individuo a padecer la enfermedad. A mediados de los años 20 se informó de los primeros casos de familias que padecían la DTA, pero los estudios más completos comenzaron décadas después (Jarvik, 1978). En 1952, Sjögren, Sjögren y Lingren informaron de un incremento importante de riesgo de manifestar la enfermedad en los padres de 36 pacientes con demencia de aparición temprana. Larsson y colaboradores (1963) realizaron un estudio en Suecia de demencia senil y encontraron un triple aumento en padres y hermanos. Numerosos estudios de casos y controles han confirmado con posterioridad un riesgo triple de desarrollar DTA si se tiene un familiar de primer grado con demencia. Por ejemplo, el consorcio EURODEM encontró un riesgo relativo de 3,5 veces en los individuos con un familiar de primer grado con demencia; este riesgo disminuía si aumentaba la edad de aparición de la enfermedad; y aumentaba el riesgo cuando había más de un familiar directo con demencia. Es interesante el estudio que realizó Kallman (1956) con 108 pares de gemelos; encontró que sólo el 8.0 por 100 de los gemelos dizigóticos eran concordantes pero el 42.5 por 100 de los gemelos monozigóticos eran concordantes. Estas investigaciones trazaron una línea divisoria entre un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta y una herencia poligénica (Katzman, 1996).

Uno de los logros científicos más importantes que se consiguió en relación con la DTA fue la identificación de genes que estaban asociados con los casos familiares de esta enfermedad. El primer gen específico que se relacionó con la DTA familiar fue el gen de la proteína precursora del amiloide (gen APP21m) en el brazo largo del cromosoma 21 (21q11-21.1). Su mutación es característica de una DTA familiar de aparición precoz. Presenta una baja frecuencia en la población (<1 por 100)(Goate, Hardy, Owen, et al, 1990; Hardy, 1997; St. George-Hyslop, Tanzi, Polinsky, et al., 1987). Se han identificado alrededor de nueve mutaciones distintas en diferentes familias de origen sueco, flamenco, holandés, americano, inglés y japonés. Las mutaciones del gen PPA determinan una DTA autosómica dominante de penetrancia completa (Cacabelos, 1997; Hardy, 1997). Los estudios neuropatológicos que mostraron características similares en los pacientes con síndromes de Down mayores de 30 años y los pacientes con DTA también hicieron que los investigadores se centraran en este cromosoma 21. Simultáneamente a la clonación del gen de la PPA se detectó un ligamiento genético en el brazo largo no específico del síndrome de Down. Sin embargo, no se constató un ligamiento entre los casos de DTA de aparición tardía y los marcadores de este cromosoma, y sólo se observó un ligamiento de este tipo en una parte de las familias con DTA de inicio precoz, por lo que se planteó la hipótesis de una heterogeneidad genética en la DTA (Baiget, 1996).

El hecho de que la DTA también apareciera en familias con aparición temprana llevó a buscar otras localizaciones en el genoma. De este modo se encontró evidencia de ligamiento entre marcadores del cromosoma 14 (q24-qter) y la DTA (Schellenger, Bird, Wijsman, 1992; Sherrington, Rogaer, Liang, et al, 1995). Los genes HspA2 y c-Fos localizados en esta región (q24-qter) del cromosoma 14 se han propuesto como candidatos para casos de familias que presentan las características clínicas y neuropatológicas similares a las que hemos descrito con alteración de la PPA, pero cuya edad de inicio es muy anterior; aunque los datos actuales no son concluyentes (Baiget, 1996). Más recientemente se ha clonado también en el cromosoma 14 (14q24.3) el gen 182s/PSI, el gen de la presenilina-1 (PS1). La PS1 es una proteína de membrana de localización ubicua y aunque no se conoce exactamente la función de esta proteína sí parece que su mutación está relacionada con una

alteración conformacional de efecto tóxico (Cacabelos, 1997). Este gen se manifiesta con una alta frecuencia en casos de DTA de aparición precoz y también en casos de aparición tardía (Wragg, Hutton y Talbot, 1996). Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes de este gen (Rogaev, Luvik, Vaula, et al., 1993; Schellenberg, Bird, Wijsman, et al., 1992; St. George-Hyslop, Haines, Rogaev, et al., 1992). Este gen presenta dos alelos; el genotipo que parece asociado a la DTA es el PS1-1/1, mientras que los otros genotipos no parecen suponer un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad (Beyer, Lao y Cacabelos, 1996; Wragg, Hutton y Talbot, 1996).

Uno de los más importantes hallazgos que se han producido recientemente ha sido el ligamiento genético con la DTA de la apolipoproteína E (APO-E) en el cromosoma 19 (Pericak-Vance, Bebout, Gaskell, et al, 1991). La APO-E es una proteína constituyente de las lipoproteínas de muy baja densidad y de los quilolicrones. Su función principal es el transporte de lípidos, especialmente del colesterol, desde los lugares de síntesis o de absorción hasta los lugares de utilización o excreción (Frank, 1997). Es una substancia que se sintetiza en diversos órganos del cuerpo humano como el hígado, el bazo, los pulmones, las glándulas suprarrenales, los ovarios, los músculos y el cerebro; en este último centro se sintetiza en los astrocitos y se ha relacionado esta proteína con la redistribución del colesterol en los axones, la biosintesis de membranas y la mielinogénesis en las células de Schwann (Martínez-Lage y Martínez Lage, 1994). En 1981 se diferenció bioquímicamente la naturaleza polimórfica de esta proteína. Se han distinguido cinco isorformas aunque en realidad son tres las que aparecen normalmente en la población y son la expresión de cada uno de los tres alelos que existen en el locus del gen: APO-E ε2, APO-E ε3, APO-E ε4 (Martínez Lage, 1996). Se estima que su frecuencia es del 78 por 100 para ε3, el 15 por 100 para ε4 y el 7 por 100 para ε2 (Roses, 1996). Dentro de los seis genotipos posibles, el más frecuente en la población es el genotipo APO-E 3,3, con un 60 por 100 de las personas de raza caucásica (Frank, 1997).

Aunque su estudio comenzó en el año 1973 por su relación con la enfermedad arterioesclerótica de inicio precoz (Martínez-Lage y Martínez Lage, 1994), no fue hasta 1991 cuando los investigadores interesados por la demencia de tipo Alzheimer se fijaron en ella. Buscando en el líquido

cefalorraquídeo de los pacientes con DTA proteínas que estuvieran asociadas a la β-amiloide, Strittmatter y Roses (citado por Travis, 1993) observaron cómo esta proteína era la que mayor afinidad mostraba. Además, Wisnieski y Frangione (1992) mostraron que los antisueros anti-ApoE teñían las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y los vasos con amiloide. Strittmatter y colaboradores (1993) advirtieron que el alelo ε4 (112Cis/Arg) del gen APOE estaba notablemente aumentado en los sujetos con DTA familiar de aparición tardía en comparación con el grupo control emparejado por edad y sexo. Saunders y colegas (1993) llevaron a cabo una autopsia a una serie de 176 pacientes con DTA y demostraron que la frecuencia de este alelo era significativamente alta en comparación con otras series de sujetos sin DTA. Este mismo grupo de científicos ha calculado que el riesgo asociado que confiere el alelo 4 de padecer DTA a partir de los 65 años es 6,6 veces mayor en comparación con los que no lo portan (Corder, Saunders, Strittmatter, et al., 1995). Roses y colegas (1994, 1995) hicieron a continuación tres estudios analizando series prospectivas, series de gemelos con DTA y series de DTA de aparición precoz en los que existía bien la mutación del gen de la proteína precursora del β-amiloide o bien un ligamiento al cromosoma 14. Los resultados que obtuvieron permiten considerar que el alelo ε4 constituye un factor de susceptibilidad para las formas de DTA esporádicas y familiares de inicio tardío y además la proporción de sujetos que padecen esta enfermedad aumenta con el número de alelos APOE4 del 20 por 100 (ε2/4) al 47 por 100(ε3/4) y al 91 por 100 (ε4/4). Por el contrario, el alelo ε2 se le ha considerado como un factor protector de la enfermedad, ya que reduce el riesgo y retrasa la edad de inicio de la DTA (Corder, Saunders, Risch, et al., 1994).

El descubrimiento de la susceptibilidad del genotipo APO-E supuso una pequeña revolución en los laboratorios que estudiaban el origen de la DTA. Ello motivó la proliferaron de estudios sobre la importancia del genotipo APO-E en la patogenia y en la manifestación clínica de la DTA, los cuales están poniendo de manifiesto que (Frank, 1997):

- La posesión de uno o dos alelos ε4 puede favorecer la aparición temprana de la enfermedad (Roses, 1995);

- El genotipo APO-E no se correlaciona con la duración de la DTA (Corder, Saunders, Strittmatter, et al., 1995;
- Existe una relación importante entre el genotipo APO-E y el depósito cerebral de amiloide (Roses, 1996);
- No hay pruebas concluyentes que muestren una correspondencia entre los diferentes genotipos y el grado de severidad o la progresión de la enfermedad (Frank, Bullido, Santana, et al, 1995; Santana, Frank, Barreiro et al, 1996);
- Las personas que presentan trastornos de memoria relacionados con la edad y que poseen uno o dos alelos ε4 podrían presentar una mayor probabilidad de padecer DTA que aquellas personas que no son portadoras de este alelo (Blesa, Adroer, Santacruz, et al., 1996);
- El genotipo APO-E4 muestra una correlación muy alta con la reducción del metabolismo cerebral estudiado mediante la tomografía por emisión de positrones (TEP) en familiares sanos de enfermos con DTA (Reiman, Caselli, Yun, et al., 1996);
- Parece existir una relación también entre el genotipo APO-E 4,4 y la afectación de las estructuras mediales del lóbulo temporal reflejada en las imágenes obtenidas mediante la tomografía computerizada de emisión de fotones simples (en adelante, SPECT) y la resonancia magnética (en adelante, RM) (Lehtovirta, Soinien, Laasko, et al., 1996).

A pesar de la abundancia de investigaciones existentes que relacionan el genotipo APO-E 4,4 con la DTA pudiera hacer pensar que el portar este alelo es equivalente a padecer irremediablemente la enfermedad, esto no es cierto, ya que existen casos de personas mayores portadoras de este genotipo que no padecen esta demencia (Corder, Saunders, Strittmatter, et al., 1995; Martínez Lage, 1996). Por tanto, puede haber otros factores que modulen el riesgo que supone el poseer el alelo ε4 y el desarrollo de la DTA (Frank, 1997); se están investigando otros loci de susceptibilidad adicional como los genes de la α 1-antiquimiotripsina y los loci de las lipoproteínas de densidad muy baja (Roses, 1996). En esta línea, podemos mencionar dos trabajos muy recientes que señalan nuevos polimorfismos en el gen de la APO-E, denominado Th1/E47cs (Lambert, Pasquier, Cottel, et al., 1998) y el –491A/T (Bullido, Artiga, Recuero, et al., 1998).

El genotipo APO-E se ha propuesto (como veremos más adelante) como un posible marcador biológico de la DTA. Los estudios que se han realizado para analizar su sensibilidad y especificidad en relación con la presencia de este genotipo en otras enfermedades del sistema nervioso central han obtenido resultados dispares. Precisamente, los expertos presentes en las Reuniones Internacionales de Consenso que se han promovido para valorar el papel preciso que tiene este genotipo en el riesgo y desarrollo de la DTA, aconsejan ser cautos y prudentes a la hora de utilizar este examen en el diagnóstico de los pacientes (Eastwood, Amaducci, Brayne, et al., 1996; Farrer, Brin, Elsas, et al., 1995; Relkin, 1996).

En un grupo de familias con aparición de la DTA entre los 50 y 65 años, conocidas como las familias alemanas del Volga, se observó un patrón de herencia autosómico dominante pero no había un ligamiento genético con los genes descritos hasta ese momento en los cromosomas 21, 14 y 19. En agosto de 1995 se identificó un locus en el cromosoma 1q31-42. El gen candidato para este locus en el cromosoma 1 se ha denominado STM2 (Levy-Lahad, Wasco, Poorkaj, et al, 1995; Levy-Lahad, Wijsman, Nemens, et al., 1995). Este gen codifica una proteína análoga a la codificada por el gen S182 del cromosoma 14, lo que indica que son miembros de una familia de genes, con funciones relacionadas, que se han denominado presenilinas (Baiget, 1996).

Las afectaciones genéticas que hemos comentado hasta ahora no dan cuenta de todos los factores de riesgo genético en la DTA de aparición tardía. Con el objetivo de identificar nuevos genes relacionados con este tipo de enfermedad, Pericak-Vance, Bass, Yamaoka, et al. (1997) han llevado a cabo un estudio completo de chequeo de genomas (con 280 marcadores) en una serie de familias múltiples afectadas por DTA de aparición tardía (con 60 años o más). Los datos que han obtenido parecen mostrar que en el cromosoma 12 existe un nuevo gen de susceptibilidad para la DTA, pero todavía son necesarios más estudios para averiguar la localización exacta de este gen y para seguir otras áreas que parecen interesantes en los cromosomas 4, 6 y 20.

En la tabla 4 aparece un resumen de la susceptibilidad genética para padecer la enfermedad de Alzheimer (modificado de Breitner y Welsh, 1995; Cordee, Saunders, Strittmatter, Schemechel, Gaskell, Small, Roses, Haines y

Pericak-Vance, 1993; Pericak-Vance y Haines, 1995; Toledano y Toledano-Díaz, 1997).

TABLA 4. *Susceptibilidad genética para padecer la demencia de tipo Alzheimer*

Cromosoma	Gen	TipoDTA	% casos DTA	Dominancia
1	Presenilina II	Familiar	< 1	Dominante
14	Presenilina	Familiar	< 5	Dominante
19	APOE	Familiar/ esporádica	40-50	Aumenta el riesgo
21	PPA	Familiar	< 1	Dominante
Mitocondrial	Citox	Familiar	< 1	Dominante
Mitocondrial	NADH	Familiar	< 1	Dominante
?	?	Esporádica/ familiar	50-60	Aumenta el riesgo/ recesivo

Como conclusión de este apartado nos parece interesante apuntar las importantes implicaciones que tiene el haber identificado una o más anomalías genéticas asociadas con el fenotipo de la demencia de tipo Alzheimer (George-Hyslop, 1994):

1) La identificación de alguno o de todos lo defectos genéticos que causan la enfermedad proporciona una base racional para realizar una subclasificación nosológica de la misma.

2) La determinación de cualquier alteración genética proporciona un punto de partida para intentar investigar la patogenia bioquímica del fenotipo de la enfermedad mediante diversos métodos moleculares y celulares, entre los que se incluye la construcción de modelos de animales transgénicos.

3) El conocimiento de las bases bioquímicas en un subtipo de la DTA puede proporcionar pistas, que no se podrían conseguir de otra forma, de la etiología de la enfermedad en los demás casos en los que no hay una alteración genética. Esto es muy importante en el caso de la DTA, quizás el mayor objetivo, debido a que la gran mayoría de los casos no muestran una heredabilidad obvia.

4) La comprensión de la patología bioquímica del fenotipo de la enfermedad será también importante para diseñar herramientas terapéuticas racionales (paliativas o curativas).

5) Este conocimiento se puede aplicar directamente al campo clínico para realizar el diagnóstico presintomático y prenatal de los casos en los que haya una modificación en ese gen de la enfermedad.

2.9. LA BÚSQUEDA DE OTROS MARCADORES DIAGNÓSTICOS: LAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN, LA RESPUESTA PUPILAR A LA TROPICAMIDA Y LA EVIDENCIA NEUROPSICOLÓGICA.

La determinación clínica de la DTA es hoy por hoy un diagnóstico de exclusión. Para poder establecer esta enfermedad el clínico descarta todas las otras posibles causas de demencia, tanto tratables (o reversibles) como no tratables (o irreversibles). Y esto es así porque a pesar de los importantes avances científicos que se han logrado en los últimos años, no contamos con un marcador diagnóstico válido de la DTA, salvo el examen anatomopatológico del cerebro post mortem. El hecho de que tengamos en la actualidad dos tratamientos farmacológicos (y los que seguro irán apareciendo en el mercado en los próximos años) relativamente eficaces en las fases iniciales de la enfermedad para retrasar o paliar en cierta medida el deterioro cognitivo de estos pacientes, hace que sea cada vez más necesario contar con ese marcador diagnóstico que permita detectar la enfermedad en sus primeras fases. Como señala Pascual Millán (1997) un marcador ideal debe tener una sensibilidad y una especificidad alta, para que sea capaz no sólo de detectar la enfermedad en los estados iniciales sino también para que se pueda diferenciar de otras posibles ausas de demencia. De esta forma habría una reducción en los errores diagnósticos y una mayor precisión en los estudios epidemiológicos,

genéticos y de eficacia terapéutica.

Se han propuesto diferentes tipos de marcadores diagnósticos: genéticos, biológicos, clínicos, neurorradiológicos, neurofisiológicos, etc. A pesar de todo el esfuerzo que se ha hecho para lograr un instrumento fiable, ningún marcador biológico se ha mostrado útil por sí solo para hacer el diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer. Los más prometedores son (Touchon, 1997):

- El nivel de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo: está elevado en la fase inicial de la DTA (Van de Meere, Mercken, Van Mechelen, et al., 1993) y es significativamente más alto que el que aparece en sujetos no dementes y en sujetos con demencia de tipo no Alzheimer (Tato, Frank y Hernanz, 1995). Pero la especificidad de los ensayos actuales es lenta y queda por ver si será un test fiable.

- Los niveles de melanotransferina (P97) en suero: aparecen más altos en pacientes con DTA que en controles normales; se cree que esta substancia está implicada en el transporte de hierro al interior de las células y además su medida correlaciona con la progresión de la enfermedad.

- El genotipo APO-E4: está asociado con un aumento del riesgo de padecer DTA en una edad temprana (Roses, Strittmatter, Pericak-Vance, et al., 1994), pero no en todos los casos se puede considerar con un buen test predictor.

En los apartados anteriores hemos hablado de estas señales biológicas de la DTA. A continuación nos vamos a centrar en otras orientaciones que se han propuesto más recientemente: las imágenes cerebrales, la respuesta pupilar a la tropicamida y la evidencia neuropsicológica.

2.9.1. Las técnicas de neuroimagen.

La aparición de las técnicas de neuroimagen supuso una revolución en el campo de las neurociencias, afectando especialmente a la neurología, la

psiquiatría, la neurocirugía y la neuropsicología. El manejo de los pacientes aquejados de alguna dolencia relacionada con el sistema nervioso central cambió de forma decisiva. En el campo de las demencias estas pruebas han supuesto un avance importante en la detección de posibles lesiones estructurales, metabólicas, etc., que señalen a determinadas enfermedades neurodegenerativas distintas a la demencia de tipo Alzheimer, de tal modo que la obtención de estas imágenes cerebrales forma parte del protocolo necesario del diagnóstico de esta enfermedad.

Los estudios no invasivos de los cambios en la anatomía de los cerebros de pacientes con DTA comenzaron a mediados de los años 70 después de la introducción de la tomografía axial computerizada. Estos estudios que mostraron una atrofia generalizada fueron seguidos a comienzos de la década de los 80 por los estudios de glucosa con la tomografía por emisión de positrones (TEP) y por las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN). Las modalidades PET y de RMN han dominado este campo, aunque también hay que mencionar la colaboración en la exploración de las demencias de otras técnicas no invasivas como la tomografía axial computerizada, la resonancia magnética funcional, la tomografía de emisión de fotones simple (TEFS), la espectroscopía de resonancia magnética de volúmenes seleccionados, los mapas de frecuencia de la electroencefalografía computerizada y la encefalografía magnética (Budinger, 1996).

2.9.1.1. Técnicas estructurales o anatómicas.

2.9.1.1.1. Tomografía axial computerizada (TAC).

Es una técnica que resulta muy útil al comienzo del proceso diagnóstico de las demencias por su alta sensibilidad y especificidad para detectar lesiones vasculares, tumorales o malformativas (Blesa, 1998).

El primer rasgo que se muestra en la imagen TAC como indicativo de demencia es la atrofia cerebral. Damasio, Eslinger, Damasio, Rizzó, Huang y Demeter (1983) señalaron algunos cambios que se manifiestan en la TAC como índices de atrofia: las dilataciones del tercer ventrículo, de los cuerpos de

los ventrículos laterales y de las astas frontales de los ventrículos laterales, el tamaño incrementado de la cisura de Silvio, de la cisura interhemisférica y de la medida de los surcos corticales. Esta manifestación de la DTA alcanza una sensibilidad diagnóstica del 80 al 90 por 100 y una especificidad del 90 por 100 (Budinger, 1996; Duara, 1994). Se ha considerado que la atrofia del lóbulo temporal podría ser un indicativo eficaz en las fases iniciales de la DTA, con una sensibilidad diagnóstica del 95 por 100 (Jobst, 1994; López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996). Esta atrofia del lóbulo temporal se detecta cuando se toman medidas de las cisuras silvianas, de los lóbulos temporales, del cortex entorrinal, de las formas hipocámpicas y especialmente de las cisternas supraselares y del asta temporal anterior (Budinger, 1996; Espert, Bertolín, Navarro y González, 1995a).

Para obtener una prueba más objetiva de la degeneración cortical se recomienda realizar estudios secuenciales de exámenes por TAC durante el curso de la enfermedad (Junqué, 1994; Junqué y Jurado, 1994; López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996; Touchon, 1997). Además, estos estudios longitudinales pueden facilitar la investigación sobre la progresión anatomopatológica de la DTA (Charletta, Bennet y Wilson, 1993; deLeon, George, Reisberg, et al., 1989; Wippold, Gado, Morris, Duchek y Grant, 1991). Las correlaciones entre las medidas de la atrofia cerebral obtenidas en la TAC y el rendimiento de los pacientes con DTA en los tests neuropsicológicos parece que son más fuertes con respecto a las estructuras del lóbulo temporal, pero sólo permiten explicar un 40 ó 45 por 100 de la varianza de estas medidas (Duara, 1994; López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996).

2.9.1.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN).

Debido a que tanto el estado agonizante como la fijación postmortem pueden alterar el volumen del cerebro, la estimación de la atrofia de los giros y de la dilatación ventricular puede ser más fiable si se realiza una imagen con una técnica como la resonancia magnética (Earnest, Heaton, Wilkinson y Manke, 1979; Jernigan, Press y Hasselink, 1990; Wippold, Gado, Morris, Duchek y Grant, 1991), que permite obtener una imagen con muy buena

resolución de las estructuras cerebrales más afectadas por la demencia. Además las imágenes que se obtienen pueden servir, tanto para estudiar los cambios neuroanatómicos que se producen a lo largo del proceso de la DTA, como para corregir los efectos de volúmenes parciales que ofrecen los datos con la TEP (Budinger, 1996).

Los esfuerzos que se han realizado para encontrar un correlato del diagnóstico de la DTA se han centrado principalmente en la atrofia cortical, la dilatación ventricular y la atrofia selectiva de determinadas estructuras mediales temporales como el hipocampo (Charletta, Bennett y Wilson, 1993; López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996; Royo y Arjonilla, 1997; Sandor, Jolesz, Tieman, Kikinis, Jones y Albert, 1992). Kesslak, Nalcioglu y Cotman (1991) compararon el volumen de la región hipocampal y de la corteza entorrinal (circunvolución parahipocampal) de un grupo de pacientes con DTA con un grupo control in vivo y estudiaron la correlación entre estas medidas y las puntuaciones obtenidas en tests de valoración del deterioro cognitivo. Estos autores encontraron unos índices de reducción del volumen del hipocampo (48,8 por 100), de la circunvolución hipocampal (37,7 por 100) y del estriado (11,1 por 100) que reflejaban una atrofia considerable en los cerebros de los pacientes con DTA leve-moderada en comparación con los sujetos control. Además la atrofia de estas áreas cerebrales presentaba una correlación del 0,89 con las puntuaciones del MMSE. Recientemente, Detoledo-Morrell, Sullivan, Wilson, Bennett y Spencer (1997) compararon la atrofia del lóbulo temporal en 32 sujetos control y en 51 pacientes con DTA sirviéndose de técnicas cuantitativas de RMN. Los resultados que obtuvieron reflejaban la existencia de diferencias significativas entre el volumen del hipocampo del grupo control y de los tres grupos de DTA (establecidos en función del grado de deterioro), pero no entre las medidas de estos grupos con demencia. En relación con el volumen del gyris parahipocampal no encontraron diferencias entre el grupo control y los pacientes con DTA leve, sin embargo sí había diferencias significativas entre estos dos grupos y los pacientes con DTA moderada o severa. También observaron medidas significativamente diferentes entre estos últimos grupos en cuanto al volumen del neocortex temporal, disminuyendo en función de la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, estos resultados indican la presencia de una afectación del hipocampo en las primeras etapas de la DTA y conforme avanza la enfermedad se iría

observando una atrofia progresiva del gyrus parahipocampal y del neocortex temporal.

Se han relacionado estos cambios volumétricos que experimentan las estructuras cerebrales con los déficit cognitivos que presentan los pacientes con DTA. Los estudios que se han llevado a cabo ponen de manifiesto la asociación existente entre el volumen de la formación hipocampal y la capacidad de recuerdo diferido, mientras que el volumen neocortical temporal estaría correlacionado con la actuación en pruebas de lenguaje y de praxias construccionales (Wilson, Sullivan, deToledo-Morrell, Stebbins, Bennett y Morrell, 1996).

Otros estudios se han fijado en los cambios que se producen en la substancia blanca cerebral. Los primeros trabajos que emplearon técnicas estructurales señalaron un descenso en la radiodensidad media de la substancia blanca subcortical o una pérdida de la discriminabilidad entre las substancias blanca y gris. Estos hallazgos llamaron bastante la atención de los científicos, algunos de los cuales propusieron una relación entre las lesiones de la substancia blanca y la DTA (Charletta, Bennett y Wilson, 1993). Sin embargo, los últimos datos que están ofreciendo los investigadores no apoyan las primeras hipótesis que se propusieron y hoy en día no se sabe con exactitud cómo contribuyen estas alteraciones de la substancia blanca al deterioro cognitivo de los pacientes con DTA (Almkvist, Wahlund, Andersson-Lundman, Basun y Bäckman, 1992; Coffey, Wilkinson, Parashos, Soady, Sullivan, Patterson, Figiel, Webb, Spritzer y Djang, 1992; Jernigan, Archibald, Berhow, Sowell, Foster y Hesselink, 1991; Jernigan, Salmon, Butters y Hasselink, 1991; Shah, Doraiswamy, Husain, Figiel, Boyko, McDonald, Ellinwood y Krishnan, 1991).

Es importante destacar las limitaciones que hoy en día presenta esta técnica, ya que sólo permite analizar el volumen de determinadas regiones cerebrales y correlacionarlo con el grado de atrofia, pero no nos permite determinar la existencia de otros posibles cambios neuropatológicos típicos de la DTA. Además, la interpretación fisiopatológica y clínica de las hiperseñales de la RMN es controvertida, ya que estas señales podrían estar

correlacionadas con enfermedades vasculares que hayan sido clínicamente silenciosas como la leucoaraiosis (Kawawura, 1993; Junqué, 1994). Por tanto, aunque estos hallazgos que hemos comentado pueden ser útiles para discriminar a la DTA del envejecimiento normal, no se ha demostrado su fiabilidad para hacer un diagnóstico diferencial con los otros tipos de demencia (Espert, Bertolín, Navarro y González, 1995a).

2.9.1.2. Técnicas funcionales.

2.9.1.2.1. Electroencefalograma (EEG).

En 1932 Hans Berger realizó la primera descripción de anormalidades del EEG asociadas con pacientes con DTA confirmados histológicamente (Fenton, 1986). Desde entonces se sabe que estas alteraciones en los parámetros del EEG son características de la demencia (Coburn, Parks y Pritchard, 1993), pero los análisis cualitativos de estos cambios no son suficientemente precisos o informativos (Touchon, 1997). En los primeros momentos de manifestación de la enfermedad, el EEG es normal (Soininen, Partanen, Paakonen, Koivisto y Riekkinen, 1991) y a medida que progresa la demencia, aparecen grafoelementos lentos, de características inespecíficas, especialmente en las áreas parieto-temporo-occipitales (López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996). Los diferentes estudios que han empleado el EEG cuantitativo también han demostrado una lentificación de la actividad eléctrica cerebral (Almárcegui, 1997). Algunos patrones de cambios del sueño REM, como el aumento en la actividad de las bandas δ y θ en la mayor parte de las regiones cerebrales (Coben, Chi, Snyder y Storandt, 1990; Erkinjuntti, Larsen, Sulkava, Ketonen, Laaksonen y Palo, 1988; Soininen, Partanen, Paakonen, Koivisto y Riekkinen, 1991) y descensos en la actividad α y β en las regiones parieto-temporales posteriores (Martín-Loeches, Gil, Jiménez, et al., 1991; Maurer y Dierks, 1992; Miyauchi, Hagimoto, Ishii, et al., 1994) pueden ser específicas de la DTA y podrían aparecer temprano en el curso de la enfermedad (Touchon, 1997). Este patrón alterado de actividad cerebral que refleja el EEG puede estar relacionado con la alteración del sistema colinérgico característico de la DTA ya que se ha mostrado el papel tan importante que juega este sistema de neurotransmisión en la regulación de la actividad

eléctrica neocortical y en el procesamiento de las funciones corticales (Helkala, Laulumaa, Soikkeli, Partanen, Soininen y Riekkinen, 1991).

No existe un acuerdo sobre qué parámetros del EEG (las bandas de frecuencia, las regiones cerebrales, el uso de valores absolutos o relativos) pueden resultar más útiles para el diagnóstico de la DTA (Almárcegui, 1997; Touchon, 1997). Hay que tener en cuenta también el grado de severidad de la enfermedad, ya que determinadas bandas de frecuencia no manifiestan una alteración hasta las fases más avanzadas de la enfermedad (Coben, Chi, Snyder y Storandt, 1990; Martín-Loeches, Gil, Jiménez, et al., 1991).

Por tanto, parece que el EEG es un examen que aporta pocos datos al diagnóstico precoz de la DTA pero que puede resultar útil como prueba complementaria en el diagnóstico diferencial (López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996).

2.9.1.2.2. Potenciales evocados (PE).

Aunque su importancia ha sido ignorada hasta muy recientemente, se sabe desde hace al menos un cuarto de siglo que los potenciales evocados visuales están alterados en al menos algunas formas de demencia (Coburn, Parks y Pritchard, 1993). Los primeros trabajos que se realizaron empleando PE visuales se centraron en buscar diferencias en las latencias entre los sujetos control y los pacientes con demencia, sin hacer especial hincapié en la naturaleza de la demencia. Estos estudios mostraron una P1 normal en el grupo control y con demencia y una demora en las ondas medias y tardías como la P2 en el grupo con demencia (Coburn, Ashford y Moreno, 1991; Pollock, Schneider, Chui, et al, 1989; Straumanis, Shagass y Schwartz, 1965). En los últimos años los investigadores se han planteado si esta demora selectiva de la P2 era un rasgo específico de la DTA o si era una característica general de la demencia. Coburn, Ashford y Moreno (1991) llevaron a cabo un estudio en el que compararon a pacientes con probable DTA con otros pacientes con demencia de diferentes etiologías y con personas mayores sanas. Se encontró una demora selectiva de la onda P2 sólo en el grupo de DTA probable. Clínicamente, los pacientes cuyas etiologías eran otras que la

DTA eran indistinguibles de los normales, lo que sugiere que la demora selectiva de la P2 es un rasgo específico de la DTA. Además, hay razones para creer que la demora P2 puede estar relacionada con el deterioro colinérgico cortical en la DTA y ser un reflejo de la magnitud de la patología en el cortex de asociación visual (Coburn, Parks y Pritchard, 1993).

En un estudio longitudinal reciente se estudiaron durante un año los cambios en las latencias P2 y N2 de potenciales evocados visuales y en las medidas de valoración del deterioro cognitivo (MMSE, CAMCOG, escala de demencia de Blessed) de un grupo de 22 pacientes con probable DTA. Los autores encontraron que todas las medidas demostraban una progresión significativa de los síntomas de la DTA, sin embargo estos datos neurofisiológicos no presentaron diferencias significativas ni estaban relacionados con las puntuaciones en los tests neuropsicológicos (Swanwick, Rowan, Roen y O'Mahony, 1996). En este mismo estudio longitudinal los autores estudiaron el componente P300 de los PE auditivos y comprobaron cómo esta latencia resulta ser un mejor marcador biológico de la progresión de esta enfermedad, ya que los resultados mostraron una aumento de la latencia P300 con la severidad de la demencia y la proporción del incremento reflejaba el deterioro cognitivo (Swanwick, Rowan, Coen, Lawlor y Coakley, 1997). No obstante, se necesitan más estudios para probar la eficacia de estas medidas como marcadores neurofisiológicos de la DTA.

2.9.1.2.3. Tomografía computerizda de emisión de fotones simples ("Single-Photon Emission Computed Tomography", SPECT).

En la década de los 80 también surgió la posibilidad de valorar la función cerebral de los pacientes con DTA in vivo mediante el estudio de la actividad metabólica y del flujo cerebral. El patrón más característico de la tomografía computerizada de emisión de fotones simples (SPECT) en esta enfermedad es la reducción de flujo sanguíneo cerebral en las regiones temporoparietales de ambos hemisferios (Eberling, Jagust, Reed, et al., 1992; López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996). En los casos más avanzados (pacientes con DTA moderada y severa) también se observa una reducción del flujo sanguíneo en las regiones frontales (Tikofsky, Hellman y Parks, 1993). Estos cambios sueles

ser simétricos y las diferencias en la hipoperfusión pueden reflejar la variación en los tipos de deterioro cognitivo que presenta el paciente. Se observan también áreas asimétricas focales de reducción de flujo sanguíneo cerebral en pacientes DTA con signos focales (Tikofsky, Hellman y Parks, 1993).

Las señales anormales de las imágenes de SPECT que emplean como trazadores el 123I-yodoanfetamina (IMP) o el 99Tc-hexametilpropileneamina-oxima (HMPAO) se pueden producir o bien por una ausencia de captación del trazador, o bien por una reducción o un incremento de la captación del marcador. En la demencia el patrón más común es la reducción pero no la ausencia de captación del marcador (Tikofsky, Hellman y Parks, 1993).

Las investigaciones entorno a la relación de los cambios en la perfusión cerebral con las alteraciones neuropatológicas y con los déficit cognitivos de la DTA han mostrado una escasa correlación (Claus, van Harskamp, Breteler, et al., 1994; Sabbagh, Lynn, Jhingran, et al., 1997), no obstante, se observan correspondencias entre los déficit de memoria y la hipoperfusión del lóbulo temporal y la apraxia y la afasia con hipoperfusión parietal posterior y temporal lateral del hemisferio izquierdo (De Kosky, Shilh, Schmitt, et al., 1990).

En cuanto a su capacidad como herramienta diagnóstica, podemos decir que este patrón de hipoperfusión temporoparietal bilateral discrimina bien (una seguridad diagnóstica del 92 por 100, con una sensibilidad del 88 por 100 y una especificidad del 91 por 100) a los pacientes con DTA de las personas mayores sanas (López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996). Sin embargo, su eficacia disminuye en la distinción entre los diferentes tipos de demencia (Tikofsky, Hellman y Parks, 1993); así, se considera que esta técnica puede ser muy útil para realizar el diagnóstico precoz de la DTA y el diagnóstico diferencial de las demencias que presentan un cuadro clínico no muy similar al de esta enfermedad (por ejemplo, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)(Bergman, Chertkow, Wolfson, et al., 1997; Bonte, Weiner, Bigio y White, 1997; Read, Miller, Mena, et al., 1995).

2.9.1.2.4. Tomografía de emisión de positrones (PET, "Positron Emission Tomography").

La tomografía de emisión de positrones es una de las técnicas más innovadoras y que más desarrollo va a tener en un futuro muy próximo, debido a que hoy en día es la única que nos permite obtener una representación de las características fisiológicas, bioquímicas, hemodinámicas y farmacológicas del ser humano vivo (Blesa, 1997). Las imágenes PET de pacientes con demencia de tipo Alzheimer muestran típicamente un hipometabolismo bilateral de la corteza temporoparietal, que se extiende al lóbulo frontal en los casos de enfermedad avanzada (López Pousa y Fernández de Pinedo, 1996). También estas imágenes han mostrado una afectación extensa y no uniforme de las áreas límbicas (Blesa, Mohr, Miletich, et al., 1997), del lóbulo temporal medial (Ishii, Kitagaki, Kono y Mori, 1996) y del complejo hipocampo-amígdala-entorrinal (Mielke, Schroeder, Fink, et al., 1996). Generalmente el cortex motor, el sensitivo y el visual primarios y los ganglios basales muestran un metabolismo conservado durante la evolución de la enfermedad.

Es quizás la técnica de neuroimagen más eficaz como marcador del diagnóstico precoz o en fases asintomáticas de la demencia de tipo Alzheimer. Los estudios longitudinales que se han realizado han demostrado que los miembros asintomáticos de familias con DTA que mostraban cambios característicos de la misma en las imágenes PET desarrollaban años después la enfermedad (Grady, Haxby, Horwitz, et al., 1988), y aquellos que tenían riesgo familiar de padecer la DTA (por ser portadores homozigotos del alelo ε4), tenían un patrón de alteración del metabolismo cerebral aplicable al de los enfermos con DTA (Reiman, Caselli, Yun, et al., 1996; Small, Komo, La Rue, et al.,1996). También se ha mostrado útil para distinguir la DTA de la demencia vascular (Blesa, 1992).

Un dato muy interesante que han aportado las imágenes PET es que, ya en las primeras etapas de la enfermedad, los pacientes con DTA no se sirven de las mismas redes de conexión funcional que las que emplean los individuos no dementes, tanto jóvenes como ancianos (Horwitz, McIntosh, Haxby, et al., 1995).

Hoy por hoy, una de las aplicaciones clínicas más importante que puede tener esta técnica es su contribución al desarrollo de nuevos fármacos que sean eficaces en la DTA (Duara, 1992). Como señala Blesa (1997) puede emplearse tanto en la selección de pacientes, como en el estudio de la dinámica y de los efectos de ciertos fármacos y tratamientos.

2.9.2. La respuesta pupilar a la tropicamida.

Las personas con síndrome de Down desarrollan antes de los 30 años las alteraciones neuropatológicas características de la DTA y muchos de ellos manifiestan también demencia (Glenner y Wong, 1984a; Hardy, Goate, Owen y Rossor, 1989; Potter, 1991). Este hecho ha motivado a los investigadores a buscar mecanismos fisiopatológicos que pudieran compartir ambas entidades. Un fenómeno bien establecido en los enfermos con síndrome de Down es la hipersensibilidad de la pupila a los anticolinérgicos como la atropina (Berg, Brandon y Kirman, 1959) y la tropicamida (Sacks y Smith, 1989). Basándose en estos hallazgos y en el bien establecido déficit colinérgico de los pacientes con DTA, Scinto y colaboradores (Scinto, Daffner, Dressler, et al., 1994, 1995) llevaron a cabo un estudio en el que instilaban una gota de tropicamida cien veces más diluida de lo habitual en el ojo de pacientes con demencia y en sujetos control. Como reacción a este anticolinérgico se producía una dilatación excesiva de la pupila de los pacientes con DTA pero no en los individuos sanos o con otras demencias. El alto indice de especificidad (94 por 100) que arrojaban sus resultados llevaron a los investigadores a proponer esta prueba sencilla, incruenta, inocua, barata y fácil como un test muy útil para realizar el diagnóstico diferencial de la DTA. Sin embargo, los diferentes estudios que se han realizado valorando este marcador no han logrado resultados muy satisfactorios (Gómez, del Barrio y Jiménez-Alfaro, 1997; Robles, Turiño, Gude y Noya, 1997) y todavia queda por probar la eficacia de este examen (Touchon, 1997).

2.9.3. La evidencia neuropsicológica.

La consideración de un signo neuropsicológico como marcador de la DTA implica que es un buen predictor diagnóstico de la misma. Para ello este

síntoma debería manifestarse de forma peculiar en la DTA y no en otras enfermedades neurodegenerativas o afectaciones neurológicas. Hoy en día no podemos indicar ningún dato neuropsicológico que sea patognomónico de la DTA, por lo que para que se pueda valorar como marcador diagnóstico hay que realizar un diagnóstico diferencial que permita descartar los otros posibles trastornos que puedan producir este signo (Pascual, 1997).

En 1982, Fuld, Katzman, Davies y Terry observaron uno de los primeros signos clínicos que se han propuesto como marcadores neuropsicológicos de la DTA: las intrusiones. En el estudio que realizaron estos autores casi el 90 por 100 de los pacientes con DTA presentaban errores de intrusión o de interferencia, es decir, cuando intentaban recordar un material nuevo surgía información que habían aprendido previamente. Sin embargo, estas intrusiones también aparecían en el 35 por 100 de pacientes con otros trastornos neurológicos.

Con la intención de hallar un marcador neuropsicológico fiable fundamentado en los perfiles de pruebas de inteligencia, Fuld (1984) propuso un patrón específico en las puntuaciones de los distintos subtests del WAIS que, asociado con la disfunción colinérgica, podría facilitar el diagnóstico diferencial en los estadios iniciales de la DTA. Su estudio detectó la presencia de un perfil específico: positivo: A>D, donde A es la media de los subtests de información y vocabulario y D es la puntuación del subtest de rompecabezas. Este patrón se observa con mucha mayor frecuencia entre los pacientes con DTA, en comparación con otros tipos de demencia y con una especificidad discriminativa del 96 por 100. Estudios posteriores que han empleado la versión WAIS-R han obtenido resultados menos satisfactorios (una capacidad de detección en los pacientes con EA del 37.5 por 100) y han criticado el empleo de esta fórmula como índice de deterioro (Alexander, Prohovnik, Stern, Mayeux, 1994).

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la afectación de la memoria explícita, especialmente el recuerdo diferido, es un síntoma que aparece en los primeros momentos de manifestación de la DTA. Se han realizado diferentes estudios que muestran la buena predicción de este

síntoma. Uno de ellos lo realizaron Knopman y Ryberg (1989), compararon el recuerdo diferido de una lista de palabras en dos grupos de sujetos, uno control normal y otro de pacientes con DTA e informaron de una exactitud predictiva global del 95,2 por 100. El grupo de trabajo CERAD analizó los diferentes tests de memoria que están incluidos en su protocolo y encontraron que la puntuación en los tests de recuerdo diferido era la que mejor discriminaba a los pacientes con DTA del grupo de personas mayores control (Welsh, Butters, Hughes, Mohs y Heyman, 1991, 1992). Sin embargo, estos problemas de memoria también aparecen en pacientes que sufren otros trastornos neurológicos (como encefalitis o accidentes cerebrovasculares), y sobre todo, es un rasgo común en personas con otras formas de demencia (Weingartner, Kawas, Rawlings y Shapiro, 1993).

Los estudios longitudinales de personas mayores que no padecen demencia son particularmente útiles para identificar los tests neuropsicológicos más apropiados para realizar un diagnóstico temprano (Touchon, 1997). Por ejemplo, Newman, Warrington, Kennedy y Rossor (1994) demostraron el beneficio de explorar además de la memoria, las capacidades visuoperceptivas y el lenguaje. Y Masur, Sliwinski, Lipton, Blau y Crystal (1994) llegaron a una conclusión similar tras el seguimiento durante cuatro años que hicieron de 317 sujetos.

En los últimos años, las tentativas de conseguir un marcador diagnóstico neuropsicológico de la DTA se han dirigido al estudio de los déficit de memoria semántica que también aparecen de forma precoz. Los problemas de denominación y de producción de palabras han sido el centro de atención de los neuropsicólogos. En el capítulo 3 expondremos con detalle las investigaciones que se han realizado al respecto y que constituyen la base teórica y experimental de esta Tesis Doctoral.

2.10. DESARROLLO DE PROGRAMAS DE TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN.

Una de las áreas que más interés tiene en relación con los pacientes con demencia de tipo Alzheimer es el desarrollo de fármacos o de programas de

rehabilitación neuropsicológica que consigan disminuir los efectos del deterioro cognitivo y retrasar lo más posible el avance de la enfermedad. En este apartado vamos a centrarnos en los tratamientos farmacológicos y en el capítulo 2, comentaremos las líneas que se siguen en los programas de rehabilitación neuropsicológica de las personas con DTA.

2.10.1. Tratamientos farmacológicos de la DTA. El papel de la colinacetiltransferasa (ChAT) en el desarrollo de nuevos fármacos.

Los primeros intentos que se realizaron para tratar la DTA se basaron en los estudios que relacionaban la etiología de esta enfermedad con aspectos cerebrovasculares. En este tiempo hubo un interés considerable por estudiar los agentes nootropos y los vasoactivos (como el piracetam, el aniracetam y el oxiracetam) quienes a través de mecanismos colinérgicos indirectos podrían estimular la conversión del ADP a ATP, proteger contra el daño hipóxico y mejorar el aprendizaje y la memoria. Los ensayos clínicos controlados mostraron que estas substancias no podrían ningún efecto beneficioso significativo en los pacientes con DTA (López Pousa y Fernández de Pinedo, 1996).

En ese momento los investigadores focalizaron su atención en la que sigue siendo hoy la línea de estudio principal de los ensayos clínicos: la disfunción colinérgica predominante y característica de este tipo de demencia y la relativa preservación de los receptores postsinápticos muscarínicos. Basándose en este fenómeno se han ensayado numerosos fármacos, que ordenados por mecanismos de acción se pueden resumir en (López-Pousa y Fernández de Pinedo, 1996:

- Precursores de la acetilcolina (lecitina, colina, CPD-colina);
- Agentes liberadores de acetilcolina (aminopiridinas, ondasetrón, linopiridina);
- Agonistas colinérgicos (betanecol, RS 86, pilocarpina, aerocolina, oxotremorina, nicotina);
- Anticolinesterásicos (fisostigmina, metrifonato, piridostigmina, galantamina, tetrahidroaminoacridina -tacrina).

En 1986, Summers, Majovski, Marsh, et al., publicaron su estudio doble ciego sobre la administración oral de la tetrahydroaminoacridina (THA o tacrina) (un inhibidor de la acetilcolinesterasa) en combinación con lecitina, en 17 pacientes con DTA. Los resultados que presentaron mostraron una mejoría sigificativa en la mayoría de los pacientes. La atención que atrajo este estudio facilitó la reunión en 1987 de un grupo de expertos en Estados Unidos bajo los auspicios del *National Institute of Aging*, cuyo objetivo principal era establecer las bases metodológicas de una prueba multicéntrica a gran escala (n = 632), aleatoria a doble ciego, controlada con placebo (experimento NIA/Mount Sinai Medical Center). Los resultados positivos que obtuvo este estudio multicéntrico (Davis, Thal, Gamzu, et al., 1992) junto con los de otro estudio realizado en Gran Bretaña (Eagger, Levy y Sahakian, 1991) fueron el primer reconocimiento oficial que permitió atribuir a la tacrina un beneficio terapéutico. En 1993, los resultados de los diferentes ensayos que daban crédito de la eficacia significativa de la tacrina en los pacientes con DTA en estadios leve o moderado, permitieron al Comité FAD ("*Food and Drug Administration*") aprobar el uso de la tacrina y al Ministerio de Sanidad español dar el visto bueno en abril de 1996.

Los estudios subsiguientes a gran escala han demostrado mejorías modestas, basadas en la actuación de los tests, dependientes de las dosis, pero también han documentado una hepatoxicidad reversible en el 25 por 100 de los pacientes conn efectos secundarios gastrointestinales signifivativos en otro 4 a 8 por 100 (Green, 1997). En la mayor parte de los estudios se ha puesto de manifiesto que el efecto de la tacrina es temporal y su acción principal es ralentizar el curso de la DTA pero no la detiene.

En febrero de 1998 el Ministerio de Sanidad ha dado su aprobación para la utilización de un nuevo fármaco, el donepezilo. Este fármaco es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, con una duración de acción mayor que la tacrina y una gran especificidad central, lo que disminuye la presencia de efectos secundarios. En un estudio publicado este mismo año (Rogers, Farlow, Doody, Mohs y Friedhoff, 1998) se ha observado que el 36 por 100 de los enfermos tratados con este fármaco consiguen una mejoría significativa (una puntuación de cuatro puntos o más en el ADAS-Cog), pero esta acción beneficiosa

depende de la dosis y requiere la administración continuada de la medicación. Los efectos secundarios (la fatiga, diarrea, náuseas, vómitos y calambres musculares) tienen un carácter transitorio y de gravedad leve o moderada.

Una de las áreas más prometedoras en el tratamiento de la DTA es la administración de factores neurotróficos. La infusión intracraneal del factor de crecimiento nervioso en ratas ha mostrado prevenir la pérdida inducida por lesión de las neuronas colinérgicas en las ratas. Actualmente se están realizando los primeros ensayos clínicos piloto en humanos, aunque existen riesgos de que este factor neurotrófico pueda favorecer la formación de placas neuríticas o estimular el gen que codifica la proteína precursora del amiloide (Green, 1997).

Se han hecho numerosos ensayos con una amplia variedad de agentes que se pensaban podrían mejorar o favorecer los déficit cognitivos que padecen los pacientes con DTA. Ejemplos de estos agentes son los antagonistas opiáceos; las terapias de substitución noradrenérgica; la substitución de somatostatina como la tiamina; la nicotina, el nimodipino y simplemente glucosa (Green, 1997).

También son importantes los ensayos clínicos que se están realizando para encontrar agentes que pudieran retardar la progresión de la enfermedad o retrasar la aparición de los síntomas de la DTA. En esta línea destacan los estudios sobre antiinflamatorios, la terapia de substitución de estrógenos, la seligilina, las substancias que favorezcan el transporte axonal, etc. (Frank, 1997a; Green, 1997).

3. EPIDEMIOLOGÍA

Como ya hemos mencionado en otro lugar (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997), los datos estadísticos que ofrecen los estudios epidemiológicos sobre envejecimiento y demencias presentan un panorama inquietante. Se estima que para el año 2.025 la población mundial será de unos 8.200 millones de habitantes y que el 9,2 por 100 de ellos tendrá más de 65

años (Jorm, 1990). En España, el bajo índice de natalidad, la mejora de las condiciones sanitarias y por tanto, el aumento de la esperanza de vida, hacen que se espere también un incremento considerable de la población mayor de 65 años. Si se tiene en cuenta que la prevalencia de las demencias degenerativas primarias y las vasculares, que constituyen el 80 por 100 de todas las demencias, se duplica cada 4-5 años a partir de los 65 años, podemos decir que nos encontramos con un fenómeno calificado de "epidemia de demencia" (Llinás, 1996).

Los investigadores que han intentado comparar los diversos estudios epidemiológicos internacionales se han encontrado con varios problemas principales: a) el empleo de distintas metodologías y sesgos en la fuente de información y en la evaluación del deterioro realizada (Teresi y Holmes, 1997); b) la falta de marcadores biológicos y de criterios morfológicos o clínicos inequívocos de demencia; c) la dificultad para el diagnóstico de las demencias incipientes y las demencias mixtas; y d) la distinta estructura etaria de la población (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997).

Como consecuencia directa de ellos se encuentra una gran variabilidad en las tasas de prevalencia (numero de personas que tienen demencia por cada 100.000 habitantes en un momento determinado) e incidencia (el número de nuevos casos de demencia, en un determinado periodo de tiempo, por cada 100.000 personas). La mayoría de los datos disponibles proceden de países occidentales, pero los pocos estudios realizados en países como la India (Chandra, Ganguli, Ratcliff G, Pandav R, y colabs., 1994) o China (Shen, Li, Li, Chen, Li, Zhao y Zhang, 1994), no presentan evidencias de que haya una gran diferencia en la distribución de las demencias.

3.1. PREVALENCIA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Cuando analizamos los estudios sobre prevalencia de las demencias observamos una oscilación de las cifras entre el 0,5 por 100 y el 24,6 por 100. En general se admite que la prevalencia de la demencia moderada y/o severa es de 2 al 5 por 100 y la leve de 5 al 10 por 100 en personas mayores de 65 años (Mowry y Burvill, 1988; Jorm, 1990). El grupo internacional EURODEM,

creado para estudiar las demencias en Europa, hizo una revisión de 12 estudios llevados a cabo durante la década de los 80. Los datos que ofrecieron no diferían de los presentados en los estudios norteamericanos, con una tasa de prevalencia creciente con relación a la edad y una distribución parecida con relación al sexo, con mayor afectación de las mujeres (Hofman, Rocca, Brayne, et al., 1991; Rocca, Hoffman, Brayne, et al., 1991).

Las cifras de prevalencia de la demencia de tipo Alzheimer son variables según los países en que se ha investigado y los criterios clínicos con los que se ha definido el proceso (DSM-III, DSM-III-R, NINCDS-ADRDA, CAMDEX). Todos los estudios de prevalencia señalan a la DTA como el tipo más frecuente de demencia, con una tasa entre el 50 por 100 y el 80 por 100 de todas las demencias. Las cifras por grupos de edad en los estudios europeos son (Breteler, Claus, Comelia, et al., 1992):

Tabla 5. Índices de prevalencia de la DTA por género y grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD	MUJERES	HOMBRES
60-69 AÑOS	0, 4 por 100	0, 3 por 100
70-79 AÑOS	3, 6 por 100	2, 5 por 100
80-89 AÑOS	11, 2 por 100	10,0 por 100

La segunda demencia más frecuente es la demencia vascular, con un porcentaje que oscila entre el 12 por 100 y el 30 por 100. Sin embargo, estas cifras varían en las poblaciones asiáticas, donde la demencia vascular presenta la mayor tasa de prevalencia, por encima del 60 por 100 de todos los pacientes dementes. Las demencias tratables sólo representan un 1 por 100 del total de las demencias (Martínez y Martínez-Lage, 1996).

La mayoría de los estudios mantienen diferencias en la prevalencia según la situación geográfica, tanto regional como nacional. En general, la prevalencia de la demencia vascular es más elevada en los países orientales (Japón) y la demencia de tipo Alzheimer en los países occidentales (Europa occidental, Norteamérica, Rusia y Australia).

Los informes sobre la prevalencia de demencia en España son preliminares y los resultados no pueden considerarse representativos de toda la población española (Lobo, 1997; Llinás, 1996; Manubens, Martínez Lage, Lacruz, et al., 1995; Tomás, Pujadas, Lafont, et al., 1991). La prevalencia oscila entre el 5,2 por 100, del estudio de Segovia, y el 14,9 por 100, de Gerona, con un mayor número de casos entre las mujeres. El porcentaje de las demencias moderadas y graves oscila entre el 4,1 por 100 y el 7,7 por 100, y el de las demencias leves entre el 4,8 por 100 y el 7,8 por 100. La demencia de tipo Alzheimer es de nuevo la que aparece con mayor tasa de prevalencia (70-80 por 100), seguida de la demencia vascular (13-38 por 100).

3.2. INCIDENCIA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

En el momento actual hay un número muy limitado de estudios sobre la incidencia de la demencia y resultan difíciles de extrapolar sus datos a la población mundial (Jorm, 1990). La razón fundamental de esta falta de investigaciones se debe a la necesidad de realizar un seguimiento longitudinal de muestras muy grandes para la detección de casos nuevos. Se establece una tasa de incidencia media de demencia (de cualquier etiología) del 1 por 100 anual en grupos de edades superiores a 60-65 años. Un estudio reciente realizado en Cambridge con sujetos de edad superior a los 75 años informa de unas tasas de incidencia anual de demencia moderada y grave que oscilan entre un 2,3 por 100, para el grupo de edad de 75-79 años, al 8,5 por 100 para el de 85-89 años (Paykel, Brayne, Huppert, et al., 1994).

Merecen mencionarse también las conclusiones a que llegó recientemente el grupo de Estocolmo porque reflejan la tendencia actual (Fratiglioni, Viitanen, von Strauss, et al., 1997):

a) La incidencia de demencia aumenta con la edad, incluso en los grupos más mayores;
b) Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia que los hombres, especialmente a edades muy mayores;
c) Este patrón se debe fundamentalmente a la distribución por edad y sexo de la enfermedad de Alzheimer, más que a la demencia vascular.

Los estudios que se han centrado en la incidencia de la DTA también señalan un incremento con la edad (Bermejo, Vega y Oliet, 1992; Breteler, Claus, Comelia, et al., 1992). Como resumen Mas, Alperovitch y Derousné (1987), la incidencia de la DTA se estima que puede ser de 0.01 por 100 en el grupo de 40 a 60 años, del 1 por 1000 en el grupo de 65 a 74 años y alcanza el 10 por 1000 en los sujetos de 75 años y mayores. En un estudio publicado este mismo año se estima que la incidencia de la DTA es de un 7,7 por 1000 personas/año y un 1,5 para la demencia vascular (Ott, Breteler, van Harskamp, Stijnen y Hofman, 1998).

En España sólo se ha realizado un estudio en Pamplona y en la actualidad, se están llevando a cabo dos más, uno de Zaragoza y otro en Gerona. Los datos españoles disponibles hallan también un aumento significativo de la tasa de incidencia con la edad y una mayor afectación de las mujeres. Las tasas varían entre el 1,9 por 100, en el grupo de edad de 75-79, al 6,2 por 100, en el grupo de 90-92 años.

3.3. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA.

La epidemiología analítica se encarga de estudiar los factores de riesgo de las diferentes enfermedades. La mayor parte de los estudios sobre demencias se han centrado fundamentalmente en la enfermedad de Alzheimer. Los factores de riesgo que se han propuesto con más frecuencia son los siguientes (López-Pousa, 1996; van Duijn, 1996):

- *La edad*: el riesgo de DTA aumenta considerablemente con la edad, lo que sugiere que haya factores ambientales y genéticos que influyen en el envejecimiento del cerebro.
- *El género*: sólo dos estudios de la incidencia de la DTA encontraron que ocurre con más frecuencia en las mujeres que en los hombres (Rorsman, Hagnell y Lanke, 1986; Yoshitake, Kiyohara, Kato, et al., 1995), la mayoría de las investigaciones muestran una incidencia similar en ambos sexos.
- *Los factores de riesgo genético*: como por ejemplo, la historia familiar de demencias (Starr, Thomas y Whalley, 1997) y el genotipo APOE-4 (que hemos comentado anteriormente).

- *El síndrome de Down*: un hecho reconocido desde hace muchos años es el aumento del riesgo de padecer la DTA en las personas con síndrome de Down (Schupf, Kapell, Nightingale, et al., 1998).
- *La enfermedad de Parkinson y la enfermedad de los cuerpos de Lewy*: estas enfermedades comparten varios rasgos patológicos con la DTA. Los estudios más recientes apuntan a un origen genético común en estos trastornos (el gen CYP2D6B) (Saitoh, Xia, Chen, et al., 1995; Chen, Xia, Alford, et al., 1995).
- *La edad materna en el nacimiento*: los datos sobre este posible factor de riesgo son inconsistentes, algunos estudios han sugerido una asociación con madres mayores, otros con madres jóvenes y otros no han encontrado evidencia de ninguna relación.
- *La presencia de traumatismos craneoencefálicos*: los estudios sobre este posible factor de riesgo surgieron por la observación de la similitud patológica de la demencia pugilística y la DTA. Las investigaciones más actuales parecen confirmar una relación positiva entre los traumatismos craneoencefálicos y la demencia, pero no parece que sea un factor de riesgo específico de la DTA (Salib y Hillier, 1997).
- *La depresión*: los datos sobre este factor de riesgo no son determinantes y todavía queda por excluir el que la depresión pueda ser meramente un signo temprano de la patología de la DTA.
- *Las enfermedades tiroideas*: Los primeros trabajos que se hicieron entorno a este posible factor señalaron un aumento del riesgo de padecer la DTA en pacientes con hipotiroidismo (Breteler, van Duijn, Chandra, et al., 1991). Sin embargo, ninguno de los trabajos más recientes han confirmado esta asociación (Forster, Newens, Kay y Edwardson, 1995; The Canadian Study of Health and Aging, 1994).
- *Los factores vasculares*: estos factores pueden estar implicados en la DTA (Crawford, 1998), pero es difícil cuantificar su papel y establecer un claro diagnóstico diferencial con las formas mixtas de demencia.
- *Los fármacos antiinflamatorios*: cada vez hay más evidencia proveniente de los estudios experimentales que señalan el papel que ejercen los procesos inflamatorios en la en patología de la DTA, por ello se están llevando a cabo ensayos clínicos que valoran la eficacia de los efectos protectores de los fármacos antiinflamatorios.

- *La terapia de reemplazamiento de estrógenos*: aunque algunos estudios experimentales sobre esta terapia han sugerido efectos beneficiosos (Henderson, Watt, y Buckwalter, 1996), no hay una evidencia convincente procedente de estudios epidemiológicos que confirmen este rol positivo de los estrógenos en la DTA.
- *Historia de tabaquismo*: surgió una polémica entorno al posible efecto protector de la nicotina; los datos más actuales son equívocos.
- *Alcohol*: no hay evidencia de un aumento en el riesgo de padecer DTA en personas con una ingesta moderada de alcohol (Graves, van Duijn, Chandra, et al., 1991).
- *Exposición a substancias tóxicas*: las últimas investigaciones señalan una relación de la exposición a substancias como pegamentos, pesticidas, solventes, etc., y el desarrollo de la DTA (The Canadian Study of Health and Aging, 1994).
- *Aluminio*: los estudios más recientes arrojan resultados contradictorios sobre el papel de esta substancia y la patología de la DTA (Landsberg, McDonald y Watt, 1992).
- *Educación*: es uno de los primeros factores que se propusieron y que más polémica suscitaron. Los datos con los que contamos hoy en día no nos permiten señalar con certeza el bajo nivel educativo como factor de riesgo de la DTA.

Una de las consecuencias más claras de la demencia es la reducción de la esperanza de vida de estas personas con respecto a las personas sin enfermedad (Lanska, 1998). Los estudios han mostrado que esta supervivencia desciende de modo fundamental en las fases avanzadas y sobre todo en las personas que sufren una demencia vascular. Sin embargo, los avances médicos, y sobre todo el mejor control de las enfermedades respiratorias y cardiovasculares (las causas de mortalidad más frecuentes), han mejorado globalmente la longevidad y la calidad de vida de las personas con demencia (López-Pousa, 1996).

4. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

En las últimas décadas han ido surgiendo diferentes definiciones de demencia. Si hacemos una síntesis de todas ellas llegaremos a considerar la demencia como un síndrome adquirido, cuya característica principal es el deterioro global de las capacidades intelectuales, en el que también aparecen problemas de memoria, trastornos de la conducta y de la personalidad. Es necesario que no haya alteraciones en el nivel de conciencia, la evolución progresiva de la enfermedad y la afectación en las actividades sociales y diarias del individuo. Aunque en los primeros momentos se incluía la idea de irreversibilidad clásica, los estudios más recientes han demostrado que algunos tipos de demencia se pueden tratar o que incluso pueden ser potencialmente reversibles (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997).

Una de las características clínicas de la demencia de tipo Alzheimer es su inicio insidioso. El síntoma clínico de la demencia de tipo Alzheimer que primero suelen observar, tanto el paciente con demencia incipiente como sus familiares, son los problemas de memoria: suelen tener dificultades para recordar los nombres, las fechas y los hechos recientes. Pueden acompañarle otros déficit como la desorientación temporal y espacial, un procesamiento más superficial y lento de la información y las deficiencias en el aprendizaje. Sin embargo, el individuo tiende a ocultarlos y a no ser capaz de aceptarlos en los primeros momentos, es decir, puede aparecer la anosognosia de la enfermedad (Fischer, Lehrl, Woelk y Fischer, 1995). En la tabla 6 se presenta una lista de síntomas que pueden ayudar al paciente, a la familia y al médico a sospechar de la presencia de una demencia en estado inicial (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997).

TABLA 6. Síntomas iniciales que pueden hacer sospechar de la presencia de una demencia.

Síntomas iniciales que hacen sospechar de la presencia de una demencia
· Problemas de orientación temporal, espacial, de personas y de situación. · Dificultad de concentración. · Reducción de la memoria a corto plazo y déficit del aprendizaje. · Aumento de la fatigabilidad. · Problemas para pasar la atención rápidamente de una cosa a otra. · Deterioro de la capacidad para seleccionar la información y relacionar la información nueva con la ya conocida. · Problemas de la comunicación verbal (lenguaje espontáneo): · Olvido o cambio brusco de tema en la conversación · Pérdida de la capacidad de repetir una historia ("perder el hilo") · Comentarios inapropiados en situaciones de conversación rápidamente cambiantes. · Dificultades de comprensión (de frases hechas, conceptos abstractos, humor, ironía, sarcasmo, etc.). · Fabulación (intento de compensar el deterioro de la comunicación verbal). · Disminución de la vitalidad (y de la motivación). · Rigidez mental. · Falta de persistencia en la realización de tareas. · Reacción diferente ante entornos familiares, agitación, hiperactividad, movimientos errantes, etc. · Oscilaciones del estado de ánimo.

Con la evolución del cuadro clínico el resto de las funciones cognitivas van a verse afectadas: las personas irán mostrando alteraciones en sus capacidades verbales (afasia), su habilidad para realizar movimientos complejos (apraxia) y para integrar la información perceptiva y reconocer objetos y personas (agnosia). La personalidad del paciente puede cambiar y volverse más introvertidos, ansiosos, deprimidos, egoístas o infantiles, etc. Pueden aparecer episodios de agresividad, deambulación, incontinencia urinaria, desinhibición sexual, alucinaciones, delusiones, etc. Aunque no hay un patrón típico de deterioro de la DTA (algunos pacientes pueden estar afectados de forma moderada después de 2 años mientras que otros pueden permanecen con un grado de deterioro leve durante varios años), se suelen distinguir cuatro estadios (Junqué y Jurado, 1994; Strub y Black, 1988):

- *Estadio inicial:* desde el punto de vista cognitivo los primeros síntomas se refieren a la alteración de la capacidad de aprendizaje y memoria de hechos recientes. El pensamiento abstracto, la habilidad para comprender y manejar ideas complejas y la capacidad de integración visomotora también se ven afectadas en estos primeros momentos. Los cambios emocionales más frecuentes son la pérdida de interés en el trabajo, la familia, la profesión, etc., un incremento en la irritabilidad, ansiedad y depresión, sensaciones de fatiga y desasosiego y pérdida de iniciativa. Se suelen acentuar los rasgos de personalidad previos del paciente y pueden aparecer episodios de apatía o euforia.

- *Segundo estadio*: se van a acentuar los cambios cognitivos, sociales y emocionales que ya pueden influir en la capacidad para realizar las actividades cotidianas más complejas, como el llevar asuntos bancarios o legales. La capacidad de comunicación de los pacientes va a verse reducida, el lenguaje comienza a ser concreto, aparecen perseveraciones, circunloquios y parafasias, y la fluidez del habla va a verse afectada por pausas para buscar palabras. Los pacientes pueden ser conscientes de estos déficit y desarrollar una ansiedad o depresión secundarias.

- *Tercer estadio*: son evidentes las características neuropsicológicas de esta enfermedad, es decir, la afasia, la apraxia y la agnosia. Hay un decremento en el lenguaje espontáneo y en la comprensión, son frecuentes las dificultades anómicas y puede darse ecolalia. Se intensifican los cambios de personalidad, la falta de control de las emociones y la aparición de los reflejos primitivos, como el de succión. Aumentan los episodios de agitación e inquietud, el insomnio, los movimientos de masticación, la incontinencia urinaria y fecal, etc. Estas personas pueden no reconocerse en la imagen del espejo.

- *Estadios finales*: el paciente ha perdido prácticamente su capacidad de comunicación, se vuelve apático y mudo. Hay evidencia de rasgos pseudobulbares, de hiperoralidad y de conducta sexual inapropiada.

5. EL PROCESO DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

La falta actual de marcadores bioquímicos, estructurales y neuropsicológicos, y la necesidad de la comunidad científica internacional de compartir las mismas normas diagnósticas, ha llevado al establecimiento de una serie de criterios utilizados hoy en día en la mayoría de los países. Los más empleados son los propuestos por la Organización Mundial de la Salud –la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, la CIE-10 (1992)- y los elaborados por la American Psychiatric Association –recogidos en el DSM-IV (1994). Los estudios retrospectivos que se han realizado han mostrado que en la década de los 70 la tasa de error diagnóstico se situaba entre el 30 y el 50 por 100. Sin embargo, con la aparición de estos criterios diagnósticos a mediados de los 80, se ha mejorado la precisión del diagnóstico de demencias llegando al 95 por 100 (Katzman, 1996). Cuando hablamos de la demencia de tipo Alzheimer no podemos dejar de hacer referencia a los criterios propuestos por *National Institute of Aging y el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS-ADRDA)(McKhan, Drachman, Folstein, Katzman, Proce y Standlan, 1984), y los propuestos en la tercera y cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (APA, 1990, 1994).

En el proceso de diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer existen dos componentes esenciales: la historia clínica y la evaluación neuropsicológica, que comentaremos en el capítulo 2. El diagnóstico de demencia resulta fácil de realizar en las últimas etapas de la enfermedad, pero no lo es tanto en los primeros momentos, donde tiene gran importancia el diagnóstico diferencial. En un intento de salvar estas dificultades diagnósticas con que se enfrenta el clínico, Venneri, Turnbull y Della Sala (1996) proponen un procedimiento diagnóstico "en cascada". Consta de diferentes fases que progresivamente van filtrando los resultados hasta llegar a un diagnóstico preciso de los problemas que presenta el paciente. En una primera etapa se realizaría la historia de las dificultades del paciente que hacen sugerir una demencia. En la segunda etapa tendría lugar la evaluación neuropsicológica y en la tercera fase se llevarían a cabo los exámenes neurológico, neurorradiológico y neurofisiológico. De esta forma, en la primera etapa se podría establecer de forma provisional la presencia de demencia; en la segunda se haría el diagnóstico probable de un determinado tipo de demencia y en la última fase, los datos neurológicos y neurorradiológicos excluirían otros posibles alternativas etiológicas.

El proceso diagnóstico debe comenzar por tanto, con una buena historia clínica en la que se recoge información detallada sobre: a) los antecedentes médicos, culturales y sociales; b) los antecedentes familiares de enfermedades relacionadas con las demencias; c) las funciones cognitivas que se han visto afectadas, en qué orden y cómo es la forma y el tiempo de evolución; d) los trastornos conductuales y los cambios de personalidad (por ejemplo, las ideas delirantes, alucinaciones, depresión, manía, ansiedad, etc.); e) la capacidad del individuo para realizar sus actividades de la vida diaria y mantener las relaciones sociales y laborales; f) la confirmación, por parte de un informador próximo a su entorno cotidiano, de los problemas que describe el paciente; g) es interesante incluir también la valoración que el propio sujeto hace de su enfermedad y de su repercusión en su nivel de independencia. (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997).

El examen neurológico tiene como objetivo fundamental el detectar posibles alteraciones focales (por ejemplo, tumores, hidrocefalia, etc.) o signos de afectación bilateral (por ejemplo, piramidalismo, trastornos extrapiramidales,

etc.) que pudieran causar síntomas secundarios de una demencia. También se realiza una batería de rutina de pruebas complementarias, como son una analítica (bioquímica sérica, hormonas tiroideas, vitamina B_{12} y ácido fólico, *serología luética*, etc.), la *radiografía de tórax*, el *electrocardiograma*, el electroencefalograma, la tomografía axial computerizada cerebral, etc. (Bermejo, 1996).

A lo largo de este proceso, se debe tener en cuenta otras patologías con las que se puede confundir la demencia. Las entidades principales con las que hay que realizar el diagnóstico diferencial son: a) el deterioro normal para la edad (el llamado "olvido benigno"); b) ciertos trastornos psiquiátricos, conocidos como "pseudodemencias", como la depresión, el síndrome de Ganser, la esquizofrenia, la histeria, la simulación, etc.; c) los síndromes cerebrales focales como el síndrome parietal, el síndrome frontal, la amnesia, la afasia progresiva, etc.; d) los síndromes cerebrales difusos, como el síndrome confusional agudo de delirium.

Con todos estos datos el clínico está en condiciones de establecer un probable diagnóstico de demencia. Tanto desde el punto de vista clínico como el de investigación, resulta interesante establecer el grado de severidad del paciente con demencia, con vistas a determinar el pronóstico, seguir la evolución y evaluar los tratamientos aplicados (Bermejo y del Ser, 1993). Hoy *en día los métodos que se utilizan se basan en las manifestaciones clínicas*, cognitivas, conductuales y en la capacidad funcional del sujeto. Para evaluar de forma global el deterioro, los sistemas que más se emplean son los propuestos por los criterios diagnósticos del DSM-IV y de la CIE-10, que establecen tres fases generales: leve, moderada o grave. Se han establecido criterios específicos para valorar los pacientes con demencia de tipo Alzheimer y así los más conocidos son: la "*Global Deterioration Scale*" (GDS) (Reisberg, Ferris, De Leon y Crook, 1982), propone siete estadios de deterioro: ausencia de alteración cognitiva (1), disminución cognitiva muy leve (2), déficit cognitivo leve (3), déficit cognitivo moderado (4), déficit cognitivo moderado-grave (5), déficit cognitivo grave (6) y déficit cognitivo muy grave (7). Y el "*Clinical Dementia Rating*" (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Cohen y Martin, 1982), estableció originalmente cinco niveles: normalidad (0), demencia cuestionable (0.5), demencia leve (1), demencia moderada (2), demencia intensa o grave (3).

Posteriormente añadió dos niveles más: demencia profunda (4) y demencia terminal (5).

En la tabla 7 se presentan resumidos estas escalas de valoración de la demencia.

TABLA 7. Criterios de valoración de la severidad de la demencia.

DSM-IV	
Leve:	- permanece la capacidad para la vida independiente doméstica, pero no para las actividades sociales o laborales.
Moderada:	- es preciso cierta supervisión en actividades domésticas.
Severa:	- se requiere una supervisión continua.
ICD-10	
Leve:	- no se pueden efectuar las actividades domésticas complicadas.
Moderada:	- sólo conservan las actividades cotidianas muy sencillas.
Severa:	- dependencia y ausencia de ideación.
CDR	
0:	- independencia en trabajo, compras, finanzas y actividad social.
0.5:	- alteración leve o dudosa en actividades cotidianas anteriores.
1:	- pérdida de independencia en las actividades ya reseñadas, aunque pueda realizar alguna.
2:	- requiere asistencia en la higiene personal.
3:	- requiere asistencia en el cuidado personal. Incontinencia frecuente.
GDS	
1:	- ninguna alteración cognitiva ni objetiva ni subjetiva.
2:	- sólo déficit subjetivo.
3:	- declive en actividades sociales o laborales muy difíciles.
4:	- dificultades con las finanzas.
5:	- puede tener dificultades para elegir la indumentaria apropiada.
6:	- requiere asistencia en las actividades de la vida diaria.
7:	- incontinencia. Asistencia muy importante (lavado, nutrición). Pérdida del habla.

6. CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS Y HETEROGENEIDAD DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Se conocen muchas entidades patológicas que pueden causar demencia; de hecho en el documento DECLAMED (Definición, Clasificación y Metodología de Estudio de las Demencias) elaborado por el Grupo de Estudio de Demencias de la Sociedad Española de Neurología en 1989, se mencionaban 60 trastornos distintos. En la tabla 8 se recoge una clasificación más reciente y resumida de los principales trastornos que producen demencia (Morris, 1994, 1996).

Existen diferentes sistemas de clasificación de las demencias en función de cuál sea la edad de inicio, la etiología, la localización cerebral predominante, los signos neurológicos acompañantes y si son o no tratables (Junqué y Jurado, 1994):

1. Un sistema clásico distinguía entre las demencias seniles y preseniles, sin embargo, hoy el término presenil está en desuso ya que se ha asociado con la demencia de tipo Alzheimer.

2. La clasificación más popular se refiere a las estructurales cerebrales predominantemente afectadas. Se establece una distinción general entre las demencias corticales y las demencias subcorticales, siendo en las primeras la corteza cerebral el área más dañada y las estructuras subcorticales en las segundas. Por ejemplo, Neary (1994) quien distingue entre: a) demencias corticales (síndrome posteriomedial, anterior y anteromedial); b) demencias subcorticales; c) demencias cortico-subcorticales; y d) demencias multifocales.

3. Un tercer criterio hace relación a la etiología. De esta forma tendremos por una parte, las demencias primarias (por ejemplo la demencia de tipo Alzheimer o la demencia de Pick), y por otra parte, las demencias secundarias, donde los síntomas de demencias aparecen asociados a otro síndrome neurológico principal (por ejemplo, la demencia en la hidrocefalia o en el curso de ciertas enfermedades metabólicas).

4. Otro criterio de clasificación discrimina entre las demencias irreversibles, o muy escasamente reversibles, como la enfermedad de Parkinson o la de Huntington; las demencias tratables, por ejemplo la hidrocefalia normotensiva, la neurosífilis; y las demencias potencialmente reversibles, como el hipotiroidismo y la deficiencia de vitamina B_{12}.

5. Con el objetivo de facilitar el diagnóstico diferencial de las demencias, se ha propuesto un criterio que agrupa a estas entidades en dos categorías: las demencias sin signos motores prominenes al inicio de los síntomas y las demencias con signos motores prominentes desde el inicio. En el primer gran grupo se encuadrarían la demencia de tipo Alzheimer, la demencia frontotemporal y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Formando parte del segundo grupo estarían la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, la hidrocefalia normotensiva, la enfermedad de Huntington y la demencia vascular (Geldmacher y Whitehouse, 1997).

En estas clasificaciones no se hace referencia a los conocidas como síndromes degenerativos corticales focales o demencias focales. Estos síndromes se caracterizan por mostrar déficit cognitivos singulares en procesos degenerativos que pueden afectar a regiones cerebrales específicas. Los déficit cognitivos pueden permanecer aislados durante varios años, sin la aparición de un deterioro significativo de otras funciones intelectuales, pero en las últimas etapas suelen producir una demencia global. En esta categoría estarían encuadrados la afasia progresiva primaria, la degeneración frontotemporal, la atrofia cortical posterior y la degeneración corticobasal (Black, 1996). La atención que están recibiendo hoy en día estos síndromes se debe principalmente a los problemas que plantean en relación con el diagnóstico diferencial con otro tipo de demencias corticales. Así por ejemplo, las alteraciones de lenguaje que presentan los pacientes con afasia progresiva primaria fluida son similares a los que presentan los sujetos con demencia de tipo Alzheimer en fases iniciales (Fernández Guinea, Hens, Muñoz Céspedes, Pérez, Laserna, 1997; Fernández Guinea, Hens, Muñoz Céspedes, 1997). Por otra parte, el debate se centra también en establecer si estos síndromes son de hecho una etapa previa a la aparición de un deterioro cognitivo global o si es

posible que exista sólo o de forma focal una función cognitiva afectada.

TABLA 8. Principales trastornos que producen demencia.

Categoría	***Ejemplos***
* Degeneración neuronal cerebral:	· Enfermedad de Alzheimer. · Enfermedad de Pick. · Enfermedad de Parkinson. · Enfermedad de Huntington. · Parálisis supranuclear progresiva.
* Trastornos cerebrales adquiridos: (algunas potencialmente reversibles)	·Demencia vascular: demencia multiinfarto, enfermedad de Binswanger. · Esclerosis múltiple. · Neoplasmas intracraneales. ·Traumáticos (incluye el hematoma subdural). · Hidrocefalia. · Encefalopatías espongiformes transmisibles (pe., la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).
* Trastornos potencialmente reversibles:	· Trastornos metabólicos: hipotiroidismo, insuficiencia renal. · Trastornos tóxico/metabólicos: intoxicación por drogas crónica, alcoholismo, malnutrición (pe., deficiencia de vitamina B12). ·Infecciones:SIDA, neurosífilis, meningitis, encefalitis. · Depresión mayor.

6.1. CLASIFICACIÓN Y HETEROGENEIDAD DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Dos criterios que se emplean generalmente con todos los tipos de demencia, pero que cobran especial importancia en el caso de la demencia de

tipo Alzheimer, son la edad de inicio de la enfermedad y el carácter hereditario de la misma. Estos criterios no son excluyentes entre sí y así distinguimos:

1. Atendiendo a la edad de inicio de la enfermedad:

   De inicio temprano: cuando aparece antes de los 60 años.
   De inicio tardío: cuando la enfermedad comienza a manifestarse después de los 60 años.

2. Según el carácter hereditario de la enfermedad:

   Familiar: cuando existen antecedentes de familiares directos aquejados de algún tipo de demencia, especialmente de DTA.
   Esporádica: cuando no se conoce la existencia de antecedentes familiares.

En la última década varios estudios han sugerido que la DTA no consiste en un simple trastorno sino que puede incluir varios y diferentes subtipos (Khachaturian, 1992). En la mayoría de los estudios, la base para subdividir es la presencia de rasgos clínicos específicos que parecen que estar asociados o bien con o una proporción de progresión más rápida del proceso demenciante o bien por las diferencias en los hallazgos neuropatológicos (Heyman, 1996). Se ha sugerido, por ejemplo, que los pacientes con DTA que muestran signos prominentes de disfunción extrapiramidal, aquellos con conducta psicótica evidente o los que tienen un deterioro severo del lenguaje tienen un declive cognitivo más rápido y una mayor tasa de mortalidad que los pacientes que no tienen estas manifestaciones (Chui, Lyness, Sobel y Schneider, 1994; Rubin, Drevets y Burke, 1988; Bracco, Gallato, Grigoletto, et al., 1994). Muchos investigadores mantienen que estas asociaciones entre manifestaciones clínicas específicas y la tasa de progresión del trastorno identifican subtipos de DTA. Otros piensan que la DTA es de hecho un trastorno variable pero que no hay evidencia convincente de subtipos cualitativos (Jorm, 1985). Aunque ahora está establecida una base biológica para la heterogeneidad de la DTA, con más de un locus genético ligado a la aparición temprana o tardía de la enfermedad, las variadas mutaciones genéticas no parecen que estén asociadas con diferentes manifestaciones clínicas (Heyman, 1996).

6.1.1. Manifestaciones extrapiramidales de la demencia de tipo Alzheimer.

Mayeux y colaboradores (1985) sugirieron que la presencia de manifestaciones extrapiramidales en pacientes con DTA estaba asociada con una mayor severidad de la demencia y del deterioro en las actividades de la vida diaria. Se pensaba que la presencia de estas manifestaciones predecía un aumento de la tasa de progresión del deterioro intelectual, del declive funcional y de la muerte. Sin embargo, otros estudios sugieren que las manifestaciones extrapiramidales no indican necesariamente la presencia de un subtipo clínico de DTA, sino que representa la etapa final de la enfermedad.

Los pacientes con DTA y signos extrapiramidales han despertado mucho interés en los años recientes. En muchos de estos casos, las autopsias revelaron no sólo lesiones patológicas de la DTA sino también evidencia de un trastorno neurodegenerativo adicional caracterizado por la presencia de cuerpos de Lewy en el tronco y en el cortex cerebral. Esta condición, conocida ahora como una variante de la DTA con cuerpos de Lewy, se ha encontrado en un 20 ó 30 por 100 de los exámenes de autopsia de pacientes con un diagnóstico clínico de DTA (Katzman y Jackson, 1991). Los datos neuropatológicos de la DTA en pacientes con DTA y parkinsonismo difieren con frecuencia de los DTA sólo. En los primeros casos, es aparente la formación de placas seniles, pero con frecuencia los ovillos neurofibrilares son escasos (Hansen, Salmon, Galasko, et al., 1990). Es más, los pacientes con DTA y lesiones de cuerpos de Lewy en la autopsia, tenían durante la vida, una mayor frecuencia de bradicinesia, rigidez muscular y deterioros de la marcha y de la postura que los pacientes que sólo evidenciaban la DTA (Hulette, Mirra, Wilkinson, Heyman, Fillenbaum y Clark, 1995). Estos datos clínicos y neuropatológicos han llevado a muchos investigadores a la conclusión de que la presencia de disfunción extrapiramidal en la DTA puede representar la variante de los cuerpos de Lewy, es decir, un subtipo específico de este trastorno. En muchos casos, los pacientes con este subtipo manifiestan rasgos conductuales o psicóticos como paranoia y alucionaciones auditivas o visuales (McKeith, Perry, Fairbairn, Jabeen y Perry, 1992). En algunos estudios estos pacientes muestran una progresión más rápida de la enfermedad de la que tiene los pacientes con DTA sólo. En otros estudios, la duración de la demencia

es la misma en los dos grupos (Hulette, Mirra, Wilkinson, Heyman, Fillenbaum y Clark, 1995).

6.1.2. Síntomas conductuales y cambios de personalidad en la demencia de tipo Alzheimer.

Se ha informado de que aproximadamente el 25 por 100 de los sujetos con DTA leve y el 50 por 100 de los que tienen DTA severa muestran alteraciones conductuales, como alucinaciones, delusiones, malas identificaciones y agitación (Rubin, Drevets y Burke, 1988; Bracco, Gallato, Grigoletto, et al., 1994). Se piensa que la presencia de tales síntomas psicóticos describe un subgrupo de pacientes que tienen una tasa más rápida de declive cognitivo que la que muestran los pacientes con DTA no psicóticos (Chui, Lyness, Sobel y Schneider, 1994). La significación biológica de esta asociación entre conducta y cognición es desconocida, pero parece razonable asumir que los cambios patológicos y bioquímicos que experimenta el cerebro relacionados con la psicosis pueden afectar también al grado de declive cognitivo. Aunque la frecuencia de fenómenos alucinatorios o de otros síntomas psicóticos parece que aumenta con la duración de la DTA, estas manifestaciones también se observan con frecuencia en las primeras etapas de la enfermedad.

6.1.3. Lenguaje en la demencia de tipo Alzheimer.

Varios estudios han informado de que los trastornos del lenguaje severos en pacientes con DTA están con frecuencia asociados con el inicio temprano y la progresión rápida de la enfermedad. Bracco, Gallato, Grigoletto, et al., (1994) realizaron un estudio longitudinal, en el que durante nueve años evaluaron los diversos factores clínicos que afectaban al curso y a la supervivencia de los pacientes con DTA. Este estudio mostró, entre otras cosas, que la discapacidad severa del lenguaje era el factor relacionado con la mortalidad más significativo, pero que la edad de inicio no guardaba ninguna correspondencia con el riesgo de muerte. Sin embargo, Heyman, Wilkinson, Hurwitz, et al., (1987) encontraron que las personas con DTA más jóvenes con trastornos del lenguaje severos, tenían una tasa de institucionalización y de muerte más alta que las personas con DTA de edad avanzada y con un grado

similar de deterioro de la capacidad de lenguaje. El hecho de que se haya encontrado que los pacientes con DTA de aparición temprana presentan una tasa más alta de trastornos del lenguaje que los pacientes con DTA de

aparición tardía (Koss, Fillenbaum, Mohs, et al., 1996), hace sospechar de una posible relación entre estas manifestaciones de dificultades en el lenguaje y la supervivencia de estos pacientes. No obstante hoy por hoy no está claro si realmente los pacientes con alteraciones en el lenguaje en los primeros momentos de manifestación de la enfermedad constituyen un subtipo dentro de la DTA (Heyman, 1996), o si se podrían considerar como casos de afasia progresiva que se encuadrarían en las demencias focales que hemos mencionado con anterioridad.

CAPÍTULO 2. LA NEUROPSICOLOGÍA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

---

1. *¿Qué es la Neuropsicología?.*
2. *La evaluación neuropsicológica en la demencia de tipo Alzheimer.*
3. *Las funciones cognitivas en la demencia de tipo Alzheimer y su evaluación neuropsicológica.*
4. *La rehabilitación neuropsicológica de la demencia de tipo Alzheimer.*

1. ¿QUÉ ES LA NEUROPSICOLOGÍA?.

La neuropsicología se define como la ciencia que estudia las relaciones que existen entre los procesos psíquicos o las funciones mentales superiores (cognitivas y emocionales) y las estructuras y las funciones cerebrales que las sustentan.

Se considera que la primera vez que se pronunció el término de "neuropsicología" fue en el discurso que pronunció Osler en el Hospital John Hopkins en abril de 1913 (Bruce, 1985). Tuvieron que pasar varios años para que apareciera en un texto publicado y fue en el libro de Hebb (1949): "The Organization of Behavior: A neuropsychological theory". Quizás la persona que más contribuyó a su difusión fuera Lashley, como le reconocieron Beach, Hebb, Morgan y Nissen (1960) en la obra "The neuropsychology of Lashley". Como Luria (1973) señala, este término identifica "una nueva rama de la ciencia cuyo fin único y específico es investigar el papel de los sistemas cerebrales particulares en las formas complejas de la actividad mental" (p. 16).

En esos primeros momentos los trabajos que se realizaban en este campo estaban centrados en la integración de la neurología y la psicología fisiológica, para lo cual empleaban fundamentalmente animales en sus experimentos. Con el desarrollo de esta ciencia los investigadores se preocuparon de ampliar sus estudios a sujetos humanos y ya en la década de los 60 se concebía a la neuropsicología como el estudio de las relaciones entre el cerebro y la conducta. En este momento aparecen las dos primeras revistas especializadas: *Neuropsychologia*, fundada por H. Hécaen en 1963, y *Cortex*, con E. De Renzi como primer editor en 1964 (Benton, 1987).

La neuropsicología es una ciencia muy reciente, que ha experimentado un gran auge en los últimos años debido en gran medida a la declaración de los años 90 como "La Década del Cerebro" por el Consejo Asesor Nacional del Instituto de Trastornos Neurológicos de Estados Unidos y por el Segundo Congreso de la Sociedad Paneuropea de Neurología (Ruano, 1996). Pero también goza de una consideración cada vez más importante en el terreno de las neurociencias. En su concepción como ciencia han influido y siguen influyendo otras disciplinas my diversas. Como señala Lilianne Manning (1992),

la neuropsicología es una aproximación multidisciplinar en la que se consideran los datos provenientes de diferentes ciencias. La primera y más destacada es la procedente de la psicología, de hecho, se considera a la neuropsicología como una especialidad de la misma. Ambas disciplinas se encargan de estudiar la conducta del hombre, pero este estudio se puede realizar desde muy diversos enfoques: clínico, social, educativo, teórico, laboral, etc., y la neuropsicología trata de explicar cómo nos comportamos los seres humanos acudiendo a los aspectos más estructurales y fisiológicos del cerebro, el órgano que dirige toda la conducta.

Pero tal y como su prefijo señala, todas las ciencias que están relacionadas con el estudio del cerebro son importantes para ella: la neurobiología, la neuroanatomía, la neurorradiología, la biología molecular, etc. Si estableciéramos un orden jerárquico dentro de este campo en relación con el estudio del cerebro, las ciencias que se ocupan de los aspectos más básicos (por ejemplo, neuroquímica, neurogenética, etc.) se situarían en un nivel inferior y la neuropsicología se situaría en uno de los escalones más altos, ya que engloba en cierta forma a las demás ciencias, al estudiar los procesos y las manifestaciones más complejas del funcionamiento de este órgano vital. Por esta razón la neuropsicología mantiene unas relaciones muy estrechas con disciplinas como la neurología, la neurorradiología, la neurocirugía, la psiquiatría y la neurorrehabilitación, como veremos cuando comentemos los objetivos y las utilidades principales que tiene la evaluación neuropsicológica en relación con el diagnóstico y la rehabilitación de las personas con lesión cerebral.

Hasta mediados de los años 60, el método de estudio más característico de la neuropsicología clásica era el "anatomoclínico", mediante el cual se establecía una relación entre una serie de comportamientos anómalos bien delimitados y una determinada zona del tejido cerebral. Se empleaban técnicas como: la estimulación eléctrica cerebral; procedimientos neurorradiológicos como la angiografía; la administración de amital sódico o se estudiaban pacientes a los que se había practicado una lobectomía (Manning, 1992).

Pero no ha sido el único enfoque que han empleado los

neuropsicólogos. Procedente de la Unión Soviética nos llegó el enfoque clínico desarrollado por uno de los considerados "Padres de la Neuropsicología": A.R. Luria. Este autor estableció un método de valoración sistemático de carácter observacional e intuitivo con el que se podían realizar estudios exhaustivos de casos clínicos. Influido por la tradición de la psicofisiología soviética, los planteamientos de Vigotsky y su experiencia personal en el trato con soldados con lesiones cerebrales durante la II Guerra Mundial, Luria planteó un modelo de evaluación neuropsicológica basado en la localización de las lesiones y una metodología para la rehabilitación de las funciones afectadas por el daño cerebral. Después de veinte años de estudios publicó la obra "Las funciones corticales superiores del hombre" (1962), sin duda considerada como la primera gran obra de la neuropsicología clínica, donde establece una teoría de la organización funcional de los sistemas cerebrales implicados en la regulación de la actividad psicológica humana. Como exponente actual de esta visión podemos citar los trabajos de Anna-Lisse Christiensen y su equipo en Dinamarca. Este modo de entender la neuropsicología ha permitido un desarrollo importante de esta disciplina, pero hay que tener en cuenta que el marco que plantean se basa en la experiencia clínica personal y en la intuición, algo difícil de objetivar, y el hecho de que sólo se estudien cerebros dañados puede llevar a considerar que lo anormal más que lo normal concierne a la organización del cerebro y la conducta (Kolb y Whishaw, 1990).

Otro enfoque más característico de la tradición americana ha sido el psicométrico. Surgió principalmente de la necesidad planteada por neurólogos y psiquiatras de conocer si la naturaleza de un problema era orgánica o funcional, y a partir de ahí averiguar si se trataba de una lesión difusa o focal, localizada en el hemisferios derecho o izquierdo, etc. Esta metodología se basa en la comparación de individuos con posible lesión cerebral con un grupo de personas con un cerebro supuestamente intacto. Se aplica una serie de pruebas y los resultados que se obtienen de ellas se trasladan a unas puntuaciones transformadas (puntuaciones típicas, percentiles, etc.) que permiten delinear un perfil que posibilita detectar, con una probabilidad de error conocida, la presencia o no de daño cerebral. En algunos casos, la existencia de normas sobre individuos con determinadas patologías cerebrales, permite que se comparen las puntuaciones de los pacientes con estos patrones y que

se pueda establecer una determinada categoría nosológica o hacer un diagnóstico diferencial.

En estas concepciones de la neuropsicología lo que más importaba era la explicación de los procesos patológicos que aparecían en las personas con lesiones cerebrales. No fue hasta la década de los 70, con la aparición de la Neuropsicología Cognitiva, cuando los neuropsicólogos centraron su interés en el estudio de los procesos normales, es decir, comenzaron a realizar investigaciones en las que teniendo como objetivo el estudio de sujetos normales, se basaran en alguna medida en los datos que recogían de *pacientes con daño cerebral (Manning, 1992). A continuación presentamos* esta nueva perspectiva.

1.1. EL ENFOQUE DE LA NEUROPSICOLOGÍA COGNITIVA.

Ellis y Young (1996) consideran que la aproximación al conocimiento de la mente y el cerebro que propone la neuropsicología cognitiva es al mismo tiempo antigua y nueva: antigua porque los problemas que trata son los mismos que han interesado a filósofos, psicólogos, neurólogos y demás, durante cientos de años; y nueva, porque ha sido en los últimos 15 años cuando la neuropsicología cognitiva ha quedado establecida y ha articulado su aproximación diferenciada.

La neuropsicología cognitiva depende en gran medida de la observación de la conducta que muestra las personas con daño cerebral pero también está guiada por el marco conceptual que proporciona la psicología cognitiva (Parkin, 1996). La psicología cognitiva se puede definir como la rama de la psicología que intenta proporcionar una explicación científica de cómo el cerebro lleva a cabo las funciones mentales complejas como la visión, la memoria, el lenguaje y el pensamiento, etc. Estas capacidades subyacen a nuestra habilidad diaria para reconocer objetos y personas familiares, encontrar nuestro camino en el mundo, hablar, leer, escribir, planificar y realizar acciones, tomar decisiones y recordar (Eysenck, 1984; Smyth, Morris, Levy y Ellis, 1987). La neuropsicología, como ya hemos mencionado, estudia la forma en que las estructuras y los procesos particulares del cerebro median el comportamiento,

abarcando aspectos como los deseos y las emociones y los componentes cognitivos de la vida mental. La neuropsicología cognitiva representa la convergencia de la psicología cognitiva y la neuropsicología. Como Campbell (1987) definió, la neuropsicología es cognitiva en la medida en que pretende clasificar los mecanismos de las funciones cognitivas como pensar, leer, escribir, hablar, reconocer o recordar, haciendo uso de la evidencia procedente de la neuropatología.

La neuropsicología cognitiva se fundó con el principio de que uno de los caminos más fáciles para entender cómo funciona un sistema es observar lo que ocurre cuando va mal y falla. Mediante el registro y el análisis cuidadoso de los diversos errores que pueden ocurrir en un sistema se puede construir una imagen de cómo están organizados los componentes y cómo operan (Parkin, 1996). Pretende explicar los patrones de la actuación intacta y deteriorada que se observa en los pacientes con daño cerebral en términos de alteración de uno o más de los componentes de una teoría o un modelo del funcionamiento normal y, a la inversa, intenta trazar unas conclusiones sobre los procesos normales e intactos de los trastornos observados (Ellis y Young, 1996). Por tanto, la neuropsicología cognitiva tiene dos objetivos básicos (Coltheart, 1986; Ellis, 1983):

1. El primero es explicar los patrones de las realizaciones cognitivas afectadas o intactas que se pueden observar en los pacientes con lesiones cerebrales, en términos de alteración de uno o más componentes de una teoría o modelo del funcionamiento cognitivo normal.

2. El segundo objetivo de la neuropsicología cognitiva es extraer conclusiones sobre los procesos cognitivos intactos y normales a partir de los patrones de habilidades afectadas e intactas observadas en pacientes con lesiones cerebrales.

Esta concepción de la neuropsicología se desarrolló inicialmente en Gran Bretaña con autores como Marshall, Newcombe, Warrington y Shallice. Con una orientación hacia la investigación básica, tomó algunos de los

principios que estaban fundamentando la psicología cognitiva, como la hipótesis de la modularidad procedente de los trabajos de Marr (1976, 1982) y Fodor (1983), y desarrolló otros principios básicos como la transparencia, las operaciones convergentes, las disociaciones, la importancia de los estudios de caso único, etc. En Estados Unidos, el grupo de Boston, aplicó esta perspectiva con una orientación más práctica. Su metodología se basa fundamentalmente en el análisis de los errores que comete el paciente cuando realiza diversas pruebas de carácter neuropsicológico, y se interesa especialmente por las estrategias que utiliza y las que potencialmente podría emplear. De esta forma el perfil que se obtiene del deterioro neuropsicológico del paciente se puede aplicar directamente al desarrollo de programas de rehabilitación con un orientación individual (Delis, Kramer, Fridlund y Kaplan, 1990).

Si nos planteáramos analizar qué ha ocurrido durante estas dos décadas de evolución de la neuropsicología cognitiva llegaríamos a la conclusión de que esta disciplina no sólo ha conseguido consolidarse sino que ha sufrido un impulso importante, con numerosas publicaciones dedicadas específicamente a este campo. Manning (1992) señala dos razones que explican este crecimiento: por una lado, la motivación de los neuropsicólogos de evaluar y tratar las consecuencias que las diferentes funciones cognitivas manifiestan en un paciente con un daño cerebral. La segunda razón es el desconcierto que produce el enfrentamiento a un órgano humano que apenas conocemos y el reto que supone el explorar en profundidad los mecanismos que están en la base de los procesos cognitivos que se ven alterados y preservados en estos pacientes. Parece así que la neuropsicología cognitiva no sólo no ha defraudado a sus progenitores sino que cada día está promoviendo más y mejor investigación.

2. LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Como parte del proceso diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer, las personas con sospecha de deterioro cognitivo son sometidas a una serie de exámenes médicos, pruebas de laboratorio, técnicas de neuroimagen, etc. Pero si seguimos los diferentes criterios diagnósticos propuestos para la

demencia (DSM-IV, CIE-10, NINCDS-ADRDA), es necesario realizar también una adecuada evaluación neuropsicológica, ya que sólo así se podrán detectar efectivamente los problemas que tiene la persona en funciones como la memoria, la atención y la orientación, el lenguaje, las capacidades visuoperceptivas, el pensamiento y las funciones ejecutivas. Por ello, la evaluación neuropsicológica es un componente esencial en la exploración clínica de estas personas (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes, Pelegrín y Marta, en prensa; Muñoz Céspedes, Fernández Guinea, Pelegrín y Carrero, en prensa).

2.1. PRINCIPALES OBJETIVOS.

La falta de herramientas diagnósticas neurológicas y neurradiológicas con buenos índices de sensibilidad y especificidad hace que el diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer se base esencialmente en los déficit neuropsicológicos y/o en las observaciones conductuales. Venneri, Turnbull y Della Sala (1996) han encontrado que la valoración neuropsicológica alcanza por sí misma un grado de precisión estimado entre el 85 y el 90 por 100, siendo superior cuando se compara la actuación del sujeto en diferentes tests neuropsicológicos en dos sesisones sucesivas con un intervalo aproximado de 6 a 8 meses.

La importancia de la evaluación neuropsicológica se ve reforzada si tenemos en cuenta sus múltiples utilidades o funciones que se recogen en la tabla 9 (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes y Pelegrín, en prensa).

TABLA 9. Principales aplicaciones de la evaluación neuropsicológica en el campo de las demencias.

1. Diagnóstico precoz del deterioro cognitivo y de la presencia de demencia, tanto en el ámbito clínico como en los estudios epidemiológicos realizados en la comunidad (Lobo, Dewey, Copeland, Día y Saz, 1992). Existen estudios que avalan que los métodos neuropsicológicos tienen una alta sensibilidad y especificidad en la detección de la demencia, estableciendo el funcionamiento premórbido del sujeto y utilizando medidas de memoria episódica, memoria semántica y funcionamiento visuoespacial (Almkvist y Bäckman, 1993).
2. Diagnóstico diferencial con otras entidades con las que puede confudirse la demencia como son: a) el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento; b) los déficit cognitivos focales; c) la depresión, el delirium, etc.
3. Delimitación de los perfiles clínicos característicos de los diferentes tipos de demencia y de las variadas entidades que pueden producir demencia.
4. Establecimiento del curso y del grado de severidad de las demencias. Por ejemplo, Almkvist y Bäckman (1993) señalan la utilidad de pruebas de memoria episódica, memoria semántica y de velocidad psicomotora para este fin.
5. Delimitación de las capacidades cognitivas afectadas y preservadas, que pueda servir de línea base para comparar la actuación del sujeto en diferentes sesiones y momentos y valorar la evolución, el curso y el pronóstico.
6. En relación con el punto anterior, permite diseñar intervenciones terapéuticas que se basen en los puntos fuertes del paciente para tratar aquellos puntos más débiles y susceptibles de rehabilitación neuropsicológica.
7. Evaluación de la eficacia terapéutica de los diferentes tratamientos neurofarmacológicos y neuroquirúrgicos.
8. Valoración médico-legal del nivel de deterioro cognitivo. En este sentido sería importante señalar dos aspectos frecuentes: la capacidad del sujeto para conducir y para manejar sus asuntos financieros y legales.
9. Participación en la investigación en el campo de las neurociencias y especialmente de los estudios que correlacionan datos en campos como la neuroanatomía, neuropatología, genética, neuroquímica y neuroimagen, para establecer posibles etiologías, factores de riesgo, etc., de las demencias para las que aún son desconocidas.

2.2. FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LAS PERSONAS CON DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

Los datos que se obtienen en las pruebas neuropsicológicas pueden estar mediados por diversos factores que se agrupan en dos grandes categorías: 1) relacionados con las características el individuo y 2) relacionados con las medidas psicológicas (Miller, 1996).

Entre los factores relacionados con los sujetos podemos destacar:

a) *Las características demográficas* como el sexo, los años de escolarización y el nivel sociocultural, la preferencia manual, etc.;
b) *El envejecimiento* y los cambios cerebrales que lleva consigo;
c) *Las disminuciones sensoriales*, sobre todo en la vista y en la audición; estas pérdidas pueden dificultar en algunos momentos la aplicación de pruebas;
d) Tienen mayor riesgo de sufrir diferentes *problemas físicos* que puede interactuar con el funcionamiento psicológico, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las infecciones, etc.;
e) Tienen más tendencia a padecer *otras enfermedades* neurológicas y/o trastornos emocionales y conductuales (por ejemplo, la depresión);
f) Son más sensibles a los *efectos secundarios de los fármacos* (adormecimiento), especialmente cuando se da la polifarmacia;
g) En la selección de tests e instrumentos hay que tener presente el *estadio evolutivo* de la demencia; y
h) La *ausencia de conciencia de la enfermedad*, puede afectar también al nivel de exactitud y veracidad de la información que pueda proporcionar (Vasterling, Seltzer, Foss y Vanderbrook, 1995; Seltzer, Vasterling, Hale y Khurana, 1995).

Como factores relacionados con las medidas psicológicas podemos mencionar:

a) La falta de datos normativos de personas de edad avanzada en muchos de los tests más útiles y populares;
b) La necesidad de desarrollar instrumentos que sean capaces de detectar diferencias en el funcionamiento de personas severamente deterioradas (Miller, 1996) y
c) El deseo de mejorar la fiabilidad y validez de los tests más usados, muchos de los cuales proceden del mundo anglosajón y requieren una adaptación a las características de los sujetos de nuestro país.

En la evaluación neuropsicológica debemos valorar no sólo las funciones cognitivas, sino también el funcionamiento premórbido del paciente, las características de personalidad, los posibles cambios conductuales, y sobre todo, estudiar la influencia que tienen todas estas variables en la capacidad del paciente para llevar a cabo con éxito las diversas actividades de la vida diaria.

En los últimos años ha habido una gran proliferación de instrumentos de valoración de las demencias, lo que dificulta a veces la selección de las pruebas más adecuadas. Con la pretensión de no ser exhaustivos, describimos a continuación las pruebas más populares y las más eficaces para valorar cada uno de los aspectos que acabamos de mencionar.

2.3. ESCALAS BREVES O PRUEBAS DE "*SCREENING*".

Son tests fáciles y breves de aplicar (entre unos 5 y 15 minutos) que constan de varias preguntas en relación con las diferentes funciones intelectuales (la orientación temporal y espacial, la atención, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria, etc.). La puntuación global que se obtiene sirve para hacer una distinción dicotómica entre normal versus patológico y destacar aquellos sujetos que requerirían una evaluación neuropsicológica más completa. En este sentido se han mostrado útiles para detectar un deterioro cognitivo general, con una alta sensibilidad pero con un índice de especificidad bastante menor, lo que lleva consigo el cometer errores, sobre todo, en el sentido de falsos positivos, (es decir, señalarían a sujetos normales como dementes). Las principales aplicaciones que tienen estos tests son: el proporcionar una visión rápida del paciente, el servir de instrumento para

valorar el siguimiento de paciente a lo largo del tiempo y el correlacionar sus puntuaciones con otras variables de interés (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes, Pelegrín y Marta, en prensa).

Las pruebas más empleadas para hacer una exploración rápida del funcionamiento cognitivo son: el Mini Examen del Estado Mental ("*Mini Mental State Examination*") (MMSE)(Folstein, Folstein y McHugh, 1975), modificado y adaptado al español por Lobo y cols en 1979 (el Mini Examen Cognoscitivo), y por Tolosa, Alom y Forcadell (1987), el "*Short Portable Mental Status Questionnaire*" (SPMSQ)(Pfeiffer, 1975), validado en España (Montalvo, Rodríguez y Ruipérez, 1992), el examen mental de Strub y Black (1985), el "*East Boston Memory Test*" (Albert, Smith, Scherr, et al., 1991), el "*Mental State Questionnaire*" (SMQ)(Kahn, Goldfarb, Pollack y Peck, 1960), el "*Information-Concentration-Memory Test*" (ICM)(Blessed, Tomlison y Roth, 1968), una prueba de aparición reciente el "*Milan Overall Dementia Assessment*" (MODA)(Brazelli, Capitani, Della Sala, Spinnler y Zuffi, 1994), el SIDAM-E, una prueba también validada con población española (Saz, Pascual, Lobo y Morales, 1993). Una versión de estas pruebas que se puede realizar por teléfono es la entrevista telefónica para el estudio cognitivo (Brandt, Spencer y Folstein, 1988)(Gude, Calvo y Carrasco, 1994).

Si se pretende estudiar los cambios conductuales, de la personalidad y el funcionamiento en las actividades de la vida diaria se puede utilizar la escala de demencia de Blessed (Blessed, Tomlison y Roth, 1968). Para establecer el posible origen vascular de los trastornos cognitivos se utiliza la escala de isquemia de Hachinski (Hachinski, Iliff, Zihka, et al, 1975). Si la valoración se debe realizar a personas que presentan un deterioro más severo es aconsejable utilizar tests más recientes especificamente diseñados para estos grupos como el "*Test for Severe Impairment*" (Albert y Cohen, 1992). Y si nos encontramos con pacientes encamados podemos emplear un test entrevista como es el "*High Sensitive Cognitive Screen*" (HSCC)(Faust y Fogel, 1989).

2.4. BATERÍAS Y PRUEBAS DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICAS.

Estas baterías están diseñadas para evaluar de una forma más amplia las diferentes funciones cognitivas de los pacientes con posible demencia, por lo que su aplicación requiere más tiempo que las pruebas anteriores. Constan de un número variable de tests; algunos de ellos son más sensibles para establecer el diagnóstico precoz y otros para realizar el diagnóstico diferencial entre las propias demencias y con otras enfermedades neurológicas.

Las pruebas más características son: la "*Mattis Dementia Rating Scale*" (MDRS)(Mattis, 1976, 1988), la "*Extended Scale for Dementia*" (ESD)(Hersch,1979), el "*Cambridge Index of Mental Disorder in the Elderly*" (CAMDEX)(Vilalta, Llinás, López Pousa, Amiel y Vidal, 1990), la "*Hierarchic Dementia Rating Scale*" (HDR)(Cole y Dastoor, 1983), el Syndrom Kurztest (SKT)(Erzigkeit, 1989), la "*Severe Impairment Battery*" (SIB)(Panisset, Roudier, Saxton y Boller, 1994).

Y más específicamente para la valoración de la demencia de tipo Alzheimer se emplean:

- La "*Alzheimer's Disease Assessment Scale*" (ADAS)(Mohs, Rosen y Davis, 1983): es la batería que se emplea normalmente para valorar la eficacia de los diferentes ensayos clínicos. La razón de esta popularidad es que permite, en un espacio de tiempo relativamente corto, obtener una muestra de los diferentes dominios intelectuales y de los cambios de conducta y se puede aplicar a pacientes que varíen en un rango amplio de severidad. Consta de dos escalas: una evalúa los aspectos no cognitivos como son la depresión, las alucinaciones, el apetito, las ideas delirantes, etc., y la escala ADAS-Cog que valora fundamentalmente el lenguaje, la memoria y las praxias. Esta prueba está validada en España por diferentes grupos de investigadores (Pascual, Saz, Larrumbe, Martínez-Lage, Muruzábal, Morales, et al, 1997; Peña Casanova, Aguilar, Santacruz, Bertran-Sierra, Hernández, Sol, et al, 1997a,b).

- La batería del "*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*" (CERAD)(Welsh, Butters, Hughes, Mohs y Heyman, 1992; Welsh et al, 1994): esta batería se incluye en el trabajo que realizaron en la Duke University de Estados Unidos para estandarizar los métodos que se empleaban para valorar los aspectos clínicos, neuropatológicos y de neuroimagen de la DTA. La evaluación neuropsicológica consta de 7 tests que valoran principalmente el lenguaje, la memoria y las praxias. Incluye la escala de demencia de Blessed, el "*Short Blessed Test*" (Blessed, Tomlison y Roth, 1968) y el "*Clinical Dementia Rating*" (Hughes, Berg, Danzinger, et al, 1988). Esta batería ha sido traducida y adaptada al español (Larrumbe, 1997).

2.5. ESCALAS CONDUCTUALES.

Las alteraciones en los ámbitos conductual y de la personalidad son comunes en las personas con DTA, aunque son más frecuentes en fases avanzadas, pueden aparecer también en los primeros estadios. Los trastornos de la conducta más frecuentes son la depresión, la apatía, los delirios, la agitación, la irritabilidad, la agresividad, la inquietud. Dentro de los cambios de personalidad se pueden citar el egocentrismo, la impulsividad, la rigidez y la indiferencia.

Se han desarrollado escalas globales para valorar estas alteraciones como la "*Behavioral Syndromes Scales for Dementia*" (BSSD)(Devanand, Brockington, Moody, et al, 1992), la "*Dementia Behavioral Disorder Scale*" (DBD)(Baumgarten, Becker y Gauthier, 1990), la subescala "*Behavioral Rating Scale*" (BRS) del "*Clifton Assessment Procedure for the Elderly*" (CAPE)(Pattie y Gilleard, 1979), la "*Sandoz Clinical Assessment Geriatric Rating Scale*" (SCAG)(Venn, 1983), la subescala no cognitiva del ADAS, la "*Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for AD*" (CERAD BRSD) y dentro de la Escala de demencia de Blessed hay un apartado que recoge estos aspectos. También se han diseñado pruebas específicas para valorar estados de ánimo en esta población como la escala de depresión geriátrica de Yesavage (Yesavage, Brink Rose, et al., 1983), la escala de

depresión de Hamilton (1960) y la "*Psychogeriatric Assessment Scales*" (PAS)(Jorm, Mackinnon, Henderson, Christensen, Korten, Cullen et al, 1995; Jorm, Mackinnon, Christensen, Henderson, Jacomb y Korten, 1997). Para valorar otros trastornos psiquiátricos se puede aplicar la "*Brief Psychiatric Rating Scale*" (BPRS) (Overall y Gorham, 1962) y el "*Neuropsychiatric Inventory*" (NPI)(Cummings, Mega, Gray, Rosenberg-Thompson, Carusi y Gornbein, 1994). En cuanto a la no conciencia de la enfermedad podemos mencionar la adaptación española de la escala de competencia conductual del paciente ("*Patient Competency Rating Scale*") (Prigatano y Fordyce, 1986; Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997b) que permite contrastar la información de pacientes y familiares respecto a la realización de algunas de las actividades más importantes de la vida diaria.

2.6. ESCALAS FUNCIONALES.

La valoración de la capacidad del sujeto para realizar con éxito las diferentes actividades cotidianas es fundamental en los pacientes con DTA, ya que es uno de los requisitos que se recogen en los diferentes criterios diagnósticos propuestos y mencionados anteriormente. Los datos que se recoge en estas escalas se basan o bien en la observación directa del sujeto en su medio habitual, o bien en la información que nos proporcionan los familiares o los cuidadores principales. El deterioro cognitivo tiene una influencia directa sobre estas capacidades funcionales, afecta primero y principalmente a las actividades más complejas; de hecho no es hasta las etapas más avanzadas de la demencia cuando los sujetos necesitan de otra persona para su autocuidado.

Hay numerosos instrumentos para evaluar la capacidad funcional de las personas con demencia, por lo que vamos a señalar los más populares como son el índice de actividades de la vida diaria de Katz (Katz y Akpom, 1976; Katz, Ford, Moskowitz, Jackson y Jaffe, 1963), el índice de Barthel (Mahoney y Barthel, 1965), la "*Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities of Daily Living*" (PGC-IADL)(Lawton y Brody, 1969), la "*Rapid Disability Rating-Scale-2*" (RDRS-2)(Linn y Linn, 1982), la escala de demencia de Blessed (Blessed, Tomlison y Roth, 1968), la "*Interview for Deterioration in Daily Life in Dementia*"

(IDDD)(Teunisse, Derix y Crever, 1991), el "Functional Assessment Staging"(FAST)(Sclan y Reisberg, 1992), la "*London Psychogeriatric Rating Scale*" (LPRS)(Herch, Kral y Palmer, 1978), la "*Structured Assessment of Independent Living Skills*" (SAILS)(Mahurin, DeBettignies y Pirozzolo, 1991), la escala física de Actividades Avanzadas de la Vida Diaria (Reuben, Laliberte, Hiris y Mor, 1990), y el "*Cognitive Performance Test*" (Burns, Mortimer y Merchak, 1994).

2.7. RECOGIDA DE INFORMACIÓN DE LOS FAMILIARES.

En la evaluación neuropsicológica de las personas con DTA no podemos olvidar los comentarios que sobre el deterioro cognitivo y funcional nos proporcionan los familiares o cuidadores principales. Aunque sin duda es una fuente de información imprescindible a la hora de diagnosticar la enfermedad, hay que recordar que esta información puede ser imprecisa o estar sesgada, sobre todo cuando los familiares tienden a negar o a minimizar los problemas que presenta el paciente. Muchas de las baterías y de los tests que hemos ya comentado incluyen apartados y preguntas en los que se recoge la opinión del familiar. No obstante, se han desarrollado diferentes cuestionarios y escalas más específicos para obtener información de los familiares sobre la afectación de las capacidades cognitivas y el nivel de independencia funcional del paciente. Las más comúnmente empleadas son el "*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*" (IQCODE)(Jorm, 1994; Morales, González-Montalvo, del Ser y Bermejo, 1992, Morales, González-Montalvo, Bermejo, del Ser, 1995), el "*Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument*" (GERRI)(Schwartz, 1983) y adaptado a nuestro entorno tenemos el test del informador (González Montalvo, 1991).

2.8. TAREAS DE ORDENADOR.

Las ventajas que aporta esta metodología (como el permitir presentar los materiales de test de una forma rigurosamente estandarizada y la precisión con que recoge el tiempo de reacción) y los estudios que se han realizado para probar diferentes hipótesis sobre las diferencias entre la velocidad de procesamiento de las personas jóvenes, mayores y con demencia, han

favorecido el desarrollo de baterías especialmente diseñadas para evaluar a personas mayores o con posible demencia (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes, Peregrin y Marta, en prensa). Estas baterías han tenido en cuenta los problemas propios de estas poblaciones, y así por ejemplo, para solventar los problemas de memoria de estas personas utilizan instrucciones simples, muy breves y fáciles de recordar. Podemos mencionar dos ejemplos: la batería desarrollada en 1986 por Carr, Woods y Moore y la Batería Automatizada de Tests Neuropsicológicos Automatizados de Cambridge "Cambridge Automated Neuropsychological Test Automated Battery" (CANTAB) de Morris, Evenden, Sahakian y Robins (1987).

3. LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER Y SU EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.

No cabe duda que una de las características principales de la demencia de tipo Alzheimer es el deterioro cognitivo que sufren los pacientes. En las primeras fases este peor rendimiento va a afectar sólo a pequeñas áreas de su vida cotidiana pero con el desarrollo de la enfermedad, se van a ir viendo afectadas poco a poco todas las funciones cognitivas. A continuación vamos a describir brevemente cómo están afectadas las funciones psíquicas superiores en estas personas que padecen la demencia de tipo Alzheimer. Para ello nos basaremos en los diferentes trabajos que hemos realizado sobre el tema (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes y Pelegrín, en prensa; Fernández Guinea, Muñoz Céspedes, Pelegrín y Marta, en prensa).

3.1. ESTIMACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO.

Como hemos mencionado en otro lugar (Muñoz Céspedes y Fernández Guinea, 1997), existen diferentes métodos e índices para establecer el nivel de funcionamiento previo. Quizás el método más ampliamente utilizado se basa en la aparente preservación de la capacidad de lectura en las personas mayores y sobre todo, en pacientes con demencia. Teniendo en cuenta además, que la lectura correlaciona con la inteligencia general, Nelson y O'Connell (1978) diseñaron un test de lectura de palabras irregulares "National Adult Reading

Test" (NART), que se ha mostrado como un instrumento válido para estimar el nivel intelectual premórbido de los pacientes con demencia. De hecho, este test se ha traducido a casi todos los idiomas de los países occidentales. En España, se ha validado el "Test de Acentuación de Palabras" (Gónzalez Montalvo, 1991), que sigue principios parecidos a los del NART. No obstante, debemos señalar que la descrita preservación de la lectura ha sido cuestionada en recientes estudios realizados en sujetos con demencia moderada de tipo Alzheimer (Patterson, Graham y Hodges, 1994).

3.2. ORIENTACIÓN.

Unos de los síntomas primeros y característicos de las personas con DTA es la desorientación: suelen tener dificultades para saber el día en que están y para desenvolverse en ambientes no familiares. En etapas más avanzadas de la enfermedad esta desorientación también se produce en lugares más conocidos e incluso pueden no distinguir entre la derecha y la izquierda. Por ello se deben valorar estos aspectos de la orientación temporal, espacial y personal. Las escalas breves o los tests de *"screening"* incluyen una serie de preguntas acerca del día de la semana, del mes, el año, el lugar en el que se encuentran, etc., que resultan útiles para valorar esta capacidad; es bueno también preguntar a los familiares sobre si ha habido algún episodio en que los pacientes se hayan desorientado o perdido, tanto en lugares familiares como nuevos.

Entre los instrumentos existentes para valorar la orientación temporal destaca el test de Benton, Van Allen y Fogel (1964). Una puntuación superior a cinco puntos es significativa de la existencia de desorientación temporal. Es un test que ha demostrado su sensibilidad para detectar déficits cognitivos en la enfermedad de Alzheimer y para diferenciar pacientes con demencia de aquellos con pseudodemencia.

3.3. ATENCIÓN.

La atención es una capacidad cognitiva compuesta de diferentes componentes que varían en su grado de complejidad y que constituye la base

de todos los procesos cognitivos. En las primeras etapas las personas con DTA tienen preservados los aspectos más simples de la misma como son el ámbito atencional, la capacidad para focalizar y sostener la atención o el fijarse en los detalles visuales y auditivos (Zec, 1993). Sin embargo, sí suelen presentar una disminución en la habilidad para alternar y dividir la atención en más de una tarea o aspecto de la misma y resistir la interferencia (situación en la que experimentamos un evento pero nuestros recuerdos se ven interrumpidos por otro acontecimiento que ocurre inmediatamente después del primero). Las personas con demencia moderada o severa pueden tener dificultades en todos estos aspectos atencionales.

Durante la realización de las tareas neuropsicológicas podemos observar si el paciente está totalmente despierto, alerta y si es capaz de establecer y sostener un foco de atención. También se debe valorar si el paciente tiene tendencia a distraerse con facilidad y si es capaz o no de retornar a la tarea sin grandes dificultades. Los diferentes niveles de la atención se pueden evaluar mediante tests que valoran:

a) El *ámbito atencional*, como los subtests de dígitos del WAIS y el de ámbito espacial del WAIS-R-NI (Kaplan, Fein, Morris y Delis, 1991), o los de memoria inmediata de dígitos y memoria inmediata visual de la Escala de Memoria de Wechsler-Revisada (Wechsler, 1987);
b) La *vigilancia, la fatiga y la capacidad de atención sostenida y selectiva* mediante tareas de cancelación o de ejecución continua, como el "*Continuos Performance Test*".

Los niveles más superiores de la atención se pueden estudiar mediante tareas que exijan el control atencional de la información, la alternancia de focos de atención o de tareas, el empleo de series automatizadas invertidas, ciertas manipulaciones de las series automatizadas, etc.. Se puedem emplear los subtests de control mental de la escala de memoria de Wechsler-Revisada (Wechsler, 1987), el "*Trail Making Test*" (Army Individual Test Battery, 1944) o el "*Paced Auditory Serial Addition Test*" (PASAT)(Gronwall, 1977; Gronwall y Sampson, 1974), aunque nuestra experiencia clínica muestra que esta última prueba resulta muy difícil para personas con demencia incipiente.

3.4. COMUNICACIÓN Y LENGUAJE.

Los pacientes con DTA no desarrollan los cuadros típicos de afasia característicos de las personas con lesiones cerebrales focales, como los accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, ya en las primeras etapas, los pacientes con demencia de tipo Alzheimer muestran déficits de estas capacidades, de tal forma que tienen dificultades para denominar y encontrar palabras (anomia) y para comprender información compleja o no familiar, tienden a cometer errores semánticos, producen circunloquios y parafasias, disminuye su fluidez verbal (es más evidente cuando se le pide que nombre palabras que empiecen por una determinada letra o de una categoría específica que en el habla espontánea)(Taussig y Fernández Guinea, 1995), etc. Otros aspectos más sintácticos y gramáticos están relativamente preservados en un primer momento, pero con el progreso de la enfermedad todos los componentes de lenguaje se van deteriorando, llegando incluso al mutismo en algunos casos (Bayles y Kaszniak, 1987).

Una valoración completa de la capacidad de lenguaje y comunicación debe cubrir todos esos aspectos que sirven para discriminar entre diferentes patologías. Se debe considerar la fluidez, la articulación, la recuperación de palabras, la comprensión, la repetición, la lectura y la escritura. Las tareas que se han venido utilizando son las que se emplean comúnmente para valorar a los pacientes afásicos y no se han desarrollado instrumentos de valoración del lenguaje más específicos para estos pacientes, algo que es muy necesario y sobre el que están dirigidas las líneas de investigación más actuales. Por ello las pruebas más populares son el test de vocabulario de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983), el test de Boston para el diagnóstico de la afasia (Goodglass y Kaplan E, 1983), las tareas de fluidez verbal, el *Token Test* (Boller y Vignolo, 1966; De Renzi y Vignolo, 1962), el Índice de Porch de las Capacidades Comunicativas (PICA)(Porch, 1983) y el test de Capacidades Comunicativas en la Vida Diaria (CADL)(Holland, 1980)(Manning y Martín, 1993).

3.5. APRENDIZAJE Y MEMORIA.

La evaluación de la memoria es un aspecto fundamental en el campo de la neuropsicología e imprescindible en el estudio clínico de las demencias. Esta afirmación viene respaldada por (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes, Pelegrín y Marta, en prensa):

a) El hecho de que todos los criterios diagnósticos estandarizados incluyen la pérdida de memoria como principio necesario para la realización del diagnóstico de demencia;
b) La memoria es probablemente la función cognitiva más vulnerable a las lesiones y disfunciones del sistema nervioso central;
c) La pérdida de la memoria es el síntoma central de la demencia tipo Alzheimer y aproximadamente en un 98 por 100 de los casos de esta enfermedad se inician con déficits mnésicos insidiosos;
d) Se ha demostrado la utilidad clínica de realizar un estudio detallado de la memoria, ya que permite diagnosticar la demencia incipiente y presenta una sensibilidad mejor, con respecto a otras funciones cognitivas, para realizar la distinción entre las fases iniciales de la demencia y otras entidades clínicas como el "olvido senil benigno" y la "pseudodemencia depresiva";
e) También nos permite diferenciar las demencias "corticales", caracterizadas por una pérdida de la capacidad de aprendizaje y de recuerdo de la información previamente adquirida, de las demencias "subcorticales", donde existe un defecto de la memoria que se denomina "olvido" (*forgetfulness*), que no es una auténtica amnesia, sino un enletencimiento y una dificultad para evocar una información previamente consolidada.

Se pueden emplear tres metodologías diferentes para valorar la capacidad de aprendizaje y memoria en las personas con DTA: los autoinformes de memoria, la información obtenida de los familiares y por medio de la utilización de pruebas neuropsicológicas y tests psicométricos. La utilización de cuestionarios para valorar las quejas subjetivas de pérdida de memoria es de escasa utilidad en el campo de las demencias, al estar

especialmente influenciadas las respuestas de los pacientes por factores no cognitivos como el estado de ánimo, la ansiedad y la personalidad de los individuos (Arbuckle, Gold y Andres, 1986). Los rendimientos de los sujetos en las pruebas objetivas de memoria se correlacionan positivamente con la información que proporcionan los familiares (Sunderland, Watts, Baddeley y Harris, 1986). Al realizar la historia clínica es importante que preguntemos a los familiares por los siguientes aspectos: cómo empezaron los fallos de memoria (brusca o insidiosamente), cuándo los observaron, la velocidad de progresión del deterioro de esta capacidad y el curso de este declive (gradual o a brotes). Esta información generalmente se obtiene de manera no estructurada; *no obstante se están empezando a desarrollar cuestionarios* estandarizados para aplicar a un informador próximo al paciente. El ejemplo más paradigmático de estos cuestionarios es el Cuestionario al informador sobre el declive cognitivo en el anciano ("*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*") (IQCODE)(Jorm, 1994), adaptado al español (Morales, González-Montalvo, del Ser y Bermejo, 1992, 1995), que incluye 26 preguntas respecto a posibles cambios del paciente en memoria, aprendizaje e inteligencia, durante un periodo de tiempo de 10 años.

Para explorar correctamente los déficit de memoria de las personas con demencia hay que valorar tanto la memoria a corto plazo como la memoria a largo plazo, episódica, semántica y procedimental. Además hay que valorar si están influidas por el tipo de material de estudio, es decir, si es verbal o visual. Asimismo es conveniente estudiar estas capacidades bajo los paradigmas de recuerdo libre inmediato y con demora, recuerdo con ayuda y reconocimiento. Otros aspectos interesantes de destacar, sobre todo en vistas a la posible planificación de un programa de intervención son, por una parte, la posible susceptibilidad a la interferencia (tanto proactiva como retroactiva), y por otra parte, el uso espontáneo o no de estrategias de codificación y de recuperación de la información.

En la tabla siguiente se recogen los trastornos de memoria característicos de las personas con DTA.

TABLA 10. Trastornos de memoria en la demencia de tipo Alzheimer (Zec, 1993).

· **Descripción:**

* *Inicio*: temprano.
* *Curso*: progresivo (puede haber en algunos pacientes periodos de estabilización durante varios años) y mantenido sin fluctuaciones.
* *Gravedad*: muy grave (amnesia)
* *Extensión*: global.
* *Tipo de duración*: persistente.

· **Codificación, retención y evocación:**

* *Codificación y evocación*: estos procesos son deficitarios pero están ensombrecidos por los déficits en la retención.
* *Retención*: déficit grave para retener una información nueva con olvido muy rápido (al cabo de unos pocos minutos) del material aprendido.

· **Aprendizaje, recuerdo y reconocimiento:**

* *Aprendizaje:* curva de aprendizaje plana tras repetir múltiples veces la misma información.
* *Recuerdo diferido:* rendimientos muy pobres incluso después de un corto periodo de tiempo (por ejemplo entre 2 a 10 minutos) entre el material presentado y el recuerdo.
* *Reconocimiento:* deficitario indicando los problemas de retención y consolidación de la información.

· **Amnesia:**

* *Amnesia anterógrada*: muy evidente desde el inicio de la enfermedad.
* *Amnesia retrógrada*: también aparece en las fases iniciales pero es más difícil de reconocer.

· Tipos de memoria:

* *Episódica* (verbal y visual): afectación grave y temprana.
* *Semántica*: deficitaria.
* *Procedimental:* relativamente preservada.
* *Primaria* (por ejemplo el ámbito atencional): en las primeras fases relativamente intacta; alterada en fases más avanzadas.
* *De trabajo*: afectada de forma precoz.

Una escala muy útil para valorar estos diferentes aspectos de las capacidades de aprendizaje y memoria es la escala de memoria de Wechsler-revisada (Wechsler, 1987). Los tests que valoran la memoria episódica (es decir, la capacidad de aprender información nueva y recordarla al cabo de unos minutos) y el empleo de material verbal se han mostrado como los más sensibles y de mayor utilidad clínica (Almkvist y Bäckman, 1993). Por otra parte, son tests fáciles de aplicar, puntuar e interpretar. Destacan los tests de aprendizaje de listas de palabras como el test de aprendizaje auditivo verbal de A. Rey (Rey, 1964), el test de recuerdo selectivo de Buschke (Buschke y Fuld, 1974) y el test de aprendizaje verbal de California (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987). Este último instrumento tiene la ventaja adicional que nos da información sobre las estrategias cognitivas utilizadas por el sujeto para codificar y recuperar la información y nos diferencia entre el "recuerdo libre" y el "recuerdo con ayuda". Otro test todavía no validado que destacamos por su sencillez y fácil aplicabilidad es el "*Three Words-Three Shapes*" de Mesulam (1985). En cuanto a la valoración del aprendizaje y recuerdo de material visual podemos emplear la figura compleja de Rey-Osterrieth (1959), el test del ámbito de reconocimiento demorado ("*Delayed Recognition Span Test*") y el test de aprendizaje de objetos de Kendrick, diseñado específicamente para discriminar personas con demencia y que presenta normas para edades muy avanzadas.

También las pruebas que evalúan la memoria semántica se han mostrado eficaces en el diagnóstico precoz y diferencial de la demencia (Almkvist y Bäckman, 1993). Esta capacidad se puede valorar mediante pruebas de vocabulario, categorización, denominación, etc. (sobre este tema hablaremos con más detalle en el capítulo 3 de esta Tesis Doctoral). Un test que, además de valorar las capacidades visuoperceptivas, se ha mostrado sensible para valorar este tipo de memoria en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve es el test de reloj (Borod, Goodglass y Kaplan, 1980); en él que se compara la actuación del sujeto en la realización de un reloj que marca las 11 y 10, bajo la condición de dibujo espontáneo y bajo la condición de copia (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes y Pelegrín, 1997; Fernández Guinea, Muñoz Céspedes, Pelegrín y Hens, 1997). En relación con el recuerdo de información remota se pueden utilizar pruebas que evalúen la memoria autobiográfica. Desde un punto de vista más ecológico o enfocado más a las actividades de la vida diaria destaca el test de memoria conductual de Rivermead (*"Rivermead Behavioural Memory Test"*)(Wilson, Cockburn y Baddeley, 1985). La versión del subtest de clave de números del WAIS-R-NI permite una valoración de la capacidad de aprendizaje implícito de los sujetos.

El principal problema que presentan muchos de los tests actuales es que no tienen en cuenta las investigaciones más recientes sobre los diversos componentes de la memoria ni los modelos más novedosos (Miller, 1996). En este sentido es necesario desarrollar pruebas que valoren la memoria implícita y dentro de ella, el aprendizaje procedimental, ya que parecen estar preservados en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer y que han servido de base para el desarrollo de diferentes programas de rehabilitación neuropsicológica (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes y Pelegrín, en prensa).

3.6. CAPACIDADES VISUOPERCEPTIVAS.

Los pacientes con DTA no suelen presentar déficit visuoperceptivos importantes en las primeras etapas de la enfermedad, salvo en los casos en que son precisamente estos problemas el síntoma inicial de la demencia. Al evolucionar la enfermedad irán mostrando poco a poco problemas para calcular la distancia y los ángulos entre los objetos, para reconocer objetos y personas,

para organizar mental y manipulativamente la información (por ejemplo para interpretar mapas), aparecerá el fenómeno de "closing-in" ("pegarse al estímulo"), etc. Es muy frecuente que los pacientes con DTA tengan más dificultades para llevar a cabo las tareas visuoconstructivas, y la razón de ello estriba en el hecho de que en la realización de estas pruebas pueden ejercer más influencia otros aspectos cognitivos que sí suelen estar deteriorados en estos pacientes, como son la orientación espacial, las praxias, las perseveraciones, los problemas atencionales o motivacionales, etc.

Las pruebas neuropsicológicas que más se emplean para valorar estas habilidades son: las pruebas manipulativas del WAIS-R-NI (Kaplan, Fein, Morris y Delis, 1991), especialmente los subtests de cubos y rompecabezas; el test de organización visual de Hooper (1983), en el que se presenta al sujeto una serie de láminas en las que aparecen objetos fragmentados y se le pide que nos diga de qué objeto se trata; los subtests de la Batería Cuantitativa Espacial de Boston (Borod, Goodglass y Kaplan, 1980) relacionados con la realización de una serie de dibujos de objetos comunes (reloj, margarita, cruz, elefante, cubo y casa) bajo la condición de orden y copia; la copia de figuras geométricas de diferente complejidad como la figura de Rey-Osterrieth (1959), el test de retención visual de Benton (Sivan, 1992), etc.

3.7. PRAXIAS Y FUNCIONES MOTORAS.

Otros aspectos que resulta curiosos de valorar son la agilidez, la rapidez, la precisión, etc., de los pacientes con DTA. Para ello se pueden emplear pruebas como el "*Finger Tapping Test*" (Halstead, 1947), el "*Grooved Pegboard Test*" (Klove, 1963) y las taras de control motor de Luria (1966)). El neuropsicólogo también está interesado en evaluar las praxias o la capacidad del individuo para producir movimientos intencionados. Cuando hay una afectación de esta capacidad y aparecen las apraxias, los sujetos tienen dificultades para programar, secuenciar y ejecutar gestos intencionados, tanto bajo orden como por imitación. Esta dificultad no puede deberse a la pérdida de sensación, de fuerza o de coordinación muscular, ni tampoco a la confusión o la falta de atención. Es decir, sólo se hace el diagnóstico de apraxia si el paciente entiende la tarea y posee la capacidad física para ejecutar los gestos,

pero le falla la ejecución normal del gesto (Geschwind, 1975).

Las praxias se van a ver afectadas a lo largo de la evolución de la demencia, deteriorándose primero las más complejas (constructiva y del vestir) y llegando a verse afectadas en etapas posteriores las más simples (ideomotora e ideacional). El test de apraxia de Goodglass y Kaplan (1983a) evalúa estas capacidades. También se puede observar la alteración de las praxias en la copia de figuras geométricas como la ya mencionada figura compleja de Rey-Osterrieth (1959).

3.8. PENSAMIENTO Y RAZONAMIENTO.

Es evidente que los pacientes con DTA muestran un deterioro en las capacidades de pensamiento y razonamiento abstracto. Estos procesos se sitúan en el punto más alto de la jerarquía de las capacidades cognitivas, ya que para resolver problemas, entender ideas y hacer decisiones lógicas, el individuo debe tener relativamente preservadas funciones más básicas como la atención, la concentración y la memoria, y en algunos casos las funciones visuoperceptivas y la planificación motora. Por ello es comprensible que estas personas tengan dificultades para adoptar una actitud abstracta (es decir, para comprender la opinión y el punto de vista de los otros y no centrarse exclusivamente en los planteamientos propios) y para realizar los llamados tests de abstracción (Lezak, 1995).

Desde el punto de vista clínico los tests que más se emplean son los subtests de semejanzas, vocabulario, aritmética e historietas del WAIS-R-NI (Kaplan, Fein, Morris y Delis, 1991), el test de formación de categorías de la batería Halstead-Reitan (Reitan y Wolfson, 1993) y el test de clasificación color-forma de Weigl-Goldstein-Scheerer (Weigl, 1941).

3.9. FUNCIONES EJECUTIVAS.

Las funciones ejecutivas se ven más alteradas cuando el proceso de demencia afecta a los lóbulos frontales. En estos momentos las personas muestran dificultades para formular metas; para elaborar los planes de

actuación y decidir las etapas y las estrategias a seguir; para iniciar las actividades; para controlar, regular el tiempo y autocorregirse a la vez que se están llevando a cabo las tareas; para buscar diferentes soluciones cuando la elegida no es eficaz, etc.

En el campo de las demencias destaca la publicación reciente de una escala breve, el "*Executive Interview*" (EXIT) para la valoración de las funciones ejecutivas (Royall, Mahurin y Gray, 1992). Esta escala permite valorar la fluidez verbal y no verbal, el control motor, los reflejos de liberación frontal, la valoración a través de la observación de la conducta dirigida a un fin, la perseveración, la desinhibición y la exploración de las conductas de imitación y de utilización. Los autores han documentado una aceptable correlación de las puntuaciones obtenidas con este instrumento, con las del "*Trail Making Test*" y el test de clasificación de cartas de Wisconsin. Asimismo, ha destacado que es más sensible que el MMSE, especialmente en la detección temprana de la demencia y en el diagnóstico diferencial con enfermedades de sintomatología subcortical. No obstante en la valoración neuropsicológica de las funciones ejecutivas no hay que olvidar que en algunos pacientes contrasta la buena ejecución en tareas clínicas o de laboratorio con los errores y el fracaso de los mismos en su vida cotidiana, como el paciente (EVR) publicado por Eslinger, Damasio, Benton y Van Allen (1985). Por ello, la evaluación de estas funciones debe completarse con la valoración conductual de las actividades cotidianas y las relaciones sociales que se hallen circunscritos en el "mundo real" del paciente, es decir, hay que adoptar una perspectiva más ecológica.

4. LA REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER.

En este apartado sólo queremos comentar brevemente las características y las necesidades que deben cubrir los programas de rehabilitación neuropsicológica que se proponen para tratar a pacientes con demencia de tipo Alzheimer, así como exponer las técnicas que se emplean habitualmente y las nuevas orientaciones que están apareciendo y que parecen

tener un futuro prometedor. Para realizar esta exposición nos basaremos en el trabajo reciente que hemos realizado sobre el tema (Fernández Guinea, Muñoz Céspedes y Pelegrín, en prensa).

Lo primero que llama la atención cuando se revisa la literatura sobre rehabilitación neuropsicológica es el olvido que han sufrido las personas con demencia. La Rehabilitación Neuropsicológica apenas cuenta con dos décadas de desarrollo, pero el interés de los investigadores y de los clínicos se ha dirigido a grupos de pacientes con mejor pronóstico, como pueden ser los niños y los jóvenes que sufren traumatismos craneoencefálicos o las víctimas de accidentes cerebrovasculares. Como señala Woods (1993), apenas se han propuesto técnicas de intervención específicas para las personas con demencia, debido sobre todo:

a) Al deterioro global del funcionamiento cognitivo y funcional;
b) El carácter progresivo de la enfermedad; y
c) La edad avanzada de esta población.

Sin embargo esta tendencia está cambiando. El aumento en el número de personas afectadas, los recientes éxitos que se han conseguido con la aplicación de algunos programas y las investigaciones que han mostrado la preservación de ciertas capacidades, como la memoria implícita, hasta las fases más avanzadas de la enfermedad, han hecho plantearse la necesidad de implementar programas de rehabilitación neuropsicológica y procurar mejorar la calidad de vida de estas personas

A la hora de diseñar un programa de rehabilitación neuropsicológica para estas personas hay que tener en cuenta, no sólo las necesidades del propio paciente, sino también las del cuidador principal. En este sentido, para el paciente, el objetivo general a conseguir no será la recuperación total de las capacidades afectadas, sino el maximizar las funciones preservadas y el mantener las necesidades de dependencia al mínimo posible, para permitir al sujeto funcionar en el nivel más alto durante el mayor tiempo posible; es decir, prevenir el declive para maximizar la función en cada uno de las etapas del proceso de demencia. Para el cuidador, los esfuerzos se dirigirán a ofrecerle la

información, el apoyo y los consejos necesarios, sugerirle estrategias de afrontamiento y favorecer la existencia de momentos de respiro o de ocio. De esta forma conseguiremos mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de las personas que le rodean.

Los programas que se desarrollen para estas personas deben cumplir dos condiciones importantes. Por una parte, y a semejanza de las intervenciones que se realizan para personas con diferentes lesiones cerebrales, deben ser individualizados, se tiene que tener en cuenta cuáles son los puntos fuertes del paciente para apoyarse en ellos a la hora de intervenir en otras capacidades más afectadas. Y por otra parte, estos programas no deben tener una limitación temporal, es decir, se deben desarrollar de forma continua, revisándose periódicamente, para observar la posible existencia de beneficios y para adaptarlo a las circunstancias nuevas que vayan surgiendo.

Los fármacos recientes que se han desarrollado para tratar de paliar los déficit cognitivos que padecen las personas con DTA han mostrado una efectividad limitada a unos pocos meses, y ello a costa de importantes efectos secundarios, como la toxicidad hepática. Los fármacos psicotrópicos que se emplean para controlar las alteraciones conductuales, también producen efectos secundarios no deseables e incluso pueden provocar un aumento de los síntomas cognitivos y conductuales de la demencia. Sin embargo, muchos de estos síntomas como la depresión, la agitación, el vagabundeo y la incontinencia se pueden manejar o minimizar utilizando métodos de tratamiento no farmacológicos. Como destcan Mittelman y Ferris (1996) es esencial desarrollar intervenciones no farmacológicas. Estas terapias tienen añadida la ventaja de optimizar las áreas de funcionamiento del paciente que permanecen intactas y evitan los efectos secundarios de los fármacos. Además, implican a los familiares con sus seres queridos con lo que se reduce su nivel de ansiedad y frustración al sentir que pueden hacer algo útil. Es interesante destacar también que recientemente se ha mostrado que los beneficios que se obtienen de estos enfoques no farmacológicos, en cuanto a la mejora de la capacidad de afrontamiento y la reducción de trastornos psicológicos, pueden tener efectos a largo plazo (Coen, Swanwick, O'Boyle y Coakley, 1997).

Se han propuesto diferentes tipos de intervención neuropsicológica que pueden ser agrupados del siguiente modo:

1. Programas de estimulación y actividad
2. Entrenamiento en capacidades cognitivas específicas.
3. Reestructuración ambiental.
4. Técnicas de modificación de conducta.
5. Programas para familiares.
6. Nuevas orientaciones.

4.1. PROGRAMAS DE ESTIMULACIÓN Y ACTIVIDAD.

Son los enfoques con más tradición en el tratamiento de las personas con demencia. Se basan en los estudios realizados que muestran que es beneficioso mantener a la persona con demencia activa y estimulada, tanto desde un punto de vista intelectual como físico.

Las técnicas más populares son:

- *Terapia de orientación a la realidad*: Su objetivo es conseguir que la persona pueda orientarse temporal, espacial y personalmente en su medio ambiente. Para ello se organizan unas sesiones en las que los terapeutas preguntan, proporcionan y repiten este tipo de información al grupo de personas que están reunidas y les enseñan a utilizar claves externas (por ejemplo, calendarios, carteles, anuncios en la pizarra, etc.) que les sirvan de recordatorio.

- *Reminiscencia:* Tiene como meta el que la persona intente de una forma activa encontrar el sentido de su vida, su valor, sus propósitos, talentos, decepciones, alegrías y penas (Holden y Woods, 1988). Generalmente se suele trabajar recordando los sucesos acaecidos en el pasado, por ejemplo en una década determinada. Mediante recortes de periódicos, canciones, noticias, fotos, personajes de la época, etc., se pretende que las personas intenten recordar lo que les ocurrió a ellos en esos momentos. Posee las ventajas añadidas de

resultar muy agradable para los pacientes y de servir de vehículo para mejorar la comunicación y las relaciones personales dentro del grupo.

- *Musicoterapia:* Utiliza la música como medio para mejorar la psicomotricidad de las personas con demencia, ya que potencia las capacidades rítmicas, auditivas y de coordinación.

- *Actividad física:* Algún tipo de ejercicio físico diario, como el caminar, que no suponga demasiado esfuerzo pero que sirva para mantener el tono y la elasticidad de los músculos, contribuye a que la persona pueda movilizarse por sí misma y sustenta su nivel de independencia funcional.

- *Programa de Psicoestimulación Integral (PPI)* (Tárraga, 1994, 1997): Su propósito es conseguir la estimulación funcional del sujeto, tanto en el ámbito cognitivo, como afectivo y físico. Para ello los pacientes participan, durante ocho horas diarias, cinco días a la semana, en diferentes talleres de psicoestimulación cognoscitiva, cinesiterapia, musicoterapia, relajación, masaje podal, juegos de activación física, reminiscencia y tareas manuales ocupacionales.

4.2. ENTRENAMIENTO EN CAPACIDADES COGNITIVAS ESPECÍFICAS.

Se ha comprobado que la mayoría de las técnicas que se vienen utilizando para mejorar la memoria de las personas mayores sanas (reglas mnemotécnicas, ayudas externas, asociaciones verbales, técnicas de imaginación visual, etc.) no resultan efectivas cuando se aplican a los pacientes con demencia. Como explica Bäckman (1992), este resultado no es sorprendente si tenemos en cuenta que las estrategias que se emplean exigen un considerable esfuerzo cognitivo y unas habilidades asociativas que están severamente deterioradas en las personas con demencia, especialmente las personas con demencia de tipo Alzheimer. Sin embargo, sí existen trabajos que han mostrado que estos pacientes pueden beneficiarse del entrenamiento de la memoria (McEvoy y Patterson, 1986; Quayhagen y Quayhagen, 1989; Stevens, O'Hanlon y Camp, 1993 y Stevens, 1993), principalmente cuando se utilizan

técnicas que se basan en la capacidad de memoria implícita. O como en el caso de Bäckman y sus colegas, quienes tomando como punto de referencia la relativa preservación del aprendizaje procedimental, se centran en los aspectos motores de las actividades para mejorar el funcionamiento cotidiano del paciente (Josephsoon, Bäckman, Borell, Nygard y Bernspang, 1991).

Uno de los métodos que están teniendo resultados positivos en la rehabilitación de pacientes con demencia de tipo Alzheimer es el entrenamiento con recuerdo demorado (*"spaced-retrieval training"*). Se basa también en la capacidad de memoria implícita y recoge la técnica de "aprendizaje sin errores" propuesta por Wilson y colaboradores (1994) para rehabilitar a personas con problemas de memoria. Esta técnica de aprendizaje y retención de información consiste en la recuperación de la información en períodos de tiempo cada vez más largos. A la persona se le enseña algo importante y se le examina para ver si la recuerda al cabo de cierto tiempo. Si lo hace correctamente se aumenta el intervalo de tiempo antes de volverle a pedir que lo recuerde. Si lo hace mal, se le da la respuesta correcta y se le pide que lo repita; en este caso el intervalo de tiempo que se empleará será el último en el que el sujeto ha respondido bien y se irá aumentando poco a poco estos intervalos, llegando incluso a varias semanas. Utilizando esta técnica, Camp y sus colaboradores, han obtenido resultados positivos en en entrenamiento de pacientes para recordar nombres de objetos, realizar una tarea de memoria prospectiva, asociaciones de caras y nombres, asociaciones de objetos y localizaciones y una estrategia para usar una ayuda de memoria externa (Camp, 1989; Camp y McKitrick, 1992; Camp y Schaller, 1989; Camp y Stevens, 1990).

4.3. REESTRUCTURACIÓN MEDIOAMBIENTAL.

El objetivo esencial es la modificación del entorno habitual de la persona con demencia, de tal forma que le sirva de apoyo para elicitar y conservar las habilidades que permanecen intactas. Algunos ejemplos de modificación del medio son: llevar pulseras o cadenas con los datos personales del paciente; utilizar fotos, nombres en letras grandes y colores diferentes en las puertas; colocar puntos de luz, luces brillantes o líneas de colores en los pasillos o en los lugares importantes de destino como los baños; dibujos del contenido de los

cajones y armarios; mangos gruesos en los utensilios para que sean más fáciles de agarrar; cierres de velcro en lugar de los botones; grabadoras para almacenar la información y utilizarla después; señales de alarma que avisen cuando una persona está vagabundeando o sale de las estancias; muebles estables que favorezcan la movilidad, etc.

4.4. TÉCNICAS DE MODIFICACIÓN DE CONDUCTA.

Pretenden mitigar los efectos que producen los cambios de conducta y de personalidad que experimentan las personas con demencia y que son las principales causas del estrés y de la carga que sufren los familiares y amigos.

Desde esta perspectiva, uno de los aspectos esenciales es la definición de las conductas problemas que se quieren modificar. Con vistas a establecer de forma más fácil los objetivos del programa, se divide la conducta en componentes específicos y claramente definidos. A continuación se estudian cuáles son las condiciones y los antecedentes que determinan la conducta (los estímulos discriminativos) y las consecuencias de la misma. Y mediante los principios del aprendizaje, se reforzará o castigará al individuo, dependiendo respectivamente si manifiesta o no la conducta en cuestión.

Dentro de esta aproximación existen diferentes técnicas como los programas de economía de fichas, el reforzamiento social de las conductas apropiadas, el reforzamiento diferencial, el reforzamiento positivo contingente, la técnica de "tiempo fuera", el ignorar la conducta, el control de estímulos, los programas de entrenamiento en habilidades sociales, el modelado, el encadenamiento hacia atrás, la relajación guiada por imaginación, etc. (Cohen-Mansfield, 1996).

4.5. PROGRAMAS PARA FAMILIARES.

No cabe duda que la demencia afecta de forma importante a toda la familia y a los amigos que rodean al paciente. De acuerdo con Flórez Lozano (1996) las principales quejas de los familiares se refieren a los problemas de memoria, las conductas inapropiadas, el insomnio, los pequeños robos, las

dificultades de comunicación, las "acusaciones", la necesidad de ayuda para comer, el vagabundeo y las fugas del hogar, la ayuda para asearse, las ideas delirantes, la violencia física, la incontinencia, las agresiones y los golpes, así como los accidentes de tráfico.

El cuidado de las personas con demencia requiere una atención de 24 horas al día, se vive sólo para la persona enferma, apenas hay el tiempo libre y actividades de ocio, en muchos casos se abandona el trabajo y se reducen considerablemente los ingresos económicos. Todo ello hace que los familiares también sufran las consecuencias de la demenci: se produce el aislamiento social, aparecen enfermedades relacionadas con el estrés, el agotamiento o la fatiga y trastornos psicológicos como la depresión (Cohen, Swanwick, O'Boyle y Coakley, 1997). Especialmente sensibles a estos efectos son los esposos de las personas con demencia (Cummings, 1996).

En un estudio que acaba de publicarse sobre la problemática sociofamiliar que plantea el cuidado de las personas con demencia en España, se destaca que el 56 por 100 de los cuidadores calificaba la carga de su cuidado como de intensa o muy intensa, llegando al 60-70 por 100 en los casos de demencias moderadas o severas (Bermejo, Rivera, Trincado, Olazarán y Morales, 1998).

Las intervenciones que se realizan con estos familiares persiguen mejorar el apoyo social, reducir el conflicto familiar, disminuir el aislamiento y proporcionar ayuda directa mediante estrategias enfocadas a los problemas específicos. Mittelman y Ferris (1996) señalan cuatro principios en los que debería basarse cualquier programa de intervención para familiares de personas con demencia:

a) Cada familia tiene problemas únicos;
b) La mayoría de los cuidadores se beneficiarían si recibieran comprensión y apoyo de sus familiares;
c) Todos los cuidadores corren el riesgo de aislarse socialmente y
d) Es necesario continuar apoyando a los cuidadores a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.

4.6. NUEVAS ORIENTACIONES

Antes de finalizar este apartado sobre la intervención neuropsicológica de las personas con demencia, conviene mencionar dos sugerencias de intervención recientes y prometedoras como son el entrenamiento cognitivo mediante programas interactivos de ordenadores y los programas intergeneracionales.

Hoffman y sus colaboradores (1996) han desarrollado un programa de ordenador interactivo para personas con demencia de tipo Alzheimer leve o moderada, cuyo objetivo principal es ayudar al paciente a manejarse en el ambiente en que vive. Para ello utilizan fotografías del paciente y de las cosas y las personas que le rodean, y se simula en el ordenador una tarea cotidiana que sea relevante para él. El paciente puede tocar la pantalla del ordenador y recibir ayuda cuando la solicita, al igual que se le informa de su éxito o fracaso, es decir, opera de forma interactiva. Los resultados han mostrado que cada vez los pacientes actúan de forma más rápida y necesitan menos ayudas para llevar a cabo con éxito la tarea propuesta, sobre todo aquellos pacientes que tenían una peor actuación al comienzo del entrenamiento. Aunque es una técnica que resulta agradable y amena para los pacientes, no se ha demostrado por el momento su posible influencia positiva sobre la mejora del funcionamiento cognitivo general del paciente ni su transferencia a las situaciones de la vida real.

Una propuesta que sin duda recibirá en los próximos años más atención es la realizada por Camp y su grupo de trabajo (1997). Estos investigadores han propuesto un programa intergeneracional de rehabilitación para personas con demencia. Parten de dos ideas básicas: a) la conocida buena relación que suele establecerse entre las personas mayores y los niños y b) en las últimas etapas de la demencia se pueden perder las capacidades cognitivas de una forma inversa a cómo se adquirieron en la niñez. A partir de estas premisas han desarrollado un programa en el que las personas con demencia enseñan a los niños a realizar diferentes actividades de la vida diaria, las experiencias sensoriales, el lenguaje, la conservación del medioambiente, las matemáticas, las ciencias y las habilidades sociales. Las lecciones se presentan de forma

jerárquica, comenzando en el nivel más simple posible y aumentado la dificultad a medida que se va avanzando en el entrenamiento. Las tareas están divididas en pasos y permiten recibir "*feedback*" inmediato, tener una alta probabilidad de éxito y repetir los pasos y tareas. Además utilizan materiales del medio habitual y no se diseñan para que sean juguetes sino para preparar a la personas para la vida independiente. Los resultados que han obtenido estos autores son prometedores, porque además de resultar agradables y gratificantes tanto para las personas con demencia como para los niños, permiten a las personas con demencia utilizar mecanismos compensatorios que les obliguen a ejercitar las capacidades que todavía no están muy afectadas.

CAPÍTULO 3. LA MEMORIA SEMÁNTICA: ¿UN MARCADOR DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER?

---

1. *¿Qué es la memoria?*
2. *Diferentes sistemas en la memoria a largo plazo.*
3. *La memoria semántica desde una perspectiva neuropsicológica.*
4. *Bases neuronales de la memoria semántica.*
5. *Deterioro de la memoria semántica en pacientes con DTA.*

1. ¿QUÉ ES LA MEMORIA?

Todos nosotros somos conscientes desde muy pequeños de que tenemos la capacidad para recordar olores, músicas, caras y personas, y eventos que nos han pasado algún tiempo atrás, e incluso que podemos volver a montar en bicicleta o conducir un coche todos los días sin tener que pensar para qué sirven los botones, o cómo hay que girar el volante o el manillar para ir en la dirección que queremos. Esta facultad también nos permite estudiar un tema o una poesía y recitarla horas, días, semanas o incluso meses después. Sabemos que poseemos la habilidad mental para almacenar, retener y recuperar información sobre acontecimientos pasados, es decir, "tenemos memoria". En la mayoría de las ocasiones no somos conscientes de que estamos haciendo uso de este talento y apenas le prestamos atención. Sin embargo, la memoria es una capacidad muy importante: nos permite hablar, pensar, relacionar datos, hacer cálculos, razonar el porqué de las cosas, en definitiva, nos facilita el llevar a cabo diariamente todas las tareas y actividades. Cuando algún tipo de lesión afecta a esta habilidad mental y se produce un deterioro en su funcionamiento, las personas pueden padecer importantes problemas de memoria que les puede llegar a incapacitar para vivir de forma independiente en los casos más severos.

Como señala Ruiz Vargas (1991), la memoria no sólo sirve para almacenar y recuperar datos, sino que es un sistema muy complejo de procesamiento de la información, que comprende la entrada y la codificación de la información, la organización y el mantenimiento de la misma con una capacidad casi ilimitada para almacenar prácticamente todo, y la salida de dichos datos a través de los procesos de rememoración. Pese a este enorme poder, la memoria es muy sensible a diversos factores, tanto internos como externos, que alteran su labor o actividad y que hacen que a veces tengamos dificultades para recuperar esos recuerdos o lo que lo hagamos de forma distorsionada o incompleta.

Esta capacidad que se nos presenta de forma tan compleja, ¿está formada por un sólo sistema o podemos hablar de formas múltiples de

memoria?. La mayoría de los científicos que trabajan en este campo apoyan la segunda propuesta (Schacter, 1985, 1992; Squire, 1987; Tulving, 1985, entre otros). Defienden la idea de la memoria como un conjunto de sistemas cerebrales/conductuales/cognitivos disociables pero interrelacionados (Ruiz Vargas, 1991), es decir, existen diferentes procesos en la memoria que tratan de forma específica e independiente diversos tipos de información (por ejemplo, memoria para caras de personas, destrezas manuales, recetas de cocina, hechos autobiográficos, etc.), pero que interactúan con frecuencia entre ellos para obtener un mejor rendimiento. Esta postura está avalada por abundante evidencia empírica, tanto experimental, como neuropsicológica, psicofarmacológica o evolutiva, que muestra las disociaciones entre las ejecuciones de tareas correspondientes a diferentes tipos de memoria. Entre esta evidencia se puede destacar los estudios que han mostrado déficit selectivos de memoria en animales (Kesner y Novak, 1982) y en pacientes amnésicos (Warrington y Weiskrantz, 1968, 1970), las observaciones que se han hecho de la posibilidad de aprendizaje inusual o idiosincrásico (Mishkin, Malamut y Bachevalier, 1984; Rozin y Kalat, 1971), y especialmente los estudios experimentales que han mostrado cómo sujetos normales y pacientes amnésicos realizaban de forma contrapuesta diversas tareas de memoria (Jacoby, 1983; Roediger, Weldon y Challis, 1989).

2. DIFERENTES SISTEMAS EN LA MEMORIA A LARGO PLAZO.

En 1958 Donald Broadbent propuso un modelo general del sistema de procesamiento humano de la información. En él se incluía la memoria como una parte fundamental del proceso psicológico que da cuenta de cómo atendemos a los diferentes estímulos que llegan a nuestros órganos receptores y cómo estos datos van pasando por las diversas estructuras del sistema cognitivo. Esta propuesta de diferentes estructuras de almacenamiento de la información fue recogida por los conocidos modelos estructurales de la memoria, cuyo ejemplo prototipo lo constituye el de Atkinson y Shiffrin (1968). Al igual que los conocidos modelos de memoria modales distinguen fundamentalmente tres almacenes de memoria (Ruiz Vargas, 1991):

a) Un *almacén sensorial*, en el que se registraría las propiedades sensoriales de los estímulos que llegan al organismo. Este almacén serviría de filtro y seleccionaría aquella parte de la información que es relevante, el resto se desvanece o decae rápidamente. Este componente de la memoria tiene gran capacidad pero sus contenidos apenas duran 4 segundos.

b) El segundo elemento lo constituye el *almacén a corto plazo*, que se considera como la "memoria activada" del sujeto. En este almacén la información se conserva durante unos 15 ó 30 segundos, y mediante un proceso de repetición o repaso, aquello que es importante para el sujeto y que debe permanecer durante más tiempo en el sistema mnésico, pasa al siguiente almacén. Aquí la información no se codifica ni almacena según la modalidad del input (como ocurría en el almacén sensorial), sino que se puede recopilar en un formato fonológico o auditivo-verbal-lingüístico. La información que el sujeto no controla desaparece de la memoria por medio de un proceso de desplazamiento. La capacidad de esta memoria es limitada a un número de datos (entre seis y siete ítems).

c) La información que se ha repetido o repasado, las huellas mnésicas, puede pasar a la tercera estructura del sistema de memoria, el *almacén a largo plazo*, donde se guardará de forma relativamente permanente a través de un largo proceso de consolidación. Los factores que influyen en este proceso todavía no están dilucidados pero están en relación con la calidad y la profundidad del tratamiento de la información perceptiva en el momento de la codificación, con el remodelamiento de la misma en su interacción con el conocimiento previo y con la formación de las nuevas huellas mnésicas, y con la organización cognitiva de toda la información que una persona llega a poseer a lo largo de su vida. La capacidad de este componente es prácticamente ilimitada y la codificación de la información se realiza en términos de sus características semánticas. Por tanto, la función de este sistema sería la de explorar o monitorizar la información que llega a los registros

sensoriales y servir de depósito a la información que proviene de la memoria a corto plazo.

Tanto estos modelos estructurales, como los modelos procesuales (Craik y Lockhart, 1972) o los modelos más recientes (el modelo de "cruz de Malta" de Broadbent, 1984, y el modelo de Cowan, 1988) apoyan la existencia de este sistema o almacén de la información a largo plazo. La evidencia experimental que se ha ido acumulando en las últimas décadas ha motivado la aparición de distintas clasificaciones de los sistemas que forman parte de esta memoria a largo plazo. Squire (1987) ha recogido las distinciones que se han propuesto: memoria de hechos *versus* memoria de habilidades; saber qué *versus* saber cómo; recuerdo consciente *versus* habilidades; elaboración *versus* integración; memoria con registro *versus* memoria sin registro; memoria operativa *versus* memoria referencial, etc. Las clasificaciones más importantes y que cuentan con más apoyo empírico son:

a) Memoria declarativa y memoria procedimental.
b) Memoria explícita y memoria implícita.
c) Memoria episódica y memoria semántica.

2.1. MEMORIA DECLARATIVA Y MEMORIA PROCEDIMENTAL.

Como recoge Ruiz Vargas (1991), la primera vez que apareció esta distinción entre estos dos tipos de conocimiento fue en el campo de la inteligencia artificial (Winograd, 1975), pasando a continuación a la psicología cognitiva (Anderson, 1976) y manteniéndose hoy en día en el campo neurocientífico (Squire y Cohen, 1984).

La memoria *declarativa* ("saber qué") se refiere a la adquisición y al almacenamiento de hechos o de datos que son accesibles a la conciencia. Por esta razón este tipo de memoria se denomina también memoria explícita, ya que el recuerdo de la información adquirida y mantenida se manifiesta directamente. Squire (1992) propone que esta memoria depende de las estructuras y de las conexiones cerebrales en el lóbulo temporal, medial y diencéfalo. Dentro de la memoria declarativa a largo plazo se distinguen dos

tipos de memoria: la memoria episódica y la memoria semántica, sobre las que nos detendremos más adelante.

La *memoria procedimental* o de actuación ("saber cómo") se refiere al aprendizaje de habilidades (por ejemplo, montar en bicicleta, tocar un instrumento musical, etc.) que no son directamente accesibles a la conciencia y que resultan muy difíciles de expresar o transmitir verbalmente. También se la conoce como memoria implícita. En esta memoria se encuadran un grupo de habilidades de aprendizaje heterogéneas como son las destrezas y los hábitos, la facilitación o el "*priming*", el condicionamiento clásico simple y el aprendizaje no asociativo. Esta diversidad hace que dependa de múltiples sistemas cerebrales (Squire, 1992).

2.2. MEMORIA EXPLÍCITA Y MEMORIA IMPLÍCITA.

Graf y Schacter (1985) propusieron una nueva distinción entre dos tipos de memoria: implícita y explícita.

Se puede definir la *memoria explícita* como aquella que se emplea cuando se requiere el recuerdo consciente de hechos o de eventos pasados. En cambio, la *memoria implícita,* se manifiesta "cuando la ejecución de una tarea se ve facilitada en ausencia de recuerdo consciente"(Graf y Schacter, 1985, p. 501). De ahí la relación que hemos comentado con la memoria declarativa y la memoria procedimental.

La evaluación de la memoria explícita se realiza mediante las tradicionales pruebas de memoria de recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento, que implican el recuerdo consciente e intencional de la experiencia pasada. En cambio, la memoria implícita se valora mediante tareas de "*priming*" o facilitación en las que se pide a los sujetos que realicen juicios sobre los estímulos, algunos de los cuales (los estímulos relacionados) se les ha presentado previamente y otros no. El "*priming*" o la facilitación se demuestra si la exposición a los ítems durante la fase de estudio produce como resultado una mejora en la actuación (por ejemplo, se reduce la latencia de la respuesta o se mejora la precisión y el acierto de la respuesta) con respecto a

los ítems control durante la fase de prueba. Por tanto, la memoria implícita no depende de un estado de conciencia deliberado de hechos previos.

Cada vez son más numerosos los trabajos que muestran esta disociación tanto en sujetos normales, como pacientes amnésicos o con otro tipo de daño cerebral, que demuestran cómo pacientes que fracasan en las tareas de memoria explícita muestran almacenar ciertos recuerdos mediante las tareas de memoria implícita (Richardson-Klavehn y Bjork, 1988; Roediger, Weldon y Challis, 1989; Schacter, 1987, 1989).

Los estudios y las investigaciones sobre la memoria implícita y las tareas de facilitación están ocupando buena parte de la literatura actual sobre la psicología de la memoria, se han convertido en el centro de atención de la mayoría de los científicos y de los clínicos preocupados por esta capacidad cognitiva y sus alteraciones. Pese a ello, existe muy poco acuerdo sobre si la memoria implícita se refiere a un sistema de memoria distinto desde el punto de vista neuroanatómico, a una estrategia de procesamiento dirigida por los datos o simplemente es un tipo particular de tarea de memoria que se apoya en datos que son diferentes a las medidas explícitas estándar (Rybash, 1996).

En el apartado 5.2 nos detendremos a estudiar los estudios que se han realizado valorando la memoria implícita mediante el paradigma de "*priming*" o facilitación en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

2.3. MEMORIA EPISÓDICA Y MEMORIA SEMÁNTICA.

Otra de las distinciones importantes de la memoria a largo plazo y que también está recibiendo mucha atención por parte de los investigadores es la dicotomía entre memoria episódica y memoria semántica. Aunque esta distinción ya aparece en escritos de principio de siglo (Bergson, 1911), fue M. Ross Quillian (1966, 1968, 1969) quien primero propuso el término de memoria semántica. Endel Tulving (1972) recogió el término de memoria semántica de la Tesis Doctoral de Quillian y hoy se considera a este autor como la persona que definió e introdujo estos términos en el campo de la investigación sobre la memoria.

Según Tulving (1972):

"La memoria episódica recibe y almacena información sobre episodios o eventos datados temporalmente y las relaciones temporoespaciales entre tales acontecimientos. Se puede almacenar un evento perceptivo en el sistema episódico solamente en términos de sus propiedades perceptivas o atributos, y siempre se almacena en términos de su referencia autobiográfica a los contenidos ya existentes del almacén de memoria episódica. El acto de recuperar la información del almacén de memoria episódica, además de para hacer que los contenidos recuperados sean accesibles a la inspección, también sirven como un tipo especial de input dentro de la memoria episódica y por tanto cambia los contenidos del propio almacén de memoria episódica. Probablemente el sistema es bastante susceptible a la transformación y a la pérdida de información. Mientras que la forma específica en que el input perceptivo se registra en el memoria episódica puede a veces estar influenciado de forma notable por la información contenida en la memoria semántica -nos referimos al fenómeno de la codificación- también es posible que el sistema episódico opere de forma relativamente independiente del sistema semántico" (p. 385-386).

Quizás algunos ejemplos puedan servir para aclarar un poco más a que nos referimos cuando hablamos de memoria episódica. En este almacén guardaríamos los recuerdos que tenemos de cuando conocimos el verano pasado a un capitán de un barco muy gracioso, el título de la última película de cine que hemos visto, lo que cenamos ayer en casa de unos amigos, etc.

Por otra parte, Tulving (1972) define la memoria semántica como:

"La memoria semántica es la memoria necesaria para el uso del lenguaje. Es un tesauro mental, el conocimiento organizado que una persona posee sobre las palabras y otros símbolos verbales, sus significados y referencias sobre ellos, y sobre reglas, fórmulas y algoritmos para la manipulación de tales símbolos, conceptos y relaciones. La memoria semántica no registra las propiedades perceptibles de los input, sino las referencias cognitivas de las señales de aquéllos. El sistema semántico permite la recuperación de la información que no está almacenada directamente en él; la recuperación de la

información de su sistema no cambia los contenidos almacenados en él, aunque cualquier acto de recuperación constituye un input en la memoria episódica. El sistema semántico es probablemente mucho menos susceptible que el sistema episódico a la transformación involuntaria y a la pérdida de información. Finalmente, el sistema semántico puede ser bastante independiente del sistema episódico en el registro y en el mantenimiento de una gran variedad de señales input" (p. 386).

En cambio, en este almacén de memoria semántica guardaríamos información del tipo de la fórmula química de la sal, que el río Ebro pasa por Zaragoza, que el mes de septiembre tiene treinta días, que pensar y meditar son sinónimos, etc.

2.3.1. Las relaciones entre la memoria episódica y la memoria semántica.

Podemos resumir las características que diferencian a estos dos tipos de sistemas de memoria (Adarraga, 1991; Recarte, 1992; Tulving, 1972, 1983):

a) *La naturaleza de la información que contienen*: la memoria episódica almacena eventos, sucesos o episodios, haciendo hincapié en las características perceptuales de estos acontecimientos; la memoria semántica registra referentes cognitivos y contiene significados conceptuales y sus relaciones.

b) *La organización de los contenidos*: el sistema episódico está organizado según dimensiones espaciotemporales, es decir, se almacenan los datos teniendo en cuenta el lugar y el momento en el que acontecieron; en cambio, en la memoria semántica, se sigue una pauta conceptual, es decir, se agrupa la información en torno a los significados, las asociaciones y las diferentes relaciones entre los conceptos.

c) *La capacidad inferencial*: la memoria episódica contiene sólo hechos que se han codificado explícitamente, por su parte, la memoria semántica tiene capacidad inferencial y por tanto puede generar y manejar información que nunca se haya aprendido de forma explícita pero que está implícita en los contenidos.

d) *Referencia de la información*: la información que se almacena en la memoria episódica tiene un referente personal o autobiográfico mientras que la memoria semántica no necesita saber el momento o el episodio en que se adquirió la información que contiene.

e) *Condiciones y consecuencias de la recuperación*: la memoria episódica sólo puede recuperar la información que haya sido previamente almacenada en su sistema, en cambio, la capacidad inferencial de la memoria semántica hace que ésta pueda recuperar datos que no se han almacenado de forma explícita. Además, el acto de recuperación afecta necesariamente a la memoria episódica, porque el simple hecho de recuperar un episodio hace que se puedan modificar las características espaciales y temporales del mismo; sin embargo, el emplear la información que se encuentra en la memoria semántica no la afecta directamente, a no ser que se hagan elaboraciones posteriores sobre ella.

f) *Vulnerabilidad*: en la memoria episódica es más frecuente la llegada y la pérdida de información, es mucho más sensible a las variables que afectan a los procesos de interferencia y olvido, motivado por su dependencia del contexto temporal y por el flujo constante de información episódica que nos llega. La memoria semántica es más estable, ya que se basa principalmente en las conexiones y en las relaciones que se han ido estableciendo a lo largo de los años y que son más difíciles que se vean muy modificados por la llegada de información nueva.

La existencia de estas diferencias no implica una separación o autonomía entre estos dos sistemas de memoria, sino que existe una clara y necesaria interacción entre ellos. Por un lado, es evidente que la entrada y la consolidación de la información en la memoria semántica requiere la adquisición de esos datos episódicos y el progresivo abandono de las claves espaciales y temporales propias para ir organizándose siguiendo un patrón conceptual o de categorización. Por otro lado, la comprensión, la codificación y la recuperación de la información episódica no se realizan de forma aleatoria,

sino que están dirigidos por el conocimiento previo que posee el individuo (Recarte, 1992).

Algunos teóricos han puesto en duda la necesidad de distinguir estos dos sistemas de memoria como diferentes estructuras de datos con realidades psicológicas independientes. Mantienen por tanto, que no representan nada más que los extremos de un espectro o un continuo de adquisición de información (Recarte, 1992). Se ha propuesto enfocar esta distinción atendiendo a su modo de trabajar y hablar de procesos automáticos y controlados. De esta forma se distinguiría la información semántica porque puede ser procesada automáticamente, sin propósito y sin necesidad de consumir recursos cognitivos. En cambio, el almacenamiento y el recuerdo de la información episódica requeriría la utilización de recursos cognitivos para el control atencional y el empleo de estrategias de codificación y recuperación (Recarte, 1992).

Existen ejemplos, por una parte, de pacientes con un deterioro muy importante de la memoria episódica y una preservación del conocimiento general, como ocurre con los pacientes con amnesia por el síndrome de Korsakoff, y por otra parte, de pacientes en los que la memoria semántica está afectada selectivamente; que apoyan la idea de que estos dos sistemas son, al menos parcialmente, separables en el campo neuropsicológico (Garrard, Perry y Hodges, 1997). Desde una perspectiva anatómica, las estructuras temporales mediales, y en particular la formación hipocampal (el propio hipocampo, el giro dentado, el complejo subicular y el córtex entorrinal) se citan como áreas críticas para la codificación de nuevas memorias episódicas (Squire, 1992). Con el paso del tiempo parece que estas memorias se vuelven independientes de la formación hipocampal y entonces su recuperación depende de los lóbulos frontales y del diencéfalo (los cuerpos mamilares y el tálamo) (Graham y Hodges, 1997). Los correlatos estructurales de la memoria semántica son todavía especulativos, aunque la evidencia apunta al cortex temporal inferolateral, pero hablaremos de ellos más adelante.

En conclusión, cuando hablamos de memoria semántica nos estamos refiriendo a un sistema que contiene una réplica o una representación del

mundo. Se almacena la información que tenemos sobre las diversas cosas que contemplamos y manipulamos diariamente, sus significados, las relaciones que obran entre estos conceptos (jerarquía, inclusión, dependencia, etc.), las correspondencias que existen entre los símbolos del lenguaje y los fenómenos del mundo (Adarraga, 1991), en definitiva, aquella información que se comparte culturalmente y que nos presenta los aspectos permanentes del mundo para ayudarnos a tener un esquema mental de nuestra posición en relación con los demás seres que nos rodean.

En los próximos apartados nos vamos a centrar precisamente en este sistema de memoria semántica y en las alteraciones que muestran los pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

2.4. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA MEMORIA A LARGO PLAZO.

Las descripciones que hemos realizado de los diferentes sistemas de memoria a largo plazo muestran cómo éstos se solapan entre sí. En efecto, la memoria episódica y la memoria semántica se consideran elementos de la memoria declarativa, que se define como memoria explícita, y la memoria procedimental se constituiría como un tipo de memoria implícita. Sin embargo, este entramado no ha evitado la aparición de diferentes sistemas de clasificación de la memoria a largo plazo (Ruiz Vargas, 1991). Vamos a referirnos brevemente a los tres intentos más importantes: Tulving (1983), Sherry Schacter (1987) y Squire (1986, 1987).

Tulving en 1983 propuso tres sistemas de memoria: procedimental, semántica y episódica. Estos sistemas estarían organizados de forma jerárquica, de tal forma que cada sistema superior dependería de los sistemas que se encontraran por debajo. En el nivel inferior sitúa a la memoria procedimental, por encima de ella estaría la memoria semántica y en el nivel superior encontraríamos la memoria episódica. Estos sistemas sí tendrían capacidades propias que no compartirían con los demás tipos de memoria (Ruiz Vargas, 1991).

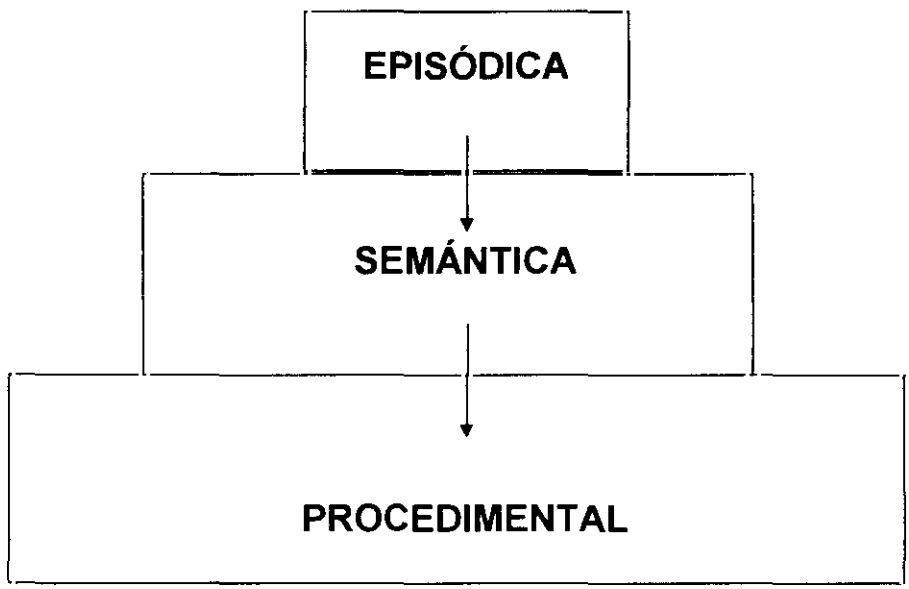


FIGURA 1. Sistema de clasificación de la memoria a largo plazo propuesta por Tulving (1983).

Tomando un punto de vista evolucionista (es decir, analizando el principio de evolución de Darwin, las variaciones, las consecuencias de éstas sobre la reproducción y la supervivencia y el concepto de especialización adaptativa), Sherry y Schacter (1987) han propuesto la existencia de dos grandes sistemas de memoria: Sistema I y Sistema II. El Sistema I se utilizaría cuando el tipo de aprendizaje es gradual y progresivo, como el que se realiza en la adquisición de hábitos y destrezas. En cambio los individuos se basarían en el Sistema II cuando realizan un aprendizaje rápido y de ensayo único, que *les sirviera para formar recuerdos que representan situaciones y episodios* específicos que necesitarán para sobrevivir (Ruiz Vargas, 1991).

Una tercera clasificación de los sistemas de memoria, que hoy en día es la que más apoyos recibe, es la propuesta por Squire (1986, 1987). Este autor hace una primera distinción general entre las memorias declarativa y procedimental. Dentro de la primera incluye la memoria episódica y la memoria

semántica. En la memoria procedimental se recoge el aprendizaje de habilidades motoras y cognitivas; los procesos de habituación, sensibilización, etc., relacionados con el condicionamiento clásico simple; y aquellas situaciones en que el rendimiento cognitivo mejora o se ve facilitado con la experiencia.

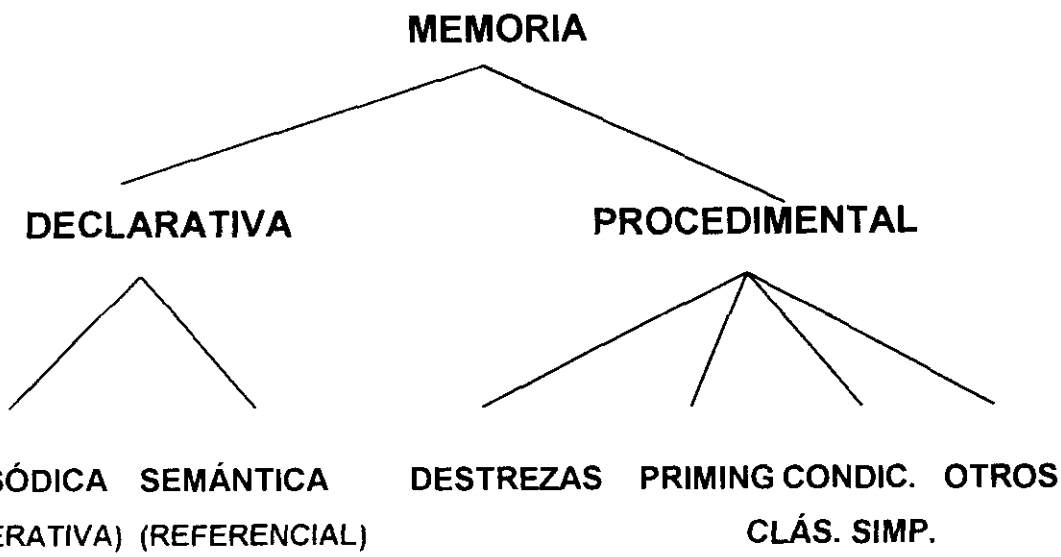


FIGURA 2. Organización de la memoria a largo plazo según Squire (1986, 1987).

3. LA MEMORIA SEMÁNTICA DESDE UNA PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA.

El estudio de la memoria semántica ha estado tradicionalmente ligado a la Lingüística y a las ciencias de la computación. Sin embargo, una de las mayores consecuencias de la revolución que se produjo en los años 60 en la psicología (con la adopción del paradigma del procesamiento de la información

y la metáfora del ordenador) fue el interés creado por estudiar la naturaleza y la organización del conocimiento, un tema que hasta entonces había estado virtualmente dormido, pero que a partir de ese momento se convirtió en una de las áreas de investigación más activa. Prueba de ello son los diferentes modelos de memoria semántica que se empezaron a proponer a partir de entonces:

1. Los *modelos de red*:

   - La red jerárquica de Collins y Quillian (1969).
   - La teoría de la difusión de la activación de Collins y Loftus (1975).
   - La búsqueda por marcadores de Glass y Holyoak (1975).
   - La red de autómatas paralelos (Fiksel y Bower, 1976).

2. Los *modelos de atributos*:

   - Intersecciones del predicado (Meyer, 1970).
   - La comparación de atributos (Smith, Shoben y Rips, 1974).
   - La comparación probabilística de propiedades (McCloskey y Glucksberg, 1979).

En los últimos años y con el desarrollo científico de la Neuropsicología, han aparecido diferentes publicaciones entorno a las alteraciones de la memoria semántica que presentan los pacientes con lesiones cerebrales, las cuales han resucitado una vieja polémica de la psicología cognitiva: ¿Cómo está organizado nuestro conocimiento? ¿Está almacenada toda la información en un único sistema o podemos hablar de distintos sistemas según si la información se refiere a aspectos visuales o verbales de los conceptos? ¿Están duplicados los conceptos? ¿Qué atributos se activan cuando realizamos una tarea en la que es necesaria un cierto procesamiento visual? ¿Y si se requiere un procesamiento de material verbal?. Como consecuencia más importante de esta nueva corriente de investigación son los intentos que se están realizando para relacionar los datos clínicos, neuropsicológicos y de neuroimagen con los

enfoques y los modelos teóricos más característicos de la Neuropsicología Cognitiva. La forma en que las personas con daño cerebral realizan las diferentes pruebas de memoria semántica puede servir para revelar los procesos cerebrales que normalmente no son evidentes en la conducta de las personas normales.

La mayoría de los datos con que cuenta esta nueva perspectiva neuropsicológica provienen de los estudios realizados con pacientes con afasia y agnosia, que presentaban alteraciones debidas al acceso al sistema semántico y/o problemas de desintegración o desorganización de la información contenida en el propio sistema semántico (Baddeley, 1990; Manning, 1992). En los últimos años han surgido también informes de pacientes con demencia, especialmente con demencia de tipo Alzheimer, que han aportado nueva luz sobre algunas de las polémicas y cuestiones pendientes en este campo como son:

- Conocer la estructura interna o la arquitectura de la memoria semántica y determinar cómo están organizada la información categorial y conceptual dentro de este sistema.

- Investigar si el sistema semántico se puede considerar unitario o si está compuesto de diferentes subsistemas con funciones semánticas cualitativamente distintas.

- Estudiar si el procesamiento de la estimulación verbal y visual se lleva a cabo en el mismo sistema semántico.

- Examinar las propiedades y las funciones que desarrollan los sistemas presemánticos previas a la llegada de la información al propio sistema semántico.

- Dilucidar la implicación de las diferentes estructuras cerebrales en el procesamiento semántico de la información.

3.1. LA MEMORIA SEMÁNTICA: ¿UN SISTEMA UNITARIO O MÚLTIPLES SISTEMAS?. APORTACIONES DE LA PSICOLOGÍA COGNITIVA.

Los trabajos de investigación que se han realizado con sujetos normales han mostrado que existen diferencias en la forma en la que se procesan las palabras y las imágenes o dibujos. Los experimentos con tiempo de reacción han mostrado que las decisiones de categorización o las comparaciones del tamaño de objetos son más rápidas cuando los estímulos son dibujos que cuando son palabras (Irwin y Lupker, 1983; Paivio, 1977; Potter y Faulconer, 1975; Smith y Magee, 1980; Te Linde, 1982). También se ha probado reiteradamente que el recuerdo de las imágenes es superior al de las palabras, tanto cuando se emplea el paradigma de reconocimiento (Nickerson, 1965; Shepard, 1967; Standing, Conezio y Haber, 1970) como cuando se utiliza el de recuerdo libre (Bousfield, Esterson y Whitmarsh, 1957; Madigan, McCabe e Itatani, 1972; Paivio y Yarmey, 1966). Este fenómeno se le conoce como "el efecto de superioridad de los dibujos" (Bajo y Cañas, 1991).

Se han propuesto dos clases de modelos principales para dar cuenta de estos datos empíricos (Bajo, 1988). Un primer tipo defiende la idea de que hay representaciones semánticas cualitativamente diferentes para las palabras y para los dibujos. Otros autores piensan que existe un sistema semántico común para ambos tipos de materiales, y que las diferencias que existen entre las palabras y los dibujos se pueden explicar o asumiendo que existe un acceso diferencial a los diferentes tipos de rasgos (Nelson, Reed y McEvoy, 1977; Potter y Faulconer, 1975), o porque los códigos visuales de los dibujos son más elaborados que los de las palabras (Nelson, Reed y McEvoy, 1977), o bien que las representaciones semánticas de los dibujos son más características o peculiares que las de las palabras (Durson y Johnson, 1979; Snodgrass, 1984).

Como representante del primer grupo de modelos destaca el modelo de Codificación Dual de Paivio (1971, 1978, 1983). Este autor propone que existen dos sistemas de conocimiento separados. Uno contiene información verbal y está especializado en el tratamiento de las unidades lingüísticas y de los conceptos abstractos, y un segundo sistema visual encargado del

procesamiento de las imágenes y de los términos u objetos concretos. De esta forma las palabras activarían al sistema verbal y las imágenes o dibujos harían lo propio con el sistema visual. Estos sistemas estarían interconectados, de tal modo que un concepto representado como imagen en el sistema visual podría convertirse en una etiqueta verbal en el otro sistema, y viceversa. La superioridad de las imágenes sobre las palabras la explica por la mayor tendencia a representar los dibujos o escenas en los dos sistemas, ya que cuando se nos presenta un estímulo visual, además de mantener la información perceptual sobre él, solemos ser capaces de encontrar su nombre e incluso de describirlo mediante palabras. En cambio las palabras, sólo se representarían en el sistema visual cuando fueran muy concretas o cuando las condiciones de la situación requirieran transformarlas en imágenes mentales (Bajo, 1988; Bajo y Cañas, 1991).

Dentro del segundo grupo de modelos destaca el modelo semántico-sensorial (Nelson, Reed y McEvoy, 1977). De acuerdo con estos autores, cualquier tipo de estímulo (ya sea un dibujo, una palabra, una escena, etc.) puede activar una representación semántica que contiene tanto rasgos sensoriales o perceptivos como características semánticas. Por tanto apoyan la tesis de la existencia de un tipo único de sistema de memoria que recogería una amplia variedad de características con independencia de la modalidad del estímulo externo. El mejor recuerdo de los dibujo lo explican por: a) las características sensoriales de este tipo de estimulación son más distintivas o peculiares y b) el acceso más rápido y directo que tienen las imágenes y los dibujos a su propio significado; las palabras pasarían por una etapa intermedia en la que se procesan sus características fonéticas y ortográficas (Bajo y Cañas, 1991). Este modelo se ha visto refrendado por diversos tipos de datos experimentales a diferencia de las debilidades que ha mostrado el modelo de Paivio (Bajo, 1988: Bajo y Cañas, 1991).

Snodgrass ha propuesto un modelo (1980, 1984) que predice tanto los efectos amodales como de modalidad específica, es decir, los efectos de considerar un almacén de memoria semántica unitario o diversos sistemas para cada modalidad sensorial. En este modelo se distinguen entre niveles de procesamiento: a) el nivel I, el más superficial, está encargado del

procesamiento de las características físicas de los dibujos y de las palabras presentadas externamente; b) el nivel II, el nivel intermedio, en el que los resultados o las salidas del procesador de bajo nivel se ponen en contacto con la información prototípica de cómo son los objetos (o los dibujos que los representan) y cómo suenan las palabras; c) el nivel III, el más profundo, el almacén semántico o proposicional, en el que se analiza el significado de los estímulos. La interrelación entre los dibujos y sus nombres (o entre las imágenes visuales y acústicas) tienen lugar o directamente, con conexiones entre los dos almacenes de imágenes, o indirectamente, por medio del nivel proposicional al que pueden acceder los almacenes de los dos tipos de imágenes. Para explicar las diferencias que ya hemos comentado sobre el procesamiento de palabras e imágenes, esta autora estableces dos diferencias principales que tendrán distinta repercusión en función del nivel de procesamiento que requiera la tarea experimental: 1) los objetos o las imágenes pueden aparecer representados con una mayor variabilidad de formas si lo comparamos con el sonido o el nombre más fijo de cada palabra; lo que lleva a una mayor variabilidad de las imágenes visuales prototipicas que de las imágenes acústicas prototípicas; 2) hay una menor ambigüedad en la referencia de los dibujos que en los nombres, por lo que los dibujos tendrán un acceso a un menor número de nodos en la memoria proposicional que el que tienen las palabras. Como la autora reconoce, su propuesta incluye tanto aspectos del modelo semántico-sensorial como del de la codificación dual. El sistema de codificación dual está representado por los dos sistemas de imágenes en el nivel II, y las propuestas de los otros autores las recoge al admitir que el significado de estas imágenes está contenido en un sistema proposicional distinto y que las interconexiones entre los dos sistemas se realizan típicamente por medio del sistema proposicional más que por vía directa.

Otro ejemplo más reciente de un modelo que tiene en cuenta también la diferencia en el procesamiento de palabras y dibujos es el propuesto por Mayor y González Marqués (1996). Estos autores basan sus hipótesis en los experimentos que han realizado con tareas de facilitación y de Stroop (Mayor y González Marqués, 1996; Mayor, Sainz y González Marqués, 1988). En el modelo se distinguen tres etapas de procesamiento: 1) en la primera etapa se

analiza la información mediante un sistema de procesamiento visual temprano; 2) a continuación la información pasaría a los tres sistemas centrales, uno encargado del procesamiento lingüístico (con dos componentes principales: un subsistema grafémico-fonológico y un subsistema léxico), un segundo sistema de procesamiento icónico (incluye un subsistema de análisis superficial de las imágenes en el que se examinan los rasgos estructurales y formales) y el sistema de memoria semántica, amodal, en el que se codifica en forma abstracta y conceptual la información que ha sido procesada por los sistemas centrales previos; 3) la tercera etapa la constituye el sistema de respuesta verbal del sujeto. Estos tres sistemas centrales están interconectados. Este modelo pone de manifiesto que la diferencia en el procesamiento de palabras e imágenes depende o está modulado por diferentes variables como son el tipo de tarea (denominación y categorización), el intervalo de presentación de los estímulos y la clase de relación semántica.

3.2. LOS MODELOS DE MEMORIA SEMÁNTICA PROPUESTOS DESDE LA PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA.

Los trabajos que se han realizado con sujetos normales no han resuelto esta cuestión teórica acerca de si existen uno o varios sistemas de memoria semántica, ya que la evidencia no apoya de una manera contundente ninguna de las posiciones (Glucksberg, 1984; Shallice, 1987; Snodgrass, 1984; Te Linde, 1982). Esta controversia ha sido recogida recientemente desde el campo de la Neuropsicología (Greene y Hodges, 1996). Así los teóricos también han postulado o bien la existencia de un sólo sistema semántico en el que se produce el procesamiento tanto de la información verbal como la que conllevan los objetos o las imágenes (ej., Riddoch y Humphreys, 1987; Riddoch, Humphreys, Coltheart y Funnell, 1988), o bien la existencia conjunta de diversos sistemas semánticos, cada uno de ellos encargado de la comprensión de un tipo de material informativo específico (ej., Beauvois y Saillant, 1985; Shallice, 1987; Warrington, 1975). En efecto, el estudio de la arquitectura interna de la memoria semántica ha sido objeto de interés de varios de los pioneros o "padres" de la Neuropsicología Cognitiva. Estos científicos tratan de dilucidar si hay representaciones separadas del conocimiento en relación con las diferentes modalidades sensoriales, o en función de las diferentes

categorías conceptuales o de ambos (Allport, 1985; Caramazza, Hillis, Rapp y Romani, 1990; McCarthy y Warrington, 1988; Patterson y Hodges, 1995; Saffran y Schwartz, 1994; Warrington y McCarthy 1987; Warrington y Shallice, 1984).

Los modelos de memoria semántica que se han propuesto desde esta perspectiva neuropsicológica se pueden dividir en:

1) *Modelos específicos en cuanto a modalidad o de sistemas múltiples*: establecen almacenes de memoria semántica separados y específicos para cada modalidad del input.

2) *Modelos amodales*: defienden la idea de un almacén unitario al que acceden todas las modalidades de input.

3) *Modelos híbridos*: se sitúan entre los dos tipos anteriores y recogen ideas de ambos.

A continuación iremos describiendo cada una de estas posturas y los modelos que se han presentado.

3.2.1. Modelos semánticos específicos en cuanto a modalidad.

El informe del caso FC, descrito por McKenna y Warrington (1978) ha servido a autores como Shallice y Warrington para defender la hipótesis de una especialización dentro del sistema semántico que conllevaría la existencia de diversos subsistemas (Manning, 1992). Este paciente, FC, en una tarea de denominación, mostró una preservación selectiva de la categoría de nombres de países en comparación con el resto de las categorías. Esta mejor actuación significativa en la denominación de ejemplares de una categoría con respecto al deterioro severo que mostró con los ejemplares de las demás categorías se mantuvo, tanto cuando se incitaba la respuesta mediante un estímulo visual como cuando se utilizó un estímulo auditivo. Este estudio mostró la posibilidad de encontrar un deterioro o una preservación selectiva de determinadas

actuaciones, tal como la identificación y/o denominación de ciertas representaciones semánticas (Manning, 1992).

Esta hipótesis, sobre alteraciones "específicas en cuanto a la modalidad", se ha visto apoyada por estudios de pacientes con lesiones cerebrales que han mostrado la alteración de una determinada clase gramatical de palabras, como los verbos, en comparación con la actuación con sustantivos (Miceli, Silveri, Villa y Caramazza, 1984; McCarthy y Warrington 1985), y en sentido contrario, la conservación de los verbos frente a los nombres (Zingeser y Berndt, 1988; Manning, 1990); o también la afectación o mantenimiento de determinadas categorías (Hart, Bernt y Caramazza, 1985), como la de objetos caseros frente a objetos que no se localizan en una casa (Yamadori y Albert 1973; o de categorías biológicas o naturales frente a las artificiales o no biológicas, como el deterioro selectivo en el reconocimiento de frutas y vegetales (McCarthy y Warrington, 1988) (de esta cuestión sobre la representación de las diversas categorías en el sistema semántico nos ocuparemos más adelante, véase apartado 5.4). Por lo tanto, si hay selectividad de alteraciones (o de preservaciones) y si se asume que esos fenómenos reflejan lo que acontece en el sistema semántico en sí, y no en el acceso, parece factible que se llegue al planteamiento de múltiples sistemas semánticos (Manning, 1992).

El rasgo básico que distingue a las propuestas de sistemas semánticos múltiples de aquellos que defienden un sistema amodal simple concierne a la manera en cómo está representada, organizada y cómo es el acceso a la información heterogénea de los conceptos (la apariencia, la función, la categoría a la que pertenecen, la textura, etc.). En los sistemas semánticos múltiples, la representación de estos aspectos tan diferentes corresponde a diversos subsistemas de modalidad específica, cada uno de los cuales está conectado, de una forma directa y privilegiada, con su correspondiente sistema de procesamiento de modalidad específica presemántico.

3.2.1.1. Modelo de modalidad específica en cuanto a la representación. Beauvois (1982).

En 1982 Beauvious propone un modelo de la memoria semántica en el que también se defiende la hipótesis de la existencia de dos almacenes de conocimiento: uno de ellos encargado del material visual o pictórico y el otro de carácter verbal. Se basó en tres tipos de evidencias empíricas (Manning, 1992): a) los datos del estudio de la paciente MP, que reflejaban la existencia de una disociación entre el conocimiento que tenía la paciente de los aspectos visuales de los colores y de los aspectos verbales o los nombres de los mismos; b) los trabajos clínicos (Martin y Saffran, 1975) y experimentales (Carmichael, Hogan y Walter, 1932) que apoyaban la idea de la realidad de dos sistemas semánticos basándose precisamente en la evidencia de la existencia de interacciones entre los distintos sistemas semánticos; c) estos procesos de interacción bidireccional entre los sistemas visual y verbal se realizaban de manera automática y consciente, por lo que no se podían coordinar ambos tipos de información semántica pictórica y verbal.

Beavouis defiende dos sistemas de memoria semántica caracterizados, no tanto por la modalidad del input que se procesa, sino por la *representación del concepto que contienen*. Es decir, para recuperar la información sobre aspectos visuales del concepto habrá que acceder a un sistema semántico pictórico donde están recogidas todas estas propiedades perceptivas. De forma similar, para llegar a las características verbales de la entrada estimular se accede a un sistema semántico verbal. Por tanto, si la información que se le pide al sujeto es de carácter verbal accederá al sistema semántico verbal, siendo independiente si el estímulo de llegada es visual, verbal o auditivo; y por el contrario, si el sujeto tiene que responder en relación con características pictóricas del input, accederá al sistema visual aunque el estímulo de entrada sea verbal o auditivo.

Estos dos sistemas están unidos bidireccionalmente, es decir, aunque actúen de forma independiente existen unas conexiones mutuas entre los dos sistemas que permiten integrar la información pictórica y la información visual

de los conceptos, lo que permite al sujeto responder mediante la conexión existente entre el sistema verbal y el léxico fonológico.

Este modelo aparece recogido en la figura 3.

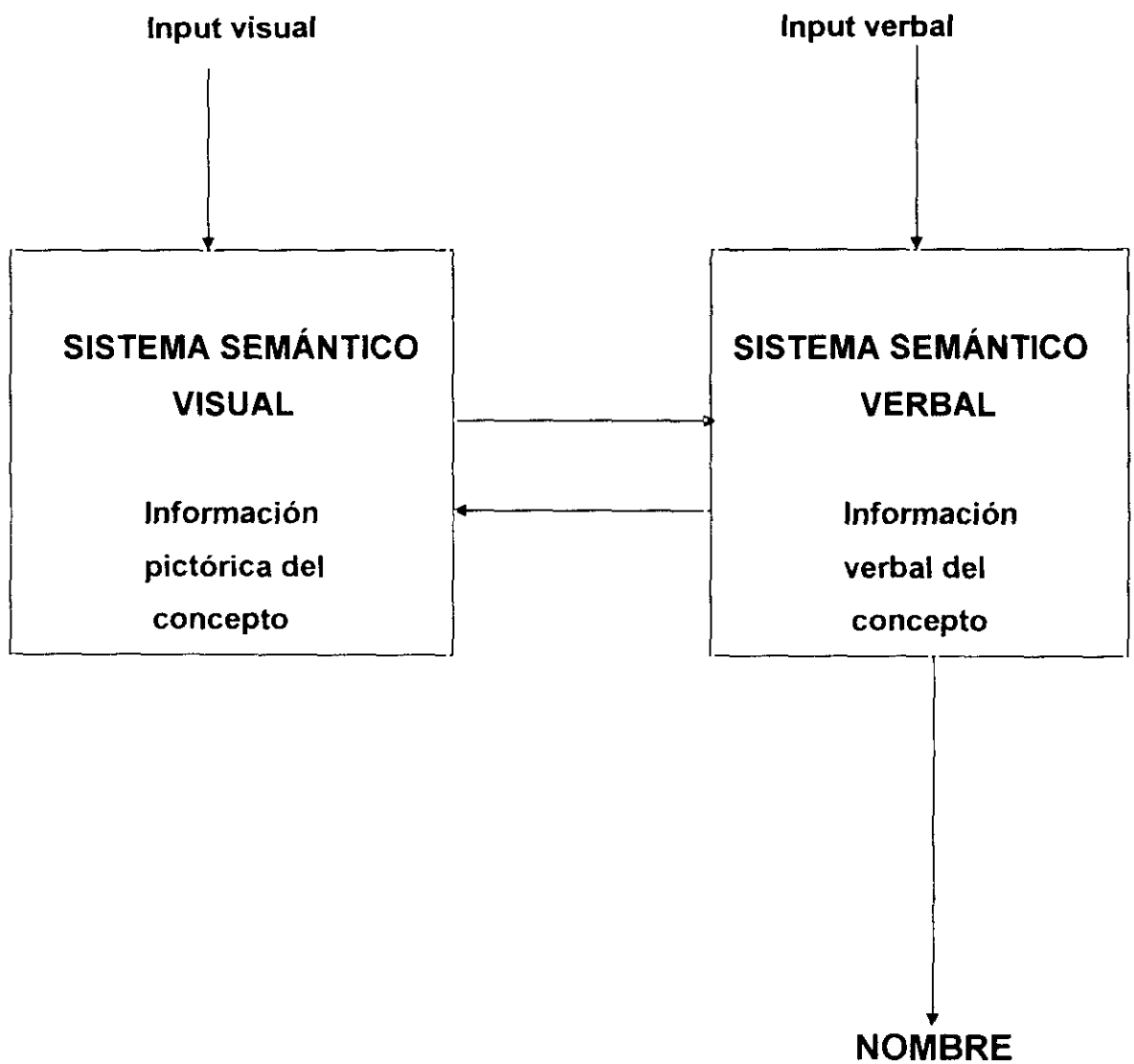


FIGURA 3. Representación esquemática de la propuesta de Beauvois (tomado de Riddoch, Humphreys, Coltheart y Funnell, 1988).

3.2.1.2. Modelo de modalidad específica en cuanto al input. Shallice (1987, 1988, 1988a, 1993).

Este autor considera que hay al menos tres tipos de evidencia neuropsicológica independientes que apoyan la tesis inicial de Warrington (1975) sobre la existencia de múltiples sistemas de representación semántica (Caplan, 1992):

a) Los datos derivados de las características de las *afasias o anomias de modalidad específica*. Se han descrito algunos casos bastante raros en los que el deterioro de denominación estaba confinado a un sólo dominio sensorial (afasias ópticas, afasias auditivas, afasias táctiles, etc.). Por ejemplo, pacientes que son incapaces de nombrar el objeto cuando se les presenta por medio del canal visual, pero que pueden producir la etiqueta verbal del mismo cuando tienen la experiencia del objeto a través de otra modalidad sensorial, como por ejemplo la táctil;

b) La existencia de efectos de *"cueing" (ayuda mediante claves) o facilitación de modalidad específica*: en esta línea los datos que apoyan la existencia de un sistema de memoria semántica no unitario proceden del estudio de un paciente AR descrito por Warrington y Shallice (1979). Estos autores observaron que el *"cueing"* verbal aumentaba el éxito de AR en la identificación de una palabra escrita, pero que la denominación de la correspondiente imagen mostraba un beneficio mucho menor que la ayuda verbal. La facilitación proporcionada por una palabra era mucho mayor que la de una imagen y esto llevó a los autores a concluir que este caso podría servir como evidencia de la existencia de sistemas conceptuales verbales y visuales separados;

c) *Pérdida específica de modalidad de conocimiento semántico*: Se ha observado que los pacientes con déficits semánticos no están siempre igual de deteriorados para palabras que para imágenes. Un ejemplo de esto lo encontramos en los tres pacientes dementes que Warrington describió en 1975. Estos pacientes mostraron discrepancia en su comprensión de palabras e imágenes evaluada mediante preguntas de prueba. Otro caso documentado es el de MP, un paciente descrito por Bub, Black, Hampson y Kertesz (1988) que presentaba una comprensión muy pobre de palabras escritas y habladas y en cambio presentaba una capacidad para entender las imágenes considerablemente mejor. Esta disociación entre comprensión verbal y visual también se ha observado en un caso de McCarthy y Warrington (1988). Distinta fuente de evidencia que apoya la falta de correspondencia entre el deterioro verbal y visual se deriva de la consistencia de respuestas a los mismos ítems a lo largo de diferentes sesiones de test, presentados como palabras o como imágenes (Warrington y Shallice, 1984).

Este autor considera que la forma más simple de explicar estas disociaciones observadas dentro del dominio semántico es postulando la existencia de sistemas semánticos aislables, que operan en los dominios verbal y no verbal. Y asumiendo subdivisiones relacionadas categóricamente dentro del sistema semántico, es decir un subsistema específico retendría la información sobre las propiedades sensoriales de los conceptos y otro subsistema contendría lo relacionado con la función de estos conceptos. Estas ideas las podemos ver reflejadas en la figura 4 que recoge un esquema de esta propuesta.

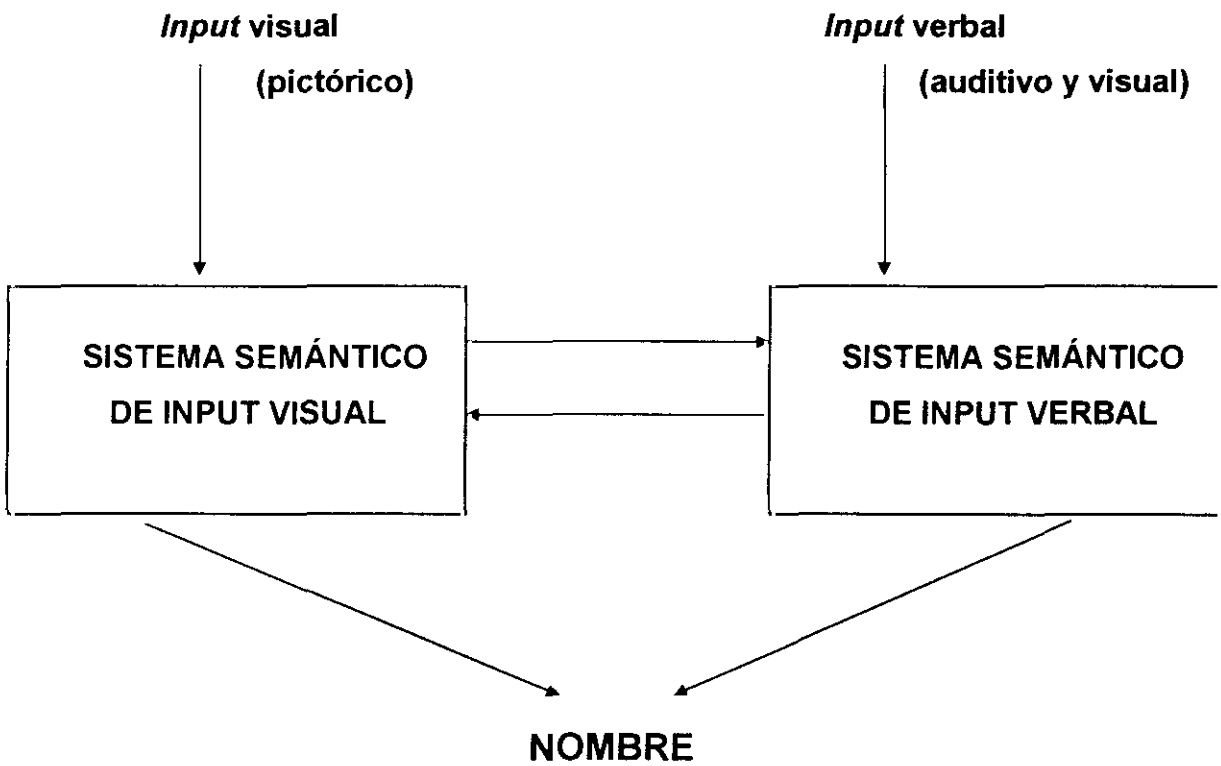


FIGURA 4. Modelo de procesamiento de la información que ilustra la hipótesis defendida por Shallice sobre la existencia de diferentes sistemas semánticos según el input (tomado de Riddoch, Humphreys, Coltheart y Funnell, 1988).

Según esta perspectiva existirían representaciones semánticas en función de la *modalidad del input*. Es decir, la comprensión del material verbal correspondería a un sistema semántico de input verbal, el procesamiento de estímulos visuales implicaría a un sistema semántico de input visual, el reconocimiento e identificación de estímulos táctiles la llevaría a cabo un sistema semántico de input táctil o la representación de sonidos no verbales quedaría almacenada en el sistema semántico de input auditivo no verbal.

El acceso directo a la información de un sistema semántico dado sólo es posible a través de la modalidad en la que está representada la información en ese sistema semántico. Es decir, para acceder directamente a las características perceptuales será necesario que se presente un estímulo visual del concepto. Pero la información de un sistema está indirectamente disponible al otro sistema, porque estos sistemas pueden comunicarse, y al activarse las

peculiaridades pictóricas de un concepto en el sistema visual también pueden activarse las propiedades verbales en el sistema semántico de input verbal, o las táctiles del sistema táctil, etc. Este modelo, por tanto, admite la posibilidad de que la información esté disponible en más de un sistema a la hora de emplearla para responder a una determinada tarea o actividad, pero también puede haber información que sólo esté disponible en un sólo subsistema. Es importante añadir que desde cada uno de estos subsistemas habría una conexión directa con el mecanismo de respuesta o la salida fonológica.

Otro aspecto destacable de este modelo es su concepción de la memoria semántica como una red distribuida gigante en la que las regiones tendieran a estar más especializadas para diferentes tipos de procesos y de informaciones. Estas regiones presentarían unas conexiones más fuertes con nudos o nodos de mayores pesos específicos. Además estas unidades muy interconectadas tienen conexiones fuertes con formas específicas de input y de output. De hecho, estos mayores pesos se establecen, presumiblemente, por medio de la frecuencia con la que un individuo activa conexiones particulares input-significado-output. Los sistemas de clasificación presemánticos de modalidad específica podrían, por tanto, estar más unidos a algunas regiones de procesamiento dentro del sistema global de memoria semántica. Así, el almacén semántico visual y el almacén semántico verbal se podrían considerar como subrregiones especializadas parcialmente, y los efectos de modalidad específica se podrían asumir dentro del marco general. El deterioro cognitivo puede producir entonces una situación en la que partes muy interconectadas de la red se puedan aislar de otras partes (referido a verbal, táctil, olfatorio, etc.). Así, la capacidad para distinguir entre los miembros de una categoría particular dependerá de si hay suficientes neuronas preservadas en la región especializada parcialmente relevante para permitir que la red responda clara y diferencialmente a los distintos ejemplares de la categoría. En resumen, como Warrington y McCarthy (1987, 1988) han argumentado, el conocimiento puede estar fraccionado por modalidad y categoría, con algunos pacientes que tengan trastornos semánticos restringidos, por ejemplo, al conocimiento visual o al de las cosas animadas.

3.2.2. MODELOS AMODALES.

Estos modelos se caracterizan por considerar que existe un único sistema semántico, de carácter amodal, es decir, independiente de la modalidad del input o del tipo de representación que contengan. En cambio sí defienden la idea de unos sistemas separados para mapear los estímulos visuales, verbales, etc., a nivel presemántico, antes de que la información acceda al almacén de memoria semántico unitario. Estos sistemas presemánticos proporcionarían la información sobre las características ortográficas de las palabras (Morton y Patterson, 1980), los rasgos estructurales de los objetos (Riddoch y Humphreys, 1987), las peculiaridades de los sonidos verbales en el léxico auditivo (Morton y Patterson, 1980) y de los sonidos no verbales.

3.2.2.1. Modelo de procesamiento en cascada. Humphreys y Riddoch (1987, 1988).

Estos autores pretenden dar cuenta de una forma más parsimoniosa de la evidencia neuropsicológica, que según Shallice apuntaba a la concepción de múltiples sistemas semánticos, en términos de una distinción entre conocimiento semántico y estructural (o visual), con la existencia de un sistema semántico simple al que se accede para recuperar el conocimiento funcional y asociativo de los objetos desde el input de todas las modalidades (Humphreys y Riddoch, 1988, 1988a; Riddoch y Humphreys, 1987; Riddoch, Humphreys, Coltheart, Funnell, 1988).

Defienden la idea de que las diferencias de procesamiento en función de la modalidad de la estimulación quedan mejor explicadas si se considera la participación de sistemas de almacenamiento presemánticos, a los que accedería la información antes de pasar al propio sistema de memoria semántica. La labor fundamental de estos sistemas presemánticos sería la de favorecer el procesamiento de la información que llega al individuo, realizando un primer análisis e identificación de los rasgos estructurales característicos. Estos sistemas de descripción estructural se diferencian de los denominados sistemas semánticos visuales, en que en ellos no están representadas las

relaciones asociativas y funcionales de los objetos, que son claramente centrales en la noción de sistema semántico visual. En este modelo estas representaciones estarían organizadas en el almacén semántico amodal, en el que también se contiene información sobre ciertas propiedades visuales categorizadas de los objetos (por ejemplo, que "Juan es alto y delgado).

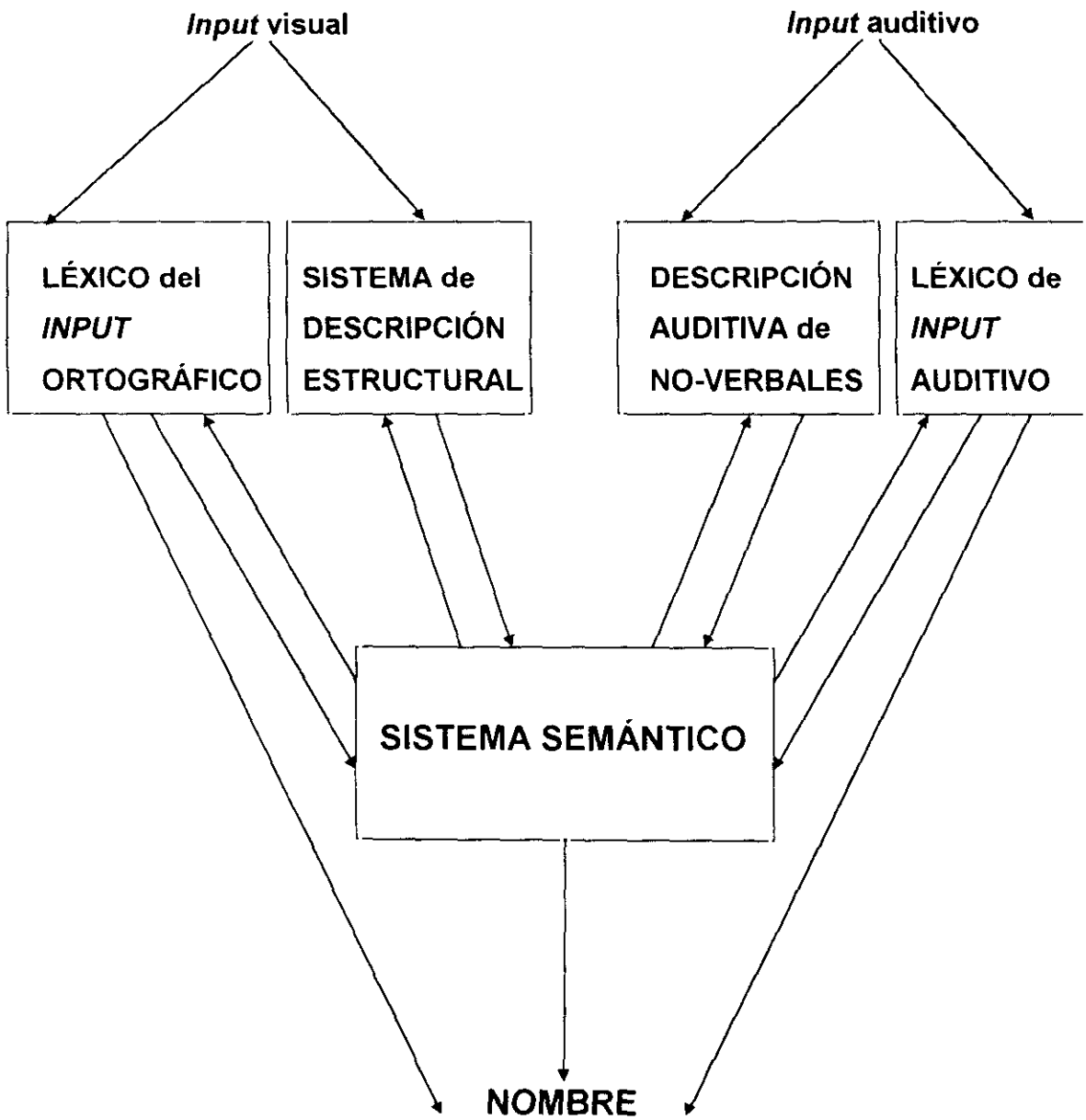


FIGURA 5. Esquema de la propuesta de Humphreys y Riddoch sobre la participación de los sistemas presemánticos y el almacén semántico amodal.

En la figura 5 podemos ver que estos autores admiten la posibilidad de la existencia de relaciones directas entre los sistemas de reconocimiento perceptual para las palabras y la salida fonológica (como defienden Morton y Patterson, 1980; Schwartz, Marin y Saffran, 1979) y entre el sistema de almacenamiento de descripciones estructurales de los objetos y las rutinas de acción aprendidas.

Establecen también uniones bidireccionales entre el sistema semántico y cada uno de los sistemas de reconocimiento perceptual. La naturaleza de las descripciones estructurales almacenadas también tienen un efecto sobre la operación del sistema semántico. De este modo, el sujeto puede decir el nombre del objeto cuando se le presenta el objeto en sí o una imagen visual del mismo y puede describir verbalmente las características perceptivas o estructurales. Algo similar ocurriría con la denominación y la descripción de los sonidos no verbales. Estas conexiones en los dos sentidos son también importantes cuando tratamos las diferencias entre las palabras abstractas y concretas y cuando queremos dibujar desde la memoria.

Uno de los aspectos más interesantes que plantean estos autores es el denominado *procesamiento en cascada*. Sostienen que la transferencia de información de un nivel de representación a otro se realiza de forma continua desde el inicio de la activación en el nivel anterior; por lo tanto, dentro de cualquier nivel de representación pueden activarse a la vez y de forma paralela las representaciones correspondientes a muchos estímulos. Es necesario que existan también unas conexiones inhibitorias dentro de estos sistemas, porque si no sería imposible identificar acertadamente un objeto determinado entre todos los que están activados a la vez en los diferentes niveles. En general, el grado de inhibición es inversamente proporcional a la cantidad de activación que haya en los niveles de representación, así cuanta mayor evidencia se acumula entorno a un concepto, mayor será la inhibición que ejerza ese objeto sobre sus competidores. Este modo de actuar permite al sistema lograr un estado de estabilidad en el que las representaciones pretendidas están fuertemente activadas, mientas que las demás representaciones están inhibidas de forma eficaz. Una de las ventajas de esta consideración del

procesamiento en cascada es la variabilidad que ofrece a la hora de interpretar los casos de pacientes con déficit selectivos (Manning, 1992).

3.2.2.2. Modelo O.U.C.H. (Hipótesis del contenido unitario organizado, "*Organised Unitary Content Hypothesis*"). Caramazza, Hillis, Rapp y Romani (1990).

Este modelo ha sido propuesto y defendido por Caramazza, Hillis, Rapp y Romani en diferentes artículos publicados en los últimos años (Caramazza, Hillis, Rapp y Romani, 1990; Hillis, Caramaza, 1995; Hillis, Rapp, Caramazza, 1995; Rapp, Hillis y Caramazza, 1993). Estos autores defienden también la existencia de un único sistema semántico amodal en el que se organizarían las representaciones semánticas de cada concepto, y de sistemas presemánticos previos que almacenarían las representaciones estructurales u ortográficas de los estímulos. El significado almacenado en el almacén semántico de cada término consiste en un conjunto de predicados semánticos representados en un formato amodal. Por ejemplo se podría considerar que el significado está especificado por un conjunto de valores en una hiperesfera de n dimensiones, donde las dimensiones corresponden a los predicados semánticos. Los predicados que definen el significado de un término cuyo referente es un objeto incluyen aquellos rasgos que captan las propiedades estructurales del objeto, aquellos que se refieren a los patrones de acción asociados con el objeto, y aquellos que especifican las relaciones de los objetos con otros objetos y conceptos. A esta información se puede acceder o desde las representaciones léxicas en el léxico fonológico o en el léxico ortográfico, o desde las descripciones perceptuales abstractas de los objetos. Por hipótesis, la información a la que se accede directamente desde los dos tipos de input es la misma.

Dibujo "TENEDOR"Palabra escrita "TENEDOR"...

Procesamiento

Perceptivo

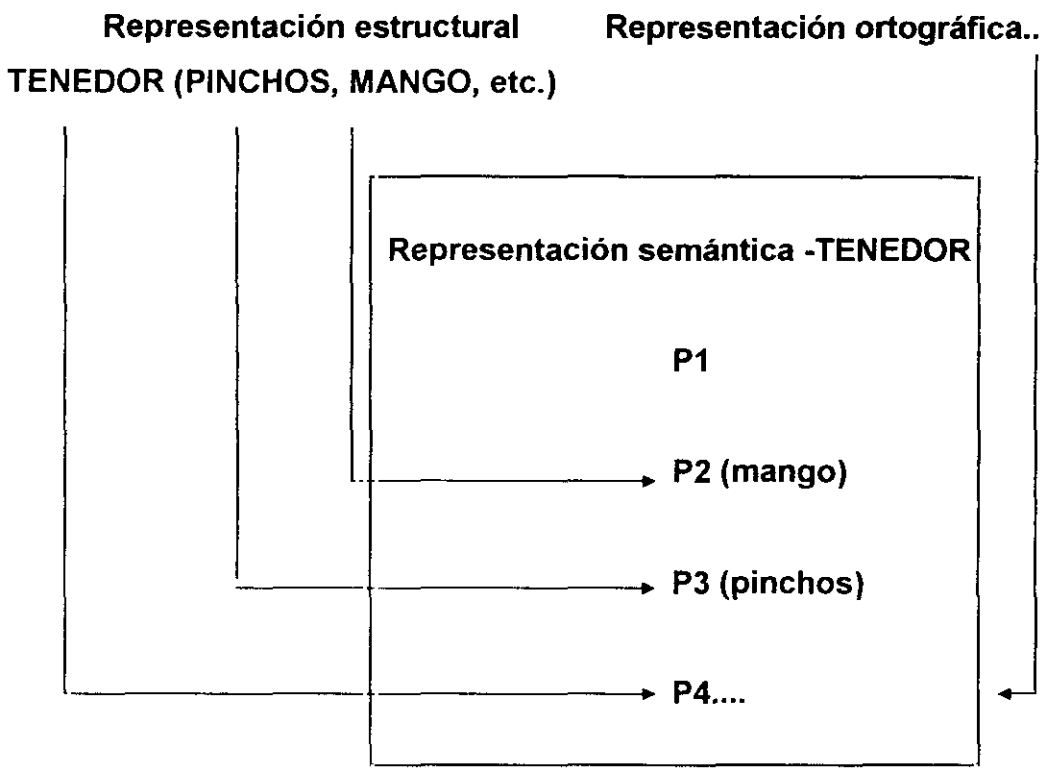


FIGURA 6. Representación de la hipótesis del contenido unitario organizado. Modelo O.U.C.H.

Los procedimientos para acceder a la información semántica desde una palabra o desde una descripción perceptual de un objeto no son idénticos. Una palabra presentada oral o visualmente activará una entrada léxica en el léxico fonológico o en el léxico ortográfico, respectivamente, quienes activarán en paralelo el conjunto de las propiedades semánticas que definen el significado del término. Es decir, podemos pensar que la representación léxica fonológica u ortográfica guían a la red de predicados semánticos que juntos constituyen el significado de la palabra. Un procedimiento similar trabaja en el caso del reconocimiento de objetos -la descripción estructural de tres dimensiones de un

objeto accederá a la misma red. Sin embargo, y aquí es donde entra en juego la asunción del *acceso privilegiado de los dibujos,* la descripción de un objeto también permitirá el acceso directo a aquellos predicados semánticos que correspondan con los atributos perceptuales salientes de un objeto. Para las palabras, la asociación de una palabra con su significado es casi siempre arbitraria -por tanto, un "tenedor" se podría haber llamado o etiquetado de otra forma. Sin embargo, en los dibujos hay algunos rasgos estructurales que son salientes perceptivamente. Por ejemplo, los pinchos de un tenedor indican que atraviesan o pinchan alguna cosa, y ésta es uno de los rasgos semánticos asociados con nuestra representación del tenedor (Parkin, 1996). De esta forma, si nos presentan un dibujo de un "tenedor" y nos preguntan: "¿Para qué sirve este objeto?", responderemos más rápidamente "para comer o para pinchar alimentos" que si el estímulo que nos hubieran presentado hubiera sido la palabra "tenedor". Para este modelo no es el número de partes discernibles de un objeto lo que es crítico para determinar la mejor ejecución con objetos que con palabras, sino el valor de la información de los rasgos perceptivos salientes o "partes" de un objeto.

Otro punto importante del modelo es la asunción de las *relaciones privilegiadas.* Los lazos que unen a varios predicados que constituyen el significado de un término no tienen fuerzas o pesos iguales: algunos lazos están más estrechamente asociados que otros. Por tanto, los predicados semánticos no contribuyen de la misma forma al significado de un término. Los lazos que relacionan aquellos rasgos semánticos que especifican las propiedades estructurales de un objeto con aquellos rasgos semánticos que especifican su relación son más fuertes, que con los lazos que relacionan los rasgos semánticos de las propiedades estructurales a otras propiedades semánticas, como la pertenencia a una categoría.

Por tanto, tomadas juntas las asunciones de acceso privilegiado y de relaciones privilegiadas implican que, siendo todo lo demás igual, debería ser más fácil responder a preguntas perceptuales y no perceptuales (aunque con estas últimas habría grados diferentes) de un concepto cuando el estímulo es un objeto que cuando es su nombre. Además un paciente con daño en el sistema semántico puede a veces ser capaz de usar o imitar apropiadamente el

uso de un objeto que no puede nombrar debido a la disponibilidad de la capacidad para acceder a la información semántica desde los rasgos perceptivos del objeto.

Según los autores este modelo permitiría explicar los diferentes deterioros del procesamiento semántico que se han descrito en la literatura neuropsicológica, como la preservación de las tareas de categorización en relación con la identificación de ítems específicos, los efectos de categoría específica, los efectos de facilitación semántica y los efectos de consistencia o inconsistencia de ítems específicos, etc. Por ejemplo, los efectos de modalidad específica surgen, o debido a trastornos selectivos dentro del sistema de input apropiado (los sistemas con representaciones estructurales separados para los objetos y las palabras), o porque los objetos y las palabras difieren en la extensión en que sus formas físicas producen información sobre su naturaleza y función (por ejemplo los rasgos perceptivos de un objeto, como un "taza", son informativos sobre su función, mientras que el sonido de la palabra "taza" no lo es)(Greene y Hodges, 1996).

3.2.3. Modelo híbrido. Chertkow, Bub y Caplan (1990, 1992).

Las propuestas que han realizado estos autores sobre cómo se procesa y organiza la información semántica están basadas en investigaciones realizadas con pacientes con demencia de tipo Alzheimer (Chertkow y Bub, 1990; Chertkow, Bub, Bergman, Bruemmer, Merling y Rothfleisch, 1994; Chertkow, Bub y Caplan, 1992; Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989).

Después de analizar los resultados obtenidos a la luz de los modelos anteriores comentados, Chertkow y sus colegas plantean este modelo como alternativo a la hipótesis O.U.C.H. de Caramazza y colaboradores. El procesamiento semántico de los objetos presentados visualmente implicaría dos etapas semánticas: 1) la primera estaría compuesta por un esquema o un procedimiento de modalidad específica para clasificar e identificar las instancias de un concepto; y 2) la segunda constituida por un marco asociativo conceptual amodal.

Defienden también la existencia de dos sistemas semánticos centrales, pero que se diferencian más por el tipo de información que por una división entre modalidad visual/verbal. El sistema "semántico de identificación" representa el conocimiento necesario y suficiente (los rasgos cruciales), para identificar a los objetos familiares y para activar sus nombres. En el caso de las clases naturales (animales, frutas, etc.), está información es principalmente física (forma, tamaño, color, etc.), pero en el caso de los objetos artificiales o hechos por el hombre, este sistema semántico de identificación puede incluir atributos funcionales. Otro tipo de información semántica, como los hechos enciclopédicos o la información asociativa (tales como dónde vive un animal, o qué come) está representada independientemente en un sistema amodal al que pueden acceder tanto las palabras como los objetos o dibujos. La información semántica está representada de forma no redundante, es decir, la información representada en un almacén semántico no está duplicada en otro.

La diferencia entre el procesamiento de los dibujos y el de las palabras la sitúan en la necesidad que tienen los ejemplares visuales de una etapa inicial del procesamiento semántico en la que se llevaría a cabo la identificación del objeto específico (ya que podría diferentes instancias visuales de un mismo concepto). Esta fase es una etapa semántica y no puramente perceptual. Por su naturaleza, a *esta etapa del procesamiento tendría acceso preferencial el material visual* que al material verbal, ya que las palabras están especificadas totalmente en términos de su significado conceptual y pueden acceder a las representaciones semánticas directamente. En cambio, los estímulos pictóricos, deben proceder vía una rutina de identificación semántica para especificar totalmente el target conceptual que se está representando. Estas rutinas de identificación semánticas tienen lazos mucho más fuertes con los estímulos pictóricos que con las palabras, lo que proporciona una explicación razonable del acceso privilegiado que tan frecuentemente se observa.

De acuerdo con estos investigadores, el patrón típico de deterioro semántico en los pacientes con DTA es una pérdida selectiva de la información asociativa con preservación relativa de la información semántica de identificación (Greene y Hodges, 1996). Por ejemplo, estos pacientes muestran una preservación relativa de la capacidad para categorizar ejemplares visuales

de animales y etiquetarlos, pero no tienen acceso (o almacenamiento de) las representaciones que constituyen el significado completo de estos conceptos. En el apartado 5 explicaremos con detalle en qué consiste este patrón típico de deterioro semántico que caracteriza a los pacientes con DTA.

3.3. ESPECIFICIDAD DE CATEGORÍA.

La categorización es uno de los procesos cognitivos básicos que realiza el ser humano. Mientras que los psicólogos evolutivos han documentado el papel tan importante que ejercen las habilidades de categorización en los niños para adquirir los nombres de los objetos (por ejemplo, Clark, 1977; Markman, 1989), los neuropsicólogos han utilizado la evidencia obtenida de pacientes con deterioro de la capacidad del lenguaje, para apoyar teorías léxicas sobre la representación semántica en las que las categorías juegan un papel central (Warrington, 1975). Por ejemplo, Hillis y Caramazza (1991) interpretaron sus resultados en pacientes afásicos de deterioros semánticos específicos en cuanto a la categoría como una prueba de que "los significados de las palabras están organizados en el cerebro por categorías semánticas" (p. 2093).

Goodglass, Klein, Carey y James (1966) observaron en un amplio rango de pacientes afásicos que los problemas de denominación que presentaban no eran siempre iguales, sino que diferían entre sí. Algunos sujetos encontraban más difíciles de nombrar ciertos tipos de palabras como los colores o las partes del cuerpo, mientras que para otros pacientes eran mucho más difíciles los nombres de clases diferentes como los alimentos y los utensilios de cocina.

Dentro de la corriente de estudio de la memoria semántica, uno de los primeros informes sobre deterioros semánticos específicos de categoría fue presentado por Warrington y McCarthy (1983), quienes documentaron las capacidades semánticas residuales de un pacientes, VER, que había sufrido un accidente cerebrovascular en el hemisferio izquierdo. Aunque VER tenía una afasia global, demostró retener la información conceptual utilizando una técnica de emparejamiento con la muestra; respondió correctamente al 96 por 100 de los ejemplares de la categoría flores y al 86 por 100 de los animales, comparado con el sólo 63 por 100 de los objetos. Warrington y McCarthy

interpretaron estos resultados como evidencia de un deterioro específico de las cosas artificiales como opuesto al de las cosas naturales.

En un estudio posterior, Warrington y Shallice (1984), observaron lo que ahora se reconoce como el patrón más frecuente, el deterioro selectivo de las cosas biológicas (Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler y Seidenberg, 1997). Cuatro pacientes que se recuperaban de una encefalitis herpética presentaron este deterioro de categoría específica. Dos de los pacientes, KB e ING, tenían más dificultad, en una tarea de emparejamiento oral palabra-dibujo, con las categorías de cosas biológicas y con la categoría comida que con las cosas no biológicas. KB puntuó correctamente en el 45 por 100 de las cosas biológicas, el 55 por 100 en la categoría comida, y en cambio el 85 por 100 en las cosas no biológicas. Las puntuaciones en estas mismas categorías para ING fueron, 80, 85 y 97 por 100 respectivamente. Otros dos pacientes, JBR y SBY, fueron capaces de completar las tareas de definición de palabras, denominación de dibujos y descripción de imágenes con la misma puntuación que la que obtuvieron KB y ING en la tarea de emparejamiento palabra-dibujo. Los resultados de JBR mostraron que tenía un déficit para las cosas naturales pero que también mostraba un deterioro para los instrumentos musicales, para las piedras preciosas y para los tejidos. También tenía preservado el conocimiento sobre las partes del cuerpo, que se podrían considerar como una categoría de cosas naturales.

Ha habido otros muchos casos que han mostrado deterioros de categoría específica restringida a la clase de cosas biológicas o animadas en poblaciones con diferentes enfermedades neurológicas (Basso, Capitani y Laiacona, 1988; Farah, Hammond, Mehta y Ratcliffe, 1989; Hart, Berndt y Caramazza, 1985; Hart y Gordon, 1992; Hillis y Caramazza, 1991; McCarthy y Warrington, 1988; Pietrini, Nertempi, Vaglia, Revello, Pinna y Ferro-Milone, 1988; Sartori y Job, 1988; Sartori, Job, Miozzo, Zago y Marchiori, 1993; Sheridan y Humphreys, 1993; Silveri y Gainotti, 1988; Silveri, Daniele, Giustolisi y Gainotti, 1991). El patrón opuesto de deterioro, es decir, deterioro selectivo para las cosas no biológicas, como el que había mostrado VER, también ha aparecido en la literatura, aunque con menos frecuencia (Hillis y Caramazza, 1991; Sacchett y Humphreys, 1992; Warrington y McCarthy, 1987).

Algunos investigadores han asumido ante estos datos, que las categorías mismas gobiernan la organización del léxico mental. Incluso algunos estudiosos como Pietrini y colegas (1988) han argumentado no sólo que las categorías semánticas son centrales para el léxico, sino que están representadas por áreas del cortex distintas. En un intento de identificar esas estructuras, Pietrini y colegas analizaron la evidencia neurorradiológica (TAC y RMN) de los pacientes con encefalitis herpética que mostraban déficit específicos de categoría para las cosas biológicas y quienes habían tenido daño cortical unilateral. Los investigadores fueron incapaces de demostraran la correlación anatómica entre los déficit de conducta y el área del cerebro lesionada porque el daño que se veía en las imágenes era demasiado extenso.

Otro problema para la distinción entre los dominios biológico y no biológico ha surgido por los estudios que han examinado otras categorías distintas a las habituales (Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler y Seidenberg, 1997). Una categoría que ha dado problemas a la dicotomía biológica/no biológica es la de "partes del cuerpo". Ha habido pacientes con los dos tipos de deterioro selectivo que han mostrado que las "partes del cuerpo" con frecuencia se ajustan con los objetos artificiales (Sacchet y Humphreys, 1992; Silveri y Gainotti, 1988; Warrington y McCarthy, 1987). Warrington y McCarthy (1987) se enfrentaron con esta discrepancia y sugirieron que la diferencia entre las cosas biológicas y las artificiales se podría reconsiderar como un distinción basada en los rasgos perceptivos y funcionales:

> "Hemos defendido un refinamiento en la dicotomía animado/inanimado y hemos sugerido que una distinción basada en términos de la relevancia saliente de los atributos funcionales/físicos (también llamados sensoriales) podría dar cuenta de estas disociaciones. Así, los ítems similares de categorías amplias de objetos se comprenden principalmente en términos de su relevancia funcional, los atributos físicos tendrían menos importancia para su diferenciación....Los alimentos y las cosas animadas en cambio se diferenciarían principalmente por sus atributos físicos" (Warrington y McCarthy, 1987, p. 1275).

Por ejemplo, las frutas como las naranjas y las manzanas se diferencian por su color, ya que su función es la misma: son alimentos que se comen. En

cambio, el hecho de que las tazas sirvan para beber es lo que las distingue de otras piezas de la vajilla, más que sus propiedades perceptuales. Dada esta forma de organización de las categorías, el hecho de que las partes del cuerpo se distingan más por sus atributos funcionales que por sus rasgos perceptivos hace que esta categoría se diferencie de otras categorías de cosas animadas y predice el hallazgo de que las partes del cuerpo se ajustan al patrón de los objetos artificiales.

De acuerdo con esta teoría, los efectos de categoría específica resultan del deterioro preferencial de los *diferentes tipos de rasgos semánticos*, cuando el daño se produce en los rasgos perceptivos da lugar a un déficit de las clases biológicas, y la alteración de los rasgos funcionales produciría un déficit de las clases artificiales. Hay alguna evidencia para el argumento de que los rasgos perceptivos y los rasgos funcionales están localizados anatómicamente. Sartori, Job, Miozzo, Zago y Marchiori (1993) realizaron pruebas TAC a un paciente con encefalitis herpética con un deterioro restringido a las cosas biológicas que revelaban áreas bilaterales de baja atenuación en las regiones temporales e hipocampales del cerebro. Estos investigadores concluyeron que el daño a las estructuras temporolímbicas produce un deterioro de las cosas biológicas porque este tipo de categorías son muy dependientes del conocimiento visual, que se almacena precisamente en esta área. Además, los datos de otros muchos informes de pacientes con daño cerebral localizado proporciona un apoyo importante a esta hipótesis (véase, Saffran y Schwartz, 1994, para una revisión). Estas propuestas han servido a autores como Farah y McClelland (1991) y Devlin, Gonnerman, Andersen y Seidenberg (1998) a proponer modelos computacionales para comprobar estas hipótesis que veremos en los apartados siguientes.

Estos efectos específicos de categoría también se han interpretado en términos de las diferencias en la *familiaridad de los nombres* y en la *familiaridad y complejidad visual de los estímulos* empleados (Funnel y Sheridan, 1992; Stewart, Parkin y Hunkin, 1992). Otro factor que es crucial para entender el origen de los efectos específicos de categoría es la *similitud visual* (Parkin, 1996). Si se compara un grupo de objetos de la categoría "utensilios de cocina" y otro de la categoría "insectos", se observa que éstos últimos

comparten muchos más rasgos visuales (son más parecidos visualmente) que los ejemplares de la categoría "utensilios de cocina". La implicación de estas diferencias en la familiaridad visual es que se necesitará mucha más información visual para discriminar ejemplares de categorías como insectos e instrumentos musicales que para distinguir dentro de los utensilios de cocina o de las partes del cuerpo. Por tanto, si hay un deterioro en el proceso que subyace al análisis visual, es más probable que afecta al reconocimiento de categorías con una alta similitud visual (Parkin, 1996). Incluso Damasio, Damasio y Tranel (1990) también han sugerido que los objetos artificiales pueden tener una ventaja sobre las cosas naturales por su tendencia a estar asociados con *respuestas cinestésicas*, de este forma, la identificación superior de las herramientas sobre los instrumentos musicales se podría explicar por la mayor variación de movimientos que están asociados a las herramientas.

Como se puede observar, no se ha encontrado una explicación satisfactoria de estos deterioros semánticos que afectan de forma diferencial a los distintos tipos de categorías y hoy en día continúa siendo una de las áreas de más debate y sobre la que se publican un número importante de artículos.

3.3.1. MODELO DE FARAH Y McCLELLAND (1991).

Farah y McClelland (1991) han enfocado el tema de la especificidad de categoría desde la perspectiva de los modelos conexionistas. Han rechazado la idea de que hubiera una distinción categorial entre las cosas biológicas y las no biológicas, y en cambio, sugieren que los efectos específicos de categoría surgen por las diferencias que existen en la codificación de las dimensiones empleadas para representar a los objetos y a las cosas naturales. Siguiendo los argumentos que propusieron Warrington y Shallice (1984) y Warrington y McCarthy (1987), toman la postura de defender que la base más plausible para dar cuenta de estos efectos específicos de categoría es que las cosas biológicas y los objetos artificiales varían en la medida en que están representados en términos de sus atributos visuales y funcionales.

Estos autores desarrollaron una red en la que los conceptos biológicos y los objetos se representaban como combinaciones de unidades visuales y

funcionales (véase figura 7). Diseñaron un sistema semántico compuesto por 80 unidades semánticas (40 visuales y 40 funcionales). Para captar la variación en los tipos de atributos asociados con cada categoría, se hizo una media y se asoció con las cosas biológicas 11 unidades visuales y 4 funcionales, mientras que a los objetos artificiales se les asignó 6 unidades visuales y 13 unidades funcionales. Había dos sistemas de entrada, uno que se encargaba de los input verbales y otro de los input visuales.

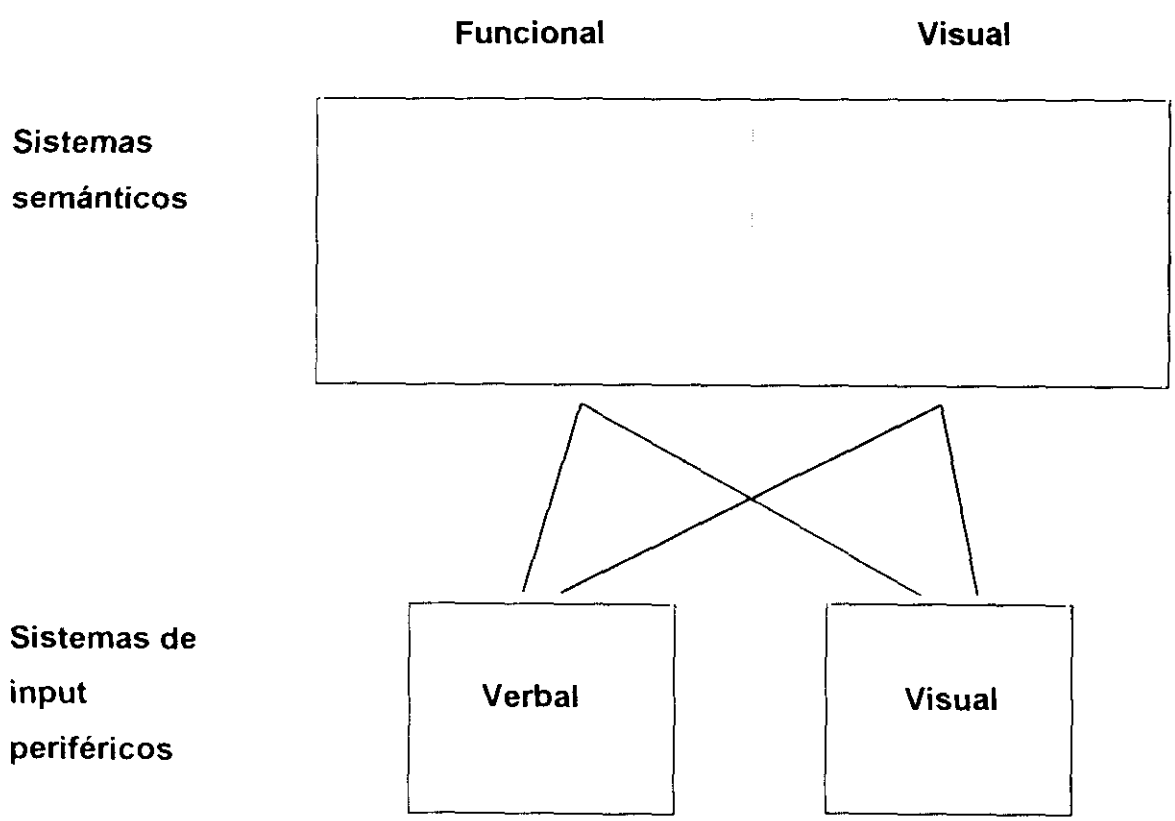


FIGURA 7. Un resumen esquemático del modelo conexionista de memoria semántica de Farah y McClelland (1991).

Una vez que se había entrenado a la red para identificar 10 hipotéticas cosas naturales y artificiales que se le presentaban en forma de palabra o de imagen, se "lesionó" y se reexaminó su capacidad de actuación. Como cabría esperar, las lesiones de las unidades visuales interrumpieron la identificación de las cosas naturales más que la de los objetos y una lesión en las unidades funcionales sólo afectó a la identificación de las objetos artificiales. El modelo producía déficit específicos de categoría incluso aunque su representación semántica no estaba organizada por categorías.

Se realizó un segundo estudio para comprobar si el daño a las unidades visuales podría deteriorar de forma desproporcionada el conocimiento sobre las propiedades funcionales de las cosas naturales, es decir, si el déficit en el conocimiento funcional era un resultado secundario al daño de los rasgos perceptivos. Según estos autores, la conjunción de las rasgos visuales y funcionales que forman la representación semántica de un objeto constituye un patrón estable singular, de tal forma que sin la activación de una "masa crítica" de rasgos, la integridad de la representación entera sufre. Probar esto se consideraba crucial porque los pacientes con problemas específicos de categoría que implicaban a los animales también podrían tener problemas recuperando el conocimiento funcional de los animales. Si la denominación pobre de las cosas naturales surgía por la lesión de las unidades visuales es razonable suponer que el conocimiento funcional pudiera sobrevivir (Parkin, 1996). De acuerdo con esta hipótesis se lesionó el modelo y se encontró que el daño a las unidades visuales reducía la disponibilidad del conocimiento funcional sobre las cosas naturales. Esto indicaba que la disponibilidad del conocimiento funcional de una cosa natural dependía de una representación intacta del conocimiento visual. En efecto, la simulación muestra que la pérdida de ambos tipos de conocimiento, visual y funcional, de una cosa natural se puede producir dentro de un sistema semántico, que hace una única división entre los atributos visuales y funcionales. En la medida en que aceptemos este modelo como reflejo de la organización del cerebro, no estamos obligados a aceptar ninguna otra división como la de categorías biológicas y no biológicas (Parkin, 1996; Small, Hart, Nguyen y Gordon, 1995).

3.3.2. MODELO DE GONNERMAN, DEVLIN, ANDERSEN, KEMPLER Y SEIDENBERG (1997,1998).

La mayoría de las hipótesis y de los modelos conexionistas que se han propuesto hasta ahora están basados en datos obtenidos con pacientes con lesiones cerebrales focales. Estos autores proponen un modelo que también pueda dar cuenta de los deterioros semánticos específicos de categoría que se han descrito en pacientes con daño cerebral difuso, como en el caso de la demencia de tipo Alzheimer.

Estos investigadores (Devlin, Gonnerman, Andersen y Seidenberg, 1998; Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler y Seidenberg, 1997) se centran en dos propiedades de la representación semántica que no habían recogido de forma explícita Farah y McClelland, como son:

1) Las características o los rasgos difieren en cuanto a cómo de informativos son sobre los conceptos en los que participan, es decir, los rasgos difieren en el grado en que ayudan a distinguir entre conceptos. Ideas similares a ésta se han desarrollado por Rosch (1975), Rosch y Mervis (1975), Smith, Shoben y Rips (1974), Tversky (1977), Shalllice y Warrington (1984), y otros. Así, algunos rasgos son más relevantes (es decir, informativos, distintivos, definitorios) que otros con respecto a la categorización de una entidad como una instancia o un tipo dado.

2) La existencia de intercorrelaciones entre los rasgos y las diferencias en la distribución de estos rasgos intercorrelacionados a través de las clases naturales y artificiales. Mucha gente ha observado que los rasgos semánticos están correlacionados con frecuencia unos con otros, especialmente en los conceptos de clases naturales (Keil, 1987, 1989; Malt y Smith, 1984). Por ejemplo, un animales que tiene pelo, probablemente también tiene garras, bigotes y un rabo. McRae, deSa y Seidenberg (1997) han hallado evidencia muy reciente de que la gente codifica estas intercorrelaciones. Estos autores encontraron que los rasgos que los sujetos listaban para las cosas naturales estaban mucho más correlacionadas que los que ponían en la lista de los objetos

artificiales. Además, señalaron que el grado en el que estos rasgos estaban intercorrelacionados jugaba un papel importante en la organización de la memoria semántica y predecía la magnitud de los efectos de facilitación.

De acuerdo con Devlin, Gonnerman, Andersen y Seidenberg (1998), el daño en el sistema semántico afecta a los rasgos de forma aleatoria, reduciendo el grado en que éstos se activan. Cuando las características que no están disponibles son los rasgos informativos, entonces lo que ocurre es que el sujeto tendrá dificultad para distinguir entre dos entidades y aparecerán los errores en la denominación de estos objetos similares. Cuanto más informativo un rasgo particular dañado sea de un objeto determinado, más probable es que el objeto no se pueda nombrar. Y al contrario, si la característica afectada no es informativa entonces habrá pocas consecuencias conductuales. Dado que los rasgos que aparecen en muchos ítems son menos informativos que los que aparecen en unos pocos items, y dado que las categorías biológicas o naturales tienden a compartir más rasgos, las categorías naturales tienen relativamente menos rasgos informativos que los objetos artificiales. Aunque el daño en estos rasgos pueda producir errores en elementos individuales de clases naturales, el efecto conductual o el daño a los rasgos informativos será mayor para los objetos artificiales (es decir, habrá más objetos artificiales que tendrán dificultades para ser nombrados) debido a que ellos tiene proporcionalmente más rasgos informativos que las cosas naturales.

Implementaron una red de memoria heteroasociativa entre las representaciones semánticas y fonológicas que recogiera estos puntos importantes de su explicación de los deterioros específicos de categoría. El modelo es uno de esa clase general de modelos llamados "redes de atracción" (Amit, 1989; Hopfield, 1982). Cada punto de atracción desarrolla una región alrededor de él, denominado un "cuenco de atracción", tal que la actividad en esta región se irá instalando en el punto de atracción (Plaut y Shallice, 1993). En el modelo los estados del punto de atracción corresponderían con los patrones fonológicos y semánticos de las palabras.

La red consta de cuatro capas, una capa fonológica, una capa semántica y dos capas ocultas. Una de las capas ocultas está conectada totalmente con la capa fonológica y la otra con la capa semántica; éstas son las unidades de limpieza fonológicas (ULF) y las unidades de limpieza semánticas (ULS), respectivamente. Además, las capas fonológica y semántica están conectadas completamente entre ellas, pero las unidades dentro de una capa no lo están.

Después de entrenar al modelo usando el algoritmo de propagación hacia atrás recurrente (Hassoun, 1995), intentaron probar su eficacia para modelar los trastornos de memoria semántica que aparecen con frecuencia en los pacientes con DTA. Para realizar la "lesión" de su modelo tuvieron en cuenta: a) las distribuciones regionales de los marcadores histopatológicos que implican a las áreas de asociación temprano en la enfermedad; 2) la pérdida sináptica cortical como el principal componente patológico de la DTA que correlaciona con el grado de deterioro cognitivo; y 3) el carácter dinámico del proceso degenerativo de esta enfermedad. Por ello lesionaron las conexiones dentro del sistema semántico, es decir, aquellas que iban desde la capa semántica a la capa de las unidades de limpieza semántica, y lo fueron incrementando poco a poco simulando el progreso de la enfermedad. Los resultados que obtuvieron mostraron la importancia de tener en cuenta las propiedades de las representaciones semánticas que hemos comentado y demuestran que en una lesión progresiva y difusa, como es la DTA, el grado en que el daño interactúa con la estructura del sistema semántico se basa en un progresión que va desde una dificultad leve inicial con los objetos artificiales a un deterioro definitivo de los conceptos de las clases biológicas.

Opinan que esta propuesta proporciona una explicación integradora de los déficit específicos de categoría que se observan en pacientes con diferentes tipos de lesiones cerebrales, tanto focales como difusas.

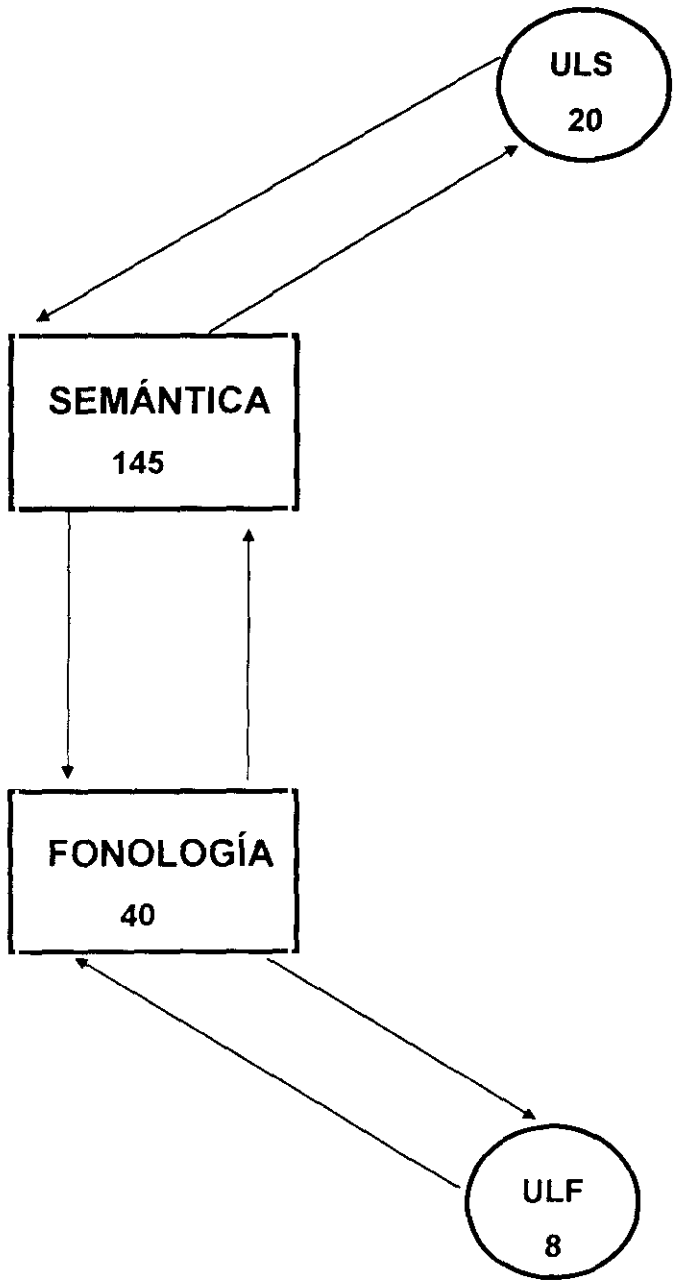


FIGURA 8. Arquitectura del modelo de Devlin, Gonnerman, Andersen y Seidenberg (1998).

4. BASES NEURONALES DE LA MEMORIA SEMÁNTICA.

A diferencia de lo que ocurre con la memoria episódica (Squire, 1982), el substrato neuronal de la memoria semántica no se ha conseguido definir bien. La memoria semántica probablemente depende de redes neuronales, ampliamente distribuidas por áreas bilaterales del cortex cerebral (Greene y Hodges, 1996). Sin embargo, las regiones de más importancia parece que son las áreas inferolaterales del neocortex temporal, especialmente en el hemisferio izquierdo (Damasio, Damasio, Tranel y Brandt, 1990; Patterson y Hodges, 1995).

Los casos de demencia semántica han mostrado neuroimágenes (Hodges, Patterson, Oxbury y Funnell, 1992, Patterson, Graham y Hodges, 1994; Snowden, Neary, Mann, Goulding y Testa, 1992; Tanabe, Nakagawa, Ikeda, et al., 1993; Tyrell, Warrington, Frackowiak y Rossor, 1990) y anormalidades patológicas consistentes (Graff-Radford, Damasio, Hyman, et al., 1990; Neary, Snowden y Mann, 1993) en los lóbulos temporales. Las áreas que parecen estar más implicadas están en el neocortex temporal, con énfasis en los giros inferior y medial temporal y en la región polar. Las estructuras temporales más mediales (el hipocampo, el giro parahipocampal y el subiculum) están relativamente preservadas.

Los casos de pérdida de memoria semántica debidos a encefalitis herpética también han implicado al neocortex temporal (Bakchine, Chain y Lhermitte, 1986; Damasio, Eslinger, Damasio, Van Hoesen y Cornell, 1985; De Renzi, Liotti y Nichelli, 1987; McCarthy y Warrington, 1992; Pietrini, Nertempi, Vaglia, Revello, Pinna y Ferro-Milone, 1988; Sartori y Job, 1988; Sartori, Job, Miozzo, Zago, Marchiori, 1993; Warrington y Shallice 1984). A las mismas conclusiones sobre la localización de la memoria semántica se han llegado en estudios con sujetos con otro tipo de lesiones cerebrales (Behrmann y Bub 1992; Bub, Cancelliere y Kertesz, 1985; Bub, Black, Hampson y Kertesz, 1988; Hart y Gordon, 1990).

Hay evidencia convergente de que el lóbulo temporal juega un papel crítico en la memoria semántica. Sin embargo, no está claro qué estructuras del

lóbulo temporal exactamente están implicadas consistentemente en la memoria semántica y si hay una especialización de función regional o lateralizada. Algunos casos han mostrado atrofia bilateral del lóbulo temporal mientras que en otros casos la atrofia se ha confinado al lóbulo izquierdo (Hodges, Patterson, Oxbury y Funnel, 1992).

Dado el conocimiento actual sobre la localización de las capacidades cognitivas verbales y no verbales, una hipótesis es que los pacientes con patología en el lado izquierdo desarrollarán un deterioro en el conocimiento semántico verbal con una preservación relativa del conocimiento basado en rasgos no verbales, mientras que aquellos que tienen una enfermedad que afecta al lado derecho, presentarán el patrón opuesto. La evidencia actual es conflictiva (Patterson y Hodges, 1995), algunos pacientes con patología en el lado izquierdo (en RM y PET) han mostrado alteraciones tanto verbales como no verbales, mientras que un caso estudiado recientemente con atrofia del lóbulo temporal derecho (Evans, Heggs, Antoun y Hodges, 1995) presentó una prosopagnosia progresiva que implicaba una pérdida del conocimiento específico de la persona.

En resumen, la memoria semántica depende de un sistema neuroanatómico distribuido, en el que el neocortex temporal, especialmente el hemisferio dominante, ejerce un papel fundamental.

5. DETERIORO DE LA MEMORIA SEMÁNTICA EN PACIENTES CON DTA.

Como ya hemos destacado en otro lugar (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997a), las peculiaridades de la demencia de tipo Alzheimer, a nivel neuropatológico, con la aparición de los ovillos neurofibrilares y las placas seniles o neuríticas en la región temporal medial (especialmente en el córtex entorrinal, el hipocampo y la amígdala) y en las regiones de asociación de la corteza cerebral (particularmente en las regiones posteriores y parietales); a nivel clínico, con una sintomatología de inicio lento, gradual o progresivo; y a nivel de funciones psíquicas superiores, con la pérdida de memoria para los

hechos recientes y las dificultades de aprendizaje, la desorientación temporal y espacial, los problemas anómicos y de comprensión del lenguaje, las dificultades visuoperceptivas, la apraxia, los cambios de personalidad y humor, la anosognosia de la enfermedad y cambios conductuales como agresión, deambulación, alucinaciones, incontinencia urinaria, etc. (Junqué y Jurado, 1994), hacen que estos pacientes constituyan una oportunidad única para explorar el deterioro de sistemas de conocimiento corticales específicos, así como la interacción entre estos sistemas y las estructuras del lóbulo temporal que están implicadas en los procesos de memoria (Martin, 1992).

La mayor parte de las investigaciones que han estudiado los déficit de memoria de las personas con DTA han empleado tareas que valoran explícitamente su capacidad para aprender y retener nueva información, es decir, evalúan de forma específica el deterioro de la memoria episódica. Por ejemplo, utilizan como prueba el aprendizaje y el recuerdo demorado de listas de palabras (Salmon, Heindel y Butters, 1992). Sin embargo, a pesar de que los cambios que se producen en la memoria episódica son probablemente el síntoma más obvio de la DTA, no es menos cierto que constituyen también un rasgo común de muchos trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, es un síntoma de las encefalitis o de los accidentes cerebrovasculares), no son muy útiles para discriminarlos entre sí, ni para diferenciarlos del envejecimiento normal y, es obvio que no permiten el diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de demencia (Weingartner, Kawas, Rawlings y Shapiro, 1993).

La cuestión que se plantea a los clínicos gira entorno al problema del diagnóstico precoz y diferencial de la DTA. Esta polémica ha cobrado mayor importancia si cabe en los últimos años por la aparición y desarrollo de nuevos fármacos cuyo objetivo principal es la disminución de los síntomas de la enfermedad en sus fases iniciales. Este hecho ha desencadenado una abundante y prometedora investigación en todos los campos de las neurociencias en relación con la existencia de posibles marcadores de la DTA. Dentro del campo de la neuropsicología, los investigadores se han centrado en los problemas de memoria semántica que presentan estos pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, interesados por la clara evidencia de que tanto las personas normales mayores (Burke, White y Diaz, 1987) como los

pacientes con otras demencias (Butters, Salmon, Heindel y Granholm, 1988), realizan relativamente bien la mayoría de las tareas de memoria semántica, mientras que los pacientes con DTA normalmente están muy deteriorados.

También desde una perspectiva más cognitiva, los pacientes con DTA se han mostrado como una población ideal para investigar la estructura y la organización de los sistemas de conocimiento en el cerebro. Esto se debe a la afectación amplia y difusa de las áreas de asociación, especialmente las regiones temporal posterior y parietal, encargadas de todos los procesos que impliquen una relación con el significado de los conceptos.

5.1. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS QUE VALORAN LA MEMORIA SEMÁNTICA Y CÓMO LAS REALIZAN LOS PACIENTES CON DTA.

A diferencia de lo que ocurre con las tareas que se emplean para valorar la memoria episódica de los sujetos (en las que se proporciona un conjunto de estímulos, generalmente una lista de ítems, que el sujeto tiene que dominar, para mantenerlos en su memoria a corto plazo o para que pasen a la memoria a largo plazo, y que a continuación se utilizarán los paradigmas de recuerdo libre o de reconocimiento para comprobar qué información ha podido el sujeto aprender y recuperar), en la valoración de la memoria semántica lo importante es saber qué capacidad tiene el sujeto para recuperar la información conceptual y sobre el mundo que ya tiene almacenada. Los tests se basan en la asunción de que la gente tiene el conocimiento relevante en su memoria y, además ese conocimiento semántico es muy similar a todos los individuos de su misma sociedad.

Las pruebas principales que se han empleado para estudiar la memoria semántica han sido muy variadas como: el estudio del lenguaje espontáneo, las tareas de fluidez verbal, la denominación por confrontación, la denominación por definición, las tareas de vocabulario, las pruebas sobre el conocimiento de los atributos y la categoría de los conceptos, las asociaciones de palabras, el emparejamiento palabra-dibujo, la compleción y la corrección de oraciones, etc. Todas estas pruebas emplean medidas explícitas de la memoria semántica, además de ellas, también se han empleado varios paradigmas de *priming* o

facilitación semántica, que permitir estudiar este conocimiento de forma implícita y pueden revelar la existencia de representaciones semánticas intactas en pacientes que muestran deterioros importantes en tareas explícitas (Salmon y Fennema-Notestine, 1996).

Los estudios realizados con pacientes con demencia de tipo Alzheimer han mostrado de forma evidente que éstos tienen un bajo rendimiento en una variedad de tests de memoria semántica (para una revisión, véase Nebes, 1989). Vamos a ir comentando cómo realizan los pacientes con DTA estas pruebas.

5.1.1. Fluidez verbal.

Los pacientes con DTA muestran un deterioro en los tests que valoran la fluidez verbal en las primeras etapas del curso de la enfermedad. Tienen dificultades para generar listas de elementos que pertenecen a una misma categoría semántica, es decir, cuando se les solicita que nombren en un minuto todas las frutas que se les ocurran o todas las cosas que pueden comprar en un supermercado, responden sólo con cinco o seis ejemplos. Este problema de generación de ejemplares de categorías es mucho más severo en comparación con la actuación en tareas que son más dependientes de una búsqueda léxica, aquellas en las que se les pide a estas personas que nombren palabras que empiezan por una determinada letra (Butters, Granholm, Salmon, Grant y Wolfe, 1987; Taussig y Fernández Guinea, 1995).

La fluidez verbal es una tarea compleja que depende de diversos procesos cognitivos como la atención y las estrategias de recuperación, la memoria de trabajo, los almacenes semánticos y los procesos fonológicos. Cuando se le pide al sujeto que genere una lista de palabras que comiencen por una letra determinada, es crítico que el almacén de palabras basado fonológicamente esté preservado, mientras que la fluidez de categorías depende de lo intacta que esté la memoria semántica (Butters, Granholm, Salmon, Grant y Wolfe, 1987; Hodges, Salmon y Butters, 1992; Martin y Fedio, 1983).

Ha habido alguna controversia acerca del impacto relativo de la fluidez de letras y de categorías en la DTA. Los sujetos control normales tienden a realizar menos bien las tareas de fluidez de letras que las de fluidez de categorías, es decir, producen más ejemplares cuando tienen que responder a una determinada categoría semántica que cuando nombran palabras que empiecen por una letra determinada (Hodges, Salmon y Butters, 1990; Monsch, Bondi, Butters, Paulsen, Katzman y Thal, 1992; Rosser y Hodges, 1994; Taussig y Fernández Guinea, 1995). Mientras que algunos investigadores han encontrado un deterioro equivalente en ambos tipos de tareas en los pacientes con DTA (Ober, Koss, Friedland y Delis, 1985; Rosen, 1980), la mayoría ha encontrado un deterioro desproporcionado en los tests de fluidez de categorías (Hodges, Salmon y Butters, 1990; Martin y Fedio, 1983; Monsch, Bondi, Butters, Paulsen, Katzman y Thal, 1992; Rosser y Hodges, 1994; Taussig y Fernández Guinea, 1995, Weingartner, Kawas, Rawlings y Shapiro, 1983).

Este patrón de resultados con una afectación mayor de la fluidez de categorías sugiere una ruptura en el componente semántico de la tarea. La comparación de grupos de pacientes con demencia, emparejados por el grado de severidad, ha mostrado que en los pacientes con DTA se deteriora selectivamente la fluidez de categorías, mientras que los pacientes con la enfermedad de Huntington y con la parálisis supranuclear progresiva muestran una peor actuación relativa en las tareas de fluidez fonológica (Rosser y Hodges, 1994). Chan, Butters, Paulsen, Salmon, Swenson y Maloney (1993) utilizando una técnica de escalamiento multidimensional, han mostrado recientemente que el deterioro en la fluidez de categorías refleja un cambio fundamental en la estructura de las representaciones semánticas de los pacientes con DTA.

5.1.2. Denominación.

El análisis del patrón de los errores de denominación que cometen los pacientes con anomia puede servir para llegar a algunas conclusiones acerca de la localización de la patología. Existe un acuerdo general en que la denominación en sujetos normales procede en una serie de etapas básicas (Coslett y Saffran, 1989; Gainotti, Miceli, Caltagirone, Silveri y Masullo, 1981;

Kohn y Goodglass 1985; Ratcliff y Newcombe, 1982; Riddoch, Humphreys, Coltheart y Funnell, 1988). La primera etapa es perceptual e implica el análisis de los rasgos estructurales de la imagen o del dibujo que se presenta al sujeto. Le sigue una etapa semántica en la que se accede a la representación visual y a la identificación del conocimiento semántico. A continuación estaría la etapa léxica en la que se recuperaría la forma fonológica correcta de la palabra pretendida que corresponde con el concepto semántico. Finalmente hay una etapa articulatoria que da lugar a la respuesta visible del sujeto.

Los diferentes errores de denominación se producen como consecuencia de la ruptura de estas etapas (Kohn y Goodglass, 1985). Los errores perceptivos indican un defecto en la etapa del análisis visual. Los errores de denominación supraordenados implican una pérdida severa de la información semántica tal, que sólo se accede al conocimiento de la categoría, mientras que los errores asociativos sugieren que aunque está disponible algo más de conocimiento semántico, éste es inadecuado para generar una respuesta descriptiva precisa. Los errores semánticos dentro de la misma categoría son más difíciles de interpretar; cuando esta etiqueta se reserva para las respuestas que son claramente distintas visualmente del objetivo, entonces se puede asumir que el defecto se encuentra en una etapa final del proceso semántico. Si aparecen respuestas de circunloquio precisas, entonces se puede asumir que se ha producido la activación apropiada de la red del conocimiento semántico, pero que no se puede acceder a la palabra objetivo correcta. Las parafasias fonéticas implican un deterioro en el ensamblaje o en la reunión de la información fonológica.

Ha habido demostraciones consistentes del deterioro de los pacientes con DTA en la denominación de objetos, sin embargo, no existe un acuerdo sobre la naturaleza de este déficit de denominación; mientras que los primeros estudios señalaban como causa principal un déficit perceptivo (Kirshener, Webb y Kelly, 1984), los investigadores más recientes han apoyado la hipótesis de una alteración semántica central (Bayles y Tomoeda, 1983; Bowles, Ober y Albert, 1987; Hodges, Salmon y Butters, 1991; Huff, 1988; Huff, Corkin y Growdon, 1986; Martin y Fedio, 1983; Smith, Murdoch y Chenery, 1989). La evidencia que apoya esta última hipótesis deriva, en gran medida, del análisis

de los errores que cometen los sujetos. Hodges, Salmon y Butters (1991) encontraron que estaban deterioradas significativamente tanto la denominación espontánea como la denominación después de darle ayudas al sujeto. Los pacientes con DTA tendían a cometer errores semánticos-supraordenados y semánticos-asociativos. También encontraron que el patrón de errores de denominación se desarrollaba a lo largo del tiempo, y a medida que la actuación global del paciente era peor, aumentaba la proporción de errores semánticos y basados visualmente. Estos datos sugieren que en las primeras etapas de la enfermedad la anomia refleja un deterioro en la memoria semántica, pero la evidencia del análisis de los errores señala un defecto dentro del sistema semántico, pero es más indirecto. Una evidencia más convincente sería si hubiera un deterioro consistente del conocimiento para los mismos ítems en una variedad de tests que acceden al conocimiento vía diferentes modalidades (por ejemplo, denominación de dibujos, emparejamiento palabra-dibujo, generación de descripciones verbales en respuesta a los nombres de los ítems, etc.). La técnica de examinar el conocimiento de los ítems a lo largo de un rango de categorías semánticas, tanto dentro de la misma modalidad como de diferentes modalidades, se ha aplicado en detalle en los casos individuales de pérdida de memoria semántica, debido principalmente a encefalitis herpética (Sartori y Job, 1988; Warrington y Shallice, 1984) y a demencia semántica (Hodges, Graham y Patterson, 1995). En el contexto de la DTA, Huff, Corkin y Growdon (1986) mostraron una correlación significativa entre la anomia y la comprensión de palabras para los mismos ejemplares en un grupo de pacientes seleccionados. Chertkow y colegas (1990, 1992) extendieron estos hallazgos y confirmaron una correspondencia significativa elemento a elemento entre la comprensión (emparejamiento palabra-dibujo) y la producción del nombre. Sus pacientes también mostraron una mayor capacidad significativa para responder a preguntas de prueba detalladas acerca de elementos cuyos dibujos habían nombrado correctamente.

5.1.3. Conocimiento del significado de los conceptos.

Muchos investigadores consideran la pérdida del significado del concepto como el centro principal del deterioro semántico que se encuentra en

la DTA. La mayoría de los modelos de memoria semántica (Chang, 1986) postulan la existencia de atributos semánticos, marcadores o relaciones que representan tanto el conocimiento perceptivo como el abstracto de un concepto. Se ha propuesto que los pacientes con DTA han perdido estas asociaciones y los atributos que conforman el significado de un concepto (Nebes, 1989). De hecho, se ha sugerido que esta pérdida del conocimiento puede estar en la base del deterioro en otros dominios cognitivos como la comprensión del lenguaje (Bayles y Kaszniak, 1987) e incluso la memoria episódica (Weingartner, Kawas, Rawlings y Shapiro, 1983).

Los resultados publicados en la literatura sugieren que los pacientes con DTA retienen el conocimiento no sólo de la categoría de un concepto dado sino también el de sus propiedades más definitorias, como los rasgos físicos y funcionales. Sin embargo, puede que esta información sea menos accesible a los pacientes con demencia que a los sujetos normales, debido a las alteraciones en la organización de los atributos semánticos o de las representaciones semánticas (Abeysinghe, Bayles y Trosset, 1990; Chan, Butters, Paulsen, Salmon, Swenson y Maloney, 1993; Grober, Buschke, Kawas y Fuld, 1985).

Podemos mencionar brevemente algunos ejemplos clínicos que muestran este deterioro en el conocimiento del significado de los conceptos:

- Los pacientes con DTA proporcionan definiciones y descripciones de conceptos incompletas, imprecisas, vagas y generales en tareas de vocabulario y de denominación por confrontación. Por ejemplo, definen la palabra "barco" como algo que lleva pasajeros, pero no hacen referencia a la característica de que va por el mar, que es precisamente el rasgo más distintivo frente a otros medios de locomoción como el tren o el avión (Fernández Guinea y Muñoz Céspedes, 1997a).

- Tienden a emplear el nombre de la categoría general para referirse a ejemplares concretos de ella, por ejemplo, en vez de distinguir entre águila, canario, etc., emplean la palabra "pájaro" para referirse a todos ellos (Martin y Fedio, 1983; Ober, Dronkers, Koss, Delis y Friedland, 1986).

- Cuando se estudia directamente su conocimiento sobre términos específicos, se observa que estos pacientes con DTA pueden hacer juicios precisos acerca de cual es la categoría general a la que pertenecen los conceptos, pero tienen dificultades para contestar *si/no* a preguntas simples sobre los atributos específicos del objeto (Chertkow y Bub, 1990; Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989; Martin, 1987). Y realizan de forma defectuosa el ordenamiento de los atributos más importantes para el concepto (Grober, Buschke, Kawas y Fuld, 1985).

5.1.4. Las baterías semánticas.

La naturaleza de los déficit semánticos se puede estudiar de forma más extensa mediante el empleo de baterías semánticas integradas, que examinan el conocimiento de elementos comunes en varios tests. Un ejemplo de este enfoque lo encontramos en el grupo de trabajo del Addenbrooke's Hospital de Cambridge que dirige John Hodges. Han diseñado una batería de tests en los que se emplean de forma consistente el mismo conjunto de elementos, con la intención de valorar el conocimiento representacional de los mismos empleando diferentes modalidades de input y output. Contiene 48 elementos de tres categorías de animales (animales de tierra, peces y pájaros) y tres categorías de cosas hechas por el hombre (objetos de la casa, vehículos e instrumentos musicales), emparejadas por prototipicidad de la categoría y frecuencia de uso de las palabras. Los tests que emplean son: fluidez de categorías; denominación de los dibujos con claves; clasificación a nivel superordenado (biológico versus artificial), a nivel de categoría (animal de tierra versus pájaro versus pez, artificiales versus vehículo versus instrumento musical) y a nivel subordinado (fiero versus no fiero, nativo versus extranjero, de la cocina versus no de la cocina, etc.); emparejamiento dibujo-palabra oral; generación de definiciones verbales en respuesta al nombre oral del elemento; denominación en respuesta a descripciones verbales; y encuesta semántica sobre los rasgos semánticos de cada concepto.

En el estudio que realizaron en 1992 (Hodges, Salmon y Butters, 1992) encontraron que había un deterioro significativo de la memoria semántica en los pacientes con DTA en todos los subtests de la batería semántica. El patrón

de los resultados sugería la existencia de una pérdida del conocimiento semántico en estos pacientes. Bayles y colaboradores han adoptado un enfoque similar y han diseñado una batería de tests en la que se valora la denominación, la comprensión auditiva, el reconocimiento de la categoría y la expresión de pantomimas de trece conceptos. Estos autores han observado también la dificultad que tienen los pacientes con DTA para realizar estas tareas (Bayles, Tomoeda y Trosset, 1990; Bayles, Tomoeda, Kaszniak y Trosset, 1991).

5.2. EL PARADIGMA DE *PRIMING* O FACILITACIÓN EN PACIENTES CON DTA.

Numerosos estudios de memoria episódica han mostrado que los pacientes con DTA tienen un déficit para aprender nueva información (Buschke y Fuld, 1974; Masur, Fuld, Blau, Thal, Levin y Aronson, 1989; Moss, Albert, Butters y Payne, 1986; Wilson, Bacon, Fox y Kaszniak, 1983) y para retener la poca información que adquieren a lo largo del tiempo (Butters, Salmon, Cullum, Cairns, Moss y Cermak, 1988; Moss, Albert, Butters y Payne, 1986; Tröster, Butters, Salmon, et al., 1993; Welsh, Butters, Hughes, Mohs y Heyman, 1991). De igual forma, los estudios de memoria semántica sugieren que los pacientes con DTA sufren en el inicio de la manifestación de la enfermedad una pérdida del conocimiento semántico (Chertkow y Bub 1990; Hodges, Salmon y Butters, 1992) o una ruptura de la organización semántica (Chan, Butters, Paulsen, Salmon, Swenson, Maloney, 1993; Chan, Butters, Salmon y McGuire, 1993a; Chan, Butters, Salmon, Johnson, Paulsen y Swenson, 1995; Salmon y Chan, 1994).

La mayoría de los estudios que estudian la memoria episódica y la memoria semántica en los pacientes con DTA se han basado en tareas que requieren una intención consciente y explícita para aprender y retener información nueva (memoria episódica) o para recordar información de un almacén preexistente de larga duración (memoria semántica). En los últimos años el interés se ha centrado en la actuación de estos pacientes en tareas de memoria que no requieren el recuerdo consciente, sino más bien permiten que se exprese el conocimiento de forma implícita a través de la facilitación en la

realización de algunas tareas (Graf y Schacter 1985, 1987; Salmon y Butters 1995; Schacter 1987; Squire 1987).

La atención que está recibiendo la actuación de los pacientes con DTA en este tipo de tareas se deriva de la evidencia neuropsicológica y neurobiológica de que la memoria explícita (o declarativa) y la memoria implícita (o procedimental) pueden estar mediadas por distintos sistemas neuronales (Salmon y Fennema-Notestine, 1996). Numerosos estudios han mostrado, por ejemplo, que estas dos formas de memoria están afectadas de forma diferencial en pacientes con amnesia circunscrita al lóbulo temporal *medial (hipocampo, cortex entorrinal) o a estructuras cerebrales diencefálicas* en la línea media (Squire, 1987). Aunque los pacientes con amnesia exhiben déficit severos en la memoria explícita en tareas de memoria episódica, estos mismos pacientes retienen la capacidad para beneficiarse de la presentación previa de la información en taras de *priming* o facilitación (Cermak, Talbot, Chandler y Wolbarst, 1985; Gardner, Boller, Moreines y Butters, 1973; Graf, Squire y Mandler, 1984; Shimamura 1986; Shimamura y Squire 1984; Warrington y Weiskrantz 1968, 1970) y *pueden aprender y retener* con normalidad habilidades visuomotoras y cognitivas nuevas (Brooks y Baddeley 1976; Cermak, Lewis, Butters y Goodglass, 1973; Cohen y Squire 1980; Corkin, 1968).

Las capacidades de memoria implícita preservadas de los pacientes con amnesia circunscrita, sugiere que esta forma de memoria no se basa en las mismas estructuras cerebrales temporales mediales y diencefálicas que se piensan que median la memoria explícita. Desgraciadamente los estudios con pacientes amnésicos no nos pueden informar mucho más de las bases psicobiológicas de la memoria implícita. Por eso, se están llevado a cabo estudios de memoria implícita con pacientes con demencia de tipo Alzheimer y con otras enfermedades degenerativas para determinar si los patrones únicos de capacidades de memoria implícita preservadas y deterioradas están asociadas con la patología cerebral particular que aparece en cada enfermedad (Salmon y Fennema-Notestine, 1996).

Los estudios de priming en pacientes con DTA han empleado dos

métodos generales: el *priming* (o facilitación) de repetición y el *priming* (o facilitación) asociativo. El *priming* de repetición se refiere al procedimiento en el que se presenta un estímulo y después de un intervalo de tiempo (que va desde fracciones de segundo a minutos u horas), se presenta de nuevo el estímulo original o alguna forma degradada de él. Se asume que la presentación inicial del estímulo produce alguna activación que facilita el procesamiento posterior. Esta facilitación se refleja por el procesamiento más rápido del estímulo en su segunda presentación o por una mejora en la capacidad para identificar el estímulo en su forma degradada.

El *priming* (o facilitación) asociativo se refiere a un procedimiento por el que se presenta un estímulo y después de un intervalo se le presenta un estímulo relacionado léxica o semánticamente. En este procedimiento se asume que la presentación del primer estímulo activa el segundo estímulo a través de sus asociaciones léxicas o semánticas (es decir, por medio de la propagación de la activación dentro de la red semántica). La activación del segundo estímulo facilita su procesamiento en algunas tareas, como el decidir si es o no una palabra real. Debido a que el *priming* (o facilitación) asociativo se basa en la activación de un estímulo a través de sus asociaciones más que a través de su presentación directa (como ocurría en el *priming* de repetición), se considera que tiene una naturaleza conceptual.

Las variadas tareas que se han empleado para valorar el *priming* (o facilitación) en pacientes con DTA con frecuencia no se preocupan exclusivamente o de los procesos conceptuales o de los procesos perceptivos, sino que se valora la contribución relativa de cada uno de ellos en función de las demandas específicas de la tarea. Por ejemplo, los estudios que se han realizado con individuos normales y con pacientes con amnesia han mostrado, en una tarea de compleción de palabras, han mostrado que los efectos de facilitación son mayores cuando se requiere el procesamiento de un rasgo semántico que de uno físico (sería indicativo de un componente conceptual), pero también son más importantes estos efectos cuando los estímulos se presentan en la misma modalidad que cuando los estímulos de la fase de estudio y prueba corresponden a modalidades diferentes (señala un componente de procesamiento perceptivo) (Carlessimo, 1994).

5.2.1. Priming conceptual o semántico en pacientes con DTA.

Dos de los primeros trabajos que estudiaron el *priming* (o facilitación) en pacientes con DTA (Shimamura, Salmon, Squire y Butters, 1987; Salmon, Shimamura, Butters y Smith, 1988) compararon su actuación, en una tarea de compleción de palabras empleada por Graf y colegas (Graf, Squire y Mandler, 1984), con la de los pacientes con la enfermedad de Huntington, con los pacientes con el síndrome de Korsakoff con amnesia circunscrita y con sujetos control normales. En esta tarea, se les expone primero a los sujetos a una lista de diez palabras objetivo (por ejemplo, motel y abstención) y se le pide que valore cada palabra en término de su "similitud/semejanza". Después de dos presentaciones y de haber valorado la lista entera, se les enseña a los sujetos tres letras de palabras (por ejemplo, mot y abs) que no estaban en la lista de presentación y se les pide que completen las raíces con "la primera palabra que les venga a la cabeza". La mitad de las raíces se podrían completar con las palabras presentadas previamente, mientras que la otra mitad se usaban para valorar la línea base de la proporción de adivinaciones. Se usaban otras listas de palabras para valorar la capacidad de recuerdo libre y de reconocimiento de los sujetos.

Aunque los tres grupos de pacientes estaban deteriorados de forma severa e igual en el recuerdo libre y en el reconocimiento de las palabras presentadas, los pacientes con síndrome de Korsakoff y con enfermedad de Huntington exhibieron un *priming* (o facilitación) de compleción de raíces intacto. En cambio, los pacientes con DTA mostraron poca o ninguna tendencia a completar las raíces de las palabras con las palabras presentadas previamente. Es decir, para los pacientes con DTA el procedimiento de la presentación gradual ("*presentation-rating*") fracasó en su generación de las huellas de memoria transitorias que se necesitan para esta forma de memoria implícita. Déficit similares en la actuación de los pacientes con DTA en las tareas de compleción de raíces han sido informados por muchos investigadores (Bondi, Kaszniak, Rapsak, et al., 1993; Heindel, Salmon, Shults, Walicke y Butters, 1989; Keane, Gabrieli, Fennema, Growdon y Corkin, 1991; Perani, Bressi, Cappa, et al, 1993; Randolph, 1991; Deweer, Ergis, Fossati, et al., 1994; Huberman, Moscovitch y Freedman, 1994).

Salmon y colegas (Salmon, Shimamura, Butters y Smith, 1988) también compararon la actuación de pacientes con DTA, con la enfermedad de Huntington y sujetos control en un test de *priming* (o facilitación) semántico que empleaba el procedimiento de pares asociados. En esta tarea se les pedía a los sujetos primero que juzgaran la relación de categoría o de función de una serie de pares de palabras (por ejemplo pájaro-pelirrojo, aguja-enhebrar) y después debían producir un asociado de las primeras palabras de estos pares y de otras palabras que no habían visto anteriormente. Los resultados con esta tarea de *priming* mostraron que los pacientes con DTA no producían la segunda palabra del par relacionado semánticamente, mientras que los otros dos grupos de participantes sí lo hacían. De hecho, la puntuación del *priming* para los pacientes con DTA no difería de la línea base de la proporción de adivinaciones. Brandt, Spencer, McSorley y Folstein (1988) obtuvieron resultados similares empleando una tarea de asociación libre: los pacientes con DTA mostraban una tendencia a producir las palabras presentadas previamente, pero este priming estaba deteriorado en relación con de los sujetos control.

Los estudios de *priming* (o facilitación) en pacientes con DTA que hemos descrito fueron los primeros en demostrar deficiencias significativas en el priming a largo plazo de cualquier grupo de pacientes con deterioro neurológico, y sugieren que el *priming* puede estar mediado por substratos neuronales que están afectados selectivamente en la DTA(Salmon y Fennema-Notestine, 1996). Dado que los pacientes con DTA y no los pacientes con amnesia o con la enfermedad de Huntington, muestran evidencia de una patología marcada en las áreas de asociación corticales temporal, parietal y frontal (Brun, 1983; Terry y Katzman, 1983), la alteración del *priming* puede resultar como consecuencia de la lesión en esas áreas de asociación neocortical en las que se supone que está almacenada la representación de la memoria semántica (Salmon y Fennema-Notestine, 1996). Este daño cortical en los pacientes con DTA puede dar lugar a un deterioro en la organización del conocimiento semántico que se necesita para mostrar efectos de *priming* semántico. Es decir, la red de asociaciones jerárquica que subyace al conocimiento semántico puede estar deteriorada lo suficiente en estos pacientes como para limitar de forma importante la capacidad de las pistas

disponibles para activar las huellas de los estímulos presentados previamente (Salmon y Fennema-Notestine, 1996).

Otra línea de investigación que apoya la noción de un *priming* (o facilitación) anormal en los pacientes con DTA procede de los estudios con potenciales evocados. Diferentes estudios han demostrado que la amplitud del componente N400 de los potenciales evocados que se produce cuando un individuo lee o escucha un material significativo, es sensible a las relaciones semánticas y asociativas de los elementos léxicos (Kutas y Hillyard 1980, 1983, 1984). De forma específica, la amplitud N400 es típicamente mayor cuando un sujeto escucha o ve una palabra que es incongruente con el contexto semántico que la precede (es decir, la palabra o la oración) que cuando la palabra es congruente con su contexto. Esto sugiere que el componente N400 podría servir como índice fiable del *priming* semántico. Las investigaciones recientes que han empleado esta medida con diferentes tareas semánticas (categorización, compleción semántica y fonética, etc.) han informado también de la obtención de menos efectos de facilitación semántica en pacientes con DTA; pero sobre todo se evidenciaba una amplitud más reducida y una mayor demora en la latencia en este componente N400 en pacientes con DTA con respecto a los parámetros que mostraban las personas mayores sin demencia (Ford, Woodward, Sullivan, et al., 1996; Iragui, Kutas y Salmon, 1996; Schwartz, Kutas, Butters, et al., 1996). Estos datos son consistentes con la tesis de que los pacientes con DTA sufren un deterioro en su capacidad para analizar e integrar la información semántica y que este déficit está relacionado con el priming semántico o conceptual anormal (Salmon y Fennema-Notestine, 1996).

Aunque la hipótesis anterior del déficit de priming de los pacientes con DTA es consistente con su deterioro de la memoria semántica (Salmon y Chan, 1994), varios estudios han puesto algunas dudas sobre esta interpretación, demostrando que bajo ciertas condiciones, los pacientes con DTA pueden exhibir una actuación normal en tareas de *priming* (o facilitación) semántico o conceptual. En uno de esos estudios publicado recientemente por Fennema-Notestine, Butters, Heindel y Salmon (1994), se examina el priming verbal en pacientes con DTA usando una tarea sesgada de deletreo de homófonos. En la

fase inicial de este estudio se comprobó que tanto los sujetos control, como los pacientes con DTA y con amnesia, cambiaban espontáneamente su deletreo preferido en aproximadamente el 30 por 100 de las palabras homófonas que se les presentaban en dos sesiones de trabajo. A continuación se les pedía a los sujetos que deletrearan una serie de palabras homófonas (para establecer la preferencia de deletreo inicial) y luego que deletrearan estas palabras de nuevo unos pocos minutos después de que se les hubieran sesgado en contra de su preferencia, presentando el homófono dentro de un contexto semántico. Por ejemplo, si el deletreo preferido de un sujeto inicialmente era "*son*" (en la pareja de homófonos "*son/sun*" -hijo/sol), se le pedía que en la segunda fase deletreara esta misma palabra inmediatamente después de haber oído las palabras luna y estrellas. Y al contrario, si el deletreo preferido había sido "*sun*", se les sesgaba en la segunda fase con las palabras padre e hija. Después de los ensayos de sesgo, todos los grupos de sujetos tendían a cambiar su deletreo no preferido en aproximadamente el 60 por 100 de las palabras homófonas. Por tanto los pacientes con DTA mostraban que en estas tareas, tienen unos efectos de facilitación semántica similares a los de otros grupos de pacientes o de personas mayores sin demencia.

Grosse, Wilson y Fox (1990) aportaron más evidencia de una facilitación semántica o conceptual intacta en los pacientes con DTA. Estos investigadores pensaban que el problema que tenían estos pacientes era que fracasaban a la hora de procesar completamente las palabras objetivo a un nivel semántico en la fase de orientación inicial de la tarea de *priming* (o facilitación). Para examinar esta posibilidad llevaron a cabo un experimento en el que se aplicaba a pacientes con DTA una tarea de priming de compleción de raíces, en la que las demandas de codificación se aumentaban en el momento de la presentación de las palabras iniciales. En esta tarea se pedía a los sujetos que completaran frases (por ejemplo, "Golpeó el clavo con un...") con una sola palabra que encajara bien (por ejemplo, martillo). En la fase de test, se presentaban las raíces de tres letras de las palabras objetivo (las que mejor encajaban) y de las palabras distractoras para que los sujetos las completaran con la primera palabra que se les ocurriera. Los autores defendían que esta primera tarea de compleción de oraciones, nos asegura de forma más fiable, que los sujetos procesan los estímulos objetivo de forma más completa y elaborada en un nivel semántico, que como lo harían en las tareas de juicios de

semejanza o de denominación. En la tarea de compleción de raíces, los pacientes respondieron correctamente al 36 por 100 de las palabras objetivo, mientras que sólo completaron correctamente el 18 por 100 de los elementos distractores. De forma similar, los sujetos normal controles completaron correctamente el 34 por 100 de las palabras objetivo y el 20 por 100 de las palabras distractoras. Por tanto no había una diferencia significativa entre los grupos en el *priming* (o facilitación) de compleción de raíces.

Patridge, Knight y Feehan (1990) obtuvieron resultados similares cambiando la naturaleza de la tarea de orientación en el paradigma de compleción de raíces. En el experimento que realizaron, se pedía a los sujetos en esta fase inicial, que proporcionaran el significado de cada palabra, asegurándose así que habían analizado las propiedades semánticas de los conceptos. Con este procedimiento Partridge y colaboradoes observaron niveles normales del *priming* (o facilitación) de compleción de raíces en pacientes con DTA.

Los resultados de los estudios de Grosse, Wilson y Fox (1990), Partridge, Knight y Feehan (1990) y Fennema-Notestine, Butters, Heindel y Salmon (1994) no indican necesariamente que la memoria semántica de los pacientes con DTA esté completamente intacta. Como sugirieron Grosse, Wilson y Fox (1990), los pacientes con DTA pueden tener un déficit en la red semántica que exige que los estímulos objetivo se tengan que presentar en un contexto semántico más rico para alcanzar el nivel de activación necesario para el *priming* normal. Además, Fennema-Notestine y colegas señalaron que las distintas tareas requieren demandas diferentes en la memoria semántica y que hay probablemente grados en la degradación semántica en pacientes con DTA. Por eso, si un paciente con DTA dado tiene sólo un deterioro parcial de la memoria semántica, serán las demandas de procesamiento semántico de la tarea las que determinen si se observará o no *priming* normal.

Otros estudios que demostraron *priming* (o facilitación) semántico o conceptual normal en pacientes con DTA (para una revisión, Nebes, 1989) sugieren que los datos previos de *priming* deteriorado podrían estar más relacionados con una deficiencia en los procesos voluntarios de recuperación

de la información que con un deterioro en sí de la red semántica. Según este punto de vista, el conocimiento semántico está intacto en los pacientes con DTA, pero sólo pueden acceder a él con éxito a través de procesos de recuperación automática de la información.

Diferentes investigadores han examinado el priming en los pacientes con DTA empleando tareas que implican un procesamiento cognitivo "automático", como la denominación o la pronunciación, o que miden el priming en intervalos de tiempo extremadamente cortos (menos de 400 milisegundos) que impiden el uso de procesos controlados, como la expectación o el emparejamiento semántico. En un estudio de Nebes, Martin y Horn (1994), por ejemplo, una palabra simple iba precedida (aproximadamente 500 milisegundos antes) o por una palabra relacionada semánticamente (ensayos de facilitación -*primed*) o por una palabra no relacionada (ensayos de no facilitación -*unprimed*). La facilitación se medía por la diferencia en las latencias de denominación entre los ensayos facilitados y no facilitados. Los resultados de este estudio mostraban que tanto los pacientes con DTA como los sujetos control normales tenían una ligera pero equivalente facilitación en la latencia de denominación (o pronunciación) cuando una palabra estaba precedida por un asociado semántico (es decir, mostraban *priming* semántico). Basándose en estos datos, Nebes y colegas concluyeron que el *priming* y la memoria semántica eran normales en los pacientes con DTA, cuando se valoraban con técnicas que se apoyaban en el procesamiento automático de la información.

Un número de estudios posteriores han examinado el priming y la memoria semántica en pacientes con DTA usando tareas de denominación (lectura o pronunciación) y tareas de decisión léxica que implicaban procesos automáticos. Por ejemplo, Ober, Shenaut, Jagust y Stillman (1991) examinaron el *priming* en pacientes con DTA con un procedimiento de denominación similar al que empleaban Nebes y colegas (1984) y con un procedimiento de decisión léxica, ambos con intervalos interestímulo de 250 milisegundos. Estos autores no encontraron diferencias significativas en la magnitud del *priming* (o facilitación) exhibido por los pacientes con DTA y los sujetos control normales mayores en los dos tipos de tarea.

En otro estudio, Albert y Milberg (1989), como Ober, Shenaut, Jagust, y Stillman (1991), no encontraron diferencias significativas en la magnitud del *priming* exhibido por los pacientes con DTA y los sujetos control normales mayores en una tarea de decisión léxica (con intervalo interestímulo de 500 milisegundos), cuando la facilitación se definía como la diferencia absoluta en los tiempos de reacción de los ensayos facilitados y no facilitados. Debido a que los pacientes con DTA eran más lentos y tenían tiempos de reacción significativamente más largos que los sujetos control en todas las condiciones, Albert y Milberg reexaminaron el *priming* en su estudio y establecieron unas puntuaciones de facilitación proporcional que tenían en cuenta el enlentecimiento general de los pacientes con DTA. Se calculaban estas puntuaciones dividiendo la puntuación de diferencia (tiempos de reacción en los ensayos no facilitados menos el tiempo de reacción en los ensayos facilitados) por una medida de tiempo de reacción de línea base (tiempo de reacción a los elementos no facilitados). Cuando se reanalizaron estas puntuaciones de facilitación proporcional, se hizo evidente que los pacientes con DTA exhibían significativamente menos *priming* (o facilitación) que los sujetos control, lo que sugería que tenían dificultades en el procesamiento semántico que requería esta tarea.

Varios estudios adicionales que han empleado tareas de decisión léxica o de denominación han mostrado también un *priming* anormal en los pacientes con DTA, a pesar de que estas tareas minimizan el acceso controlado y voluntario a la memoria semántica (por ejemplo, Glosser y Friedman, 1991; Ober y Shanaut, 1988). Sin embargo, otros estudios que también han empleado un procedimiento de decisión léxica o de denominación, han encontrado también un patrón anormal de facilitación semántica en pacientes con DTA, pero en este caso esta alteración se reflejaba por un priming semántico significativamente mayor que el normal (*hiperpriming*) (Balota y Duchek, 1991; Chenery, Ingram y Murdoch, 1994; Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989; Chertkow, Bub, Bergman, Bruemmer, Merling y Rothfleisch, 1994; Hartman, 1991; Nebes, Brady y Huff, 1989).

Aunque esta última anormalidad es difícil de interpretar, Martin (1992) ha sugerido que estos efectos de *hiperpriming* en pacientes con DTA, pueden ser

el resultado directo de la existencia de representaciones semánticas sobregeneralizadas, poco especificadas, originadas por la pérdida de atributos específicos. Desde esta perspectiva, los pacientes con DTA no son capaces de distinguir entre elementos que están estrechamente relacionados en la memoria semántica (como petirrojo y pinzón), porque su conocimiento de los atributos detallados (como el tamaño respectivo o el color de los pájaros) ya no existe. Por eso, la activación de una representación en la memoria semántica de un paciente con DTA sirve para activar con el mismo grado todas las otras representaciones con las que se ha generalizado. Una vez que ha tenido lugar esta sobregeneralización, el *priming* semántico se convierte virtualmente en *priming* de repetición para el paciente con DTA. Debido a que los efectos de *priming* de repetición son casi siempre mayores que los efectos de *priming* semántico, los pacientes con DTA exhiben *priming* mayor que el normal (*hiperpriming*) en las tareas de facilitación semántica.

Aunque lejos de ser uniformes, los resultados de los estudios revisados hasta ahora sugieren que, al menos bajo ciertas condiciones, se pueden observar patrones de *priming* semántico anormal en pacientes con DTA. Esta alteración puede tomar la forma de un *priming* deficiente, como en las tareas de compleción de raíces o de asociación libre, o se puede manifestar como *hiperpriming*, en las tareas de *priming* con intervalos interestímulo muy cortos y que emplean procedimientos de denominación o de decisión léxica. Aunque no se conocen con exactitud cuáles son los mecanismos que subyacen a este déficit de *priming* conceptual de los pacientes con DTA, la evidencia existente sugiere que puede estar relacionado con un deterioro de la memoria semántica. Pero podrían estar implicados otros factores, como unos procesos de recuperación controlado deficientes o un declive generalizado en la capacidad para activar las representaciones (Salmon y Heindel, 1992).

Nuestro conocimiento de la memoria implícita en los pacientes con demencia ha aumentado en los últimos diez años y ha puesto de manifiesto de forma clara que esta forma de memoria no está sustentada por un sistema cerebral único (Salmon y Fennema-Notestine, 1996) . Como se ha mencionado anteriormente, varios tipos de aprendizaje y memoria implícita están afectados de forma desigual en trastornos dementes que presentan diferentes

localizaciones del daño neuronal. Además, la relación entre la región particular del daño neuronal y el tipo de memoria implícita afectada en los pacientes con demencia, es consistente con la noción de que la memoria implícita está mediatizada por esas estructuras del cerebro que están implicadas directamente en el procesamiento de la información durante el aprendizaje de una tarea dada (Squire, 1987). Por ello, los pacientes con la enfermedad de Huntington, caracterizada por la afectación de los ganglios basales (estructuras que están implicadas en el procesamiento de la información motora), tienen dificultad en el aprendizaje implícito y en la retención de nuevas habilidades motoras. De forma similar, los pacientes con DTA, con lesiones en las regiones neocorticales (implicadas en el procesamiento de la información semántica) muestran deterioros en algunas tareas de *priming* verbal (Salmon y Fennema-Notestine, 1996).

5.3. MEMORIA REMOTA: LA CONTRIBUCIÓN DEL DETERIORO SEMÁNTICO EN LOS TEST DE IDENTIFICACIÓN DE CARAS Y NOMBRES.

Los tests de caras y de nombres famosos se han empleado para estudiar el deterioro de la memoria remota que se observa en los pacientes con DTA (Beatty, Salmon, Butters, Heindel y Granholm, 1988, Greene y Hodges, 1996; Hodges, Salmon y Butters, 1993; Wilson, Kaszniak y Fox, 1981).

En un intento de explorar la naturaleza del déficit cognitivo que subyace al fallo de los pacientes con DTA para identificar caras famosas, Hodges, Salmon y Butters, (1993) llevaron a cabo un estudio en el que examinaban la capacidad de estos pacientes mediante pruebas de reconocimiento (en series de caras de famosos y no famosos), denominación, identificación (la capacidad para proporcionar detalles específicos de la persona sobre las caras no nombradas), y denominación con ayuda (empleando pistas semánticas y relacionadas con el primer apellido). Encontraron que los pacientes con DTA estaban deteriorados en todas las condiciones de examen. La actuación en las cinco condiciones declinó con la severidad de la enfermedad, pero este efecto no alcanzó la significación en el reconocimiento y en la denominación con ayuda (primer apellido). Varias líneas de evidencia convergente sugieren que el déficit primario no estaba en el acceso al nombre, sino que mostraba una

pérdida del conocimiento semántico almacenado sobre la persona representada:

a) Los pacientes nombraron e identificaron una proporción significativamente más pequeña de caras de las que ellos reconocieron como famosos, en comparación con la actuación de los sujetos control;
b) En cualquier etapa, la identificación era superior a la denominación espontánea; y
c) Las ayudas semánticas no sirvieron de ayuda para mejorar la actuación.

Recientemente estos autores ampliaron el estudio incluyendo más nombres y caras de famosos (Greene y Hodges 1996b). En un nivel cognitivo, el déficit en el procesamiento de caras y de nombres que mostraban los pacientes con DTA, afectaba principalmente a la identificación y a la denominación, y menor medida al reconocimiento. Esto sugiere que las llamadas "unidades de reconocimiento cara y nombre" estaban afectadas levemente, pero que el déficit principal implicaba al conocimiento semántico de las personas famosas y al procesamiento postsemántico. Estos investigadores también encontraron una concordancia significativa en la actuación en las tareas de identificación de caras y de nombres, lo que indicaría que estas tareas exploran una base común de conocimiento semántico específico de persona. Sin embargo, las puntuaciones en las tareas de identificación de las caras y de los nombres famosos presentan una correlación muy pobre con las puntuaciones en las tareas semánticas generales. Parece además que el conocimiento basado de la persona y el conocimiento semántico general están representados de forma separada. Encontramos más apoyo para esta aseveración en los datos de un paciente con atrofia del lóbulo temporal derecho, quien ha mostrado una pérdida progresiva y específica de la información semántica de las personas pero que tiene preservado el conocimiento semántico general (Evans, Heggs, Antoun y Hodges, 1995). No cabe duda que estos hallazgos representan líneas de investigación interesantes y con un futuro prometedor.

5.4. ESPECIFICIDAD DE CATEGORÍA EN LA DTA.

Hasta la fecha ha habido numerosos estudios que muestran deterioros semánticos asociados a la DTA. Aunque ha habido informes de la pérdida léxica específica de elemento (por ejemplo, Schwartz, Marin y Saffran, 1979), ha habido poca discusión sobre los déficit específicos de categoría en esta población. Esta relativa falta de atención se puede deber a que los investigadores han asumido que estos déficit son improbables en la DTA (Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler y Seidenberg, 1997), ya que esta enfermedad presenta un daño relativamente difuso, comparado con las lesiones focales de los accidentes cerebrovasculares o de la encefalitis herpética.

Sin embargo, hay al menos dos estudios que sugieren que los deterioros específicos de categoría se pueden encontrar en etapas tempranas de la demencia de tipo Alzheimer. Basándose en hallazgos anteriores de la afectación de las categorías biológicas en pacientes con encefalitis herpética, Silveri, Daniele, Giustolisi y Gainotti (1991) pensaron que el daño en el lóbulo temporal estaba probablemente asociado con el deterioro selectivo de los conceptos biológicos. Los autores razonaron que ya que en la DTA, las áreas temporolímbicas son las que se ven más afectadas en las primeras etapas, esta población (como la que padece la encefalitis herpética) debería mostrar un deterioro selectivo de los elementos biológicos. Tal y como predijeron fueron capaces de documentar un patrón de deterioro en un grupo de pacientes con DTA leve y moderada, similar al que se había publicado sobre pacientes con encefalitis herpética, con una mayor dificultad significativa en las cosas biológicas que en las no biológicas. Basándose en la comparación de sus resultados con aquellos de los estudios previos de pacientes con accidentes cerebrovasculares, Silveri y sus colegas sugieren que hay "una doble disociación" entre el daño temporolímbico y las lesiones frontoparietales del lóbulo izquierdo, ya que en el primer caso hay un deterioro selectivo del conocimiento semántico para las cosas biológicas, y en el segundo caso, el deterioro afecta de forma preferencial al conocimiento semántico de los conceptos no biológicos.

Un estudio de Giustolisi, Bartolomeo, Daniele, Marra y Gainotti (1993) indica que el patrón que observaron Siveri, Daniele, Giustolisi y Gainotti, puede ser evidente sólo en la primera etapa de la demencia de tipo Alzheimer. Mientras que tres de los sujetos estudiados mostraron un deterioro selectivo en el dominio de las cosas biológicas en el examen inicial, dos de ellos no mostraron este efecto de clase semántica seis meses después. Los autores concluyeron que a medida que la enfermedad progresa, el daño llega a ser más intenso y afecta a ambos dominios con igual frecuencia.

5.5. PROBLEMA DE ACCESO O DE ALMACÉN.

Ha habido una considerable controversia acerca de si los déficit que muestran los pacientes con DTA en los tests de memoria semántica se debe a una degradación de las representaciones dentro de la memoria semántica o a un fallo en los procedimientos para acceder a esta información. Algunos autores han mantenido esta segunda postura, es decir, la actuación de los pacientes con DTA refleja un deterioro en el acceso a la memoria semántica (Bayles, Tomoeda, Kasniak y Trosset, 1991; Nebes, 1989), pero la mayoría de los investigadores apoyan la explicación que sugiere una ruptura en la estructura de la memoria semántica (Chan, Butters, Paulsen, Salmon, Swenson y Maloney, 1993; Chertkow y Bub, 1990; Hodges, Salmon y Butters, 1992b; Martin y Fedio, 1983). Por ejemplo, en los dos estudios de Chertkow y colegas (1990, 1992) y en el de Hodges, Salmon y Butters (1992b) se ha demostrado una correspondencia muy significativa en el conocimiento de los conceptos que tienen estos pacientes analizado mediante diferentes tareas semánticas.

Los modelos más modernos basados en el procesamiento paralelo distribuido de la organización semántica han puesto en duda la necesidad de hacer esta distinción (Farah y McClelland, 1991; Patterson y Hodges, 1995). A partir de estas propuestas, ya no se mantiene que el conocimiento semántico esté organizado jerárquicamente, sino que se piensa que está representado en forma de rasgos o predicados distribuidos. Ya no hay una razón a priori para creer que sea la pérdida de los rasgos o predicados, más que la ruptura del acceso, la que causaría los efectos diferenciales. Asimismo hay evidencia de que un trastorno de acceso a las formas fonológicas desde la memoria

semántica puede causar un deterioro específico de elemento (Funnell y Hodges, 1991), lo que obviamente añade más dudas sobre cumplir este criterio no para decidir entre la hipótesis de la pérdida de representación y la del acceso deteriorado a tales representaciones.

En conclusión, la evidencia actual de la actuación en tareas explícitas señala a una pérdida de conocimiento, aunque se sospecha que esta distinción puede que no se mantenga si se realiza un escrutinio más detallado (Rapp y Caramazza, 1993).

5.6. ¿CUÁNDO DE TEMPRANO OCURRE EL DETERIORO DE LA MEMORIA SEMÁNTICA EN LOS PACIENTES CON DTA?

No existe un acuerdo general sobre cuándo aparece el deterioro de la memoria semántica en el curso de la enfermedad. La mayoría de los estudios de memoria semántica en la DTA se han realizado con pacientes en los que la enfermedad estaba bien establecida (por ejemplo, Hodges, Salmon y Butters, 1992*b*; *Martin y Fedio, 1983*) *o han seleccionado deliberadamente a pacientes* con evidencia de deterioro de memoria semántica (por ejemplo, Chertkow y Bub, 1990). Además, casi todos los estudios (con la excepción de Bayles, Tomoeda, Kasniak y Trosset, 1991, y Chertkow y Bub 1990) han considerado sólo los datos de grupo y no han adoptado una estrategia de múltiples casos singulares. En recientes estudios (Hodges y Patterson, 1995) se ha visto que la memoria semántica está leve, aunque significativamente deteriorada, en las fases iniciales de la DTA, pero se constituye como un rasgo principal en las etapas posteriores de la enfermedad.

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO.

Capítulo 4. Método.

Capítulo 5. Resultados.

Capítulo 6. Discusión y conclusiones.

CAPÍTULO 4. MÉTODO.

---

1. Objetivos de la investigación.

2. Hipótesis.

3. Método.

1. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

En la primera parte de la Tesis Doctoral se han revisado los aspectos científicos más relevantes y las aportaciones actuales de las disciplinas que forman parte del campo de las neurociencias al estudio de la demencia de tipo Alzheimer. También se ha hecho un breve repaso por lo que hemos denominado la Neuropsicología de la demencia de tipo Alzheimer y se han presentado las cuestiones más relevantes sobre el estudio de la memoria semántica en este grupo específico de pacientes. A lo largo de estos capítulos han ido surgiendo algunos problemas e interrogantes a los que no se ha dado una respuesta definitiva: ¿cómo está organizado nuestro conocimiento del mundo, depende de la clase de categoría o del tipo de atributo o predicado semántico?, ¿está almacenada toda la información de la que disponemos en un único sistema o podemos hablar de múltiples sistemas de memoria semántica?, ¿hay diferencia en cómo las personas sin enfermedades neurológicas y las que tienen daño cerebral procesan semánticamente la información visual y verbal?, ¿podemos decir que el deterioro de la memoria semántica es un rasgo característico de las primeras etapas del desarrollo de la demencia de tipo Alzheimer?, ¿podríamos considerarlo como un marcador diagnóstico de la DTA?, etc.

El intentar esclarece estas cuestiones justifica por sí mismo el planteamiento de cualquier investigación, sobre todo si tenemos en cuenta que el conocimiento de las alteraciones de la memoria semántica en pacientes con demencia de tipo Alzheimer tiene importantes repercusiones teóricas y clínicas:

- *A nivel teórico*, los datos aportados por estudios con personas con daño cerebral pueden delimitar las propuestas existentes con respecto a la organización de la información en el sistema de memoria semántica y al procesamiento semántico.

- *A nivel clínico*,

    * El caracterizar estos problemas como rasgos de las primeras fases de la enfermedad o incluso como posibles marcadores de la

DTA, puede facilitar el desarrollo de tests o de pruebas que sirvan para hacer un diagnóstico precoz y diferencial de estos pacientes. Este hecho es interesante si tenemos en cuenta el desarrollo continuo de fármacos para reducir el efecto de los déficit cognitivos, los cuales se muestran más eficaces al inicio de la enfermedad.

* Pero también es conveniente aplicar el conocimiento teórico que tenemos sobre la afectación y la preservación de los diferentes sistemas de memoria al diseño de estrategias y de programas de rehabilitación neuropsicológica. En este sentido resultan interesantes los datos que muestran la preservación del conocimiento implícito en estos pacientes y los éxitos que están comenzando a mostrar los programas que se basan en esta capacidad (señalados en el capítulo 2). Tampoco debemos olvidar la influencia de las alteraciones de la memoria semántica en la capacidad de comunicación del individuo.

Una vez que hemos expuesto la importancia que tiene el estudio de las alteraciones de la memoria semántica en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, definiremos los objetivos de la investigación que sustenta la presente Tesis Doctoral.

1.1. OBJETIVOS GENERALES.

1. Conocer si el sistema de memoria semántica de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer se muestra afectado ya en las primeras etapas de la enfermedad.

2. Investigar cómo se produce el deterioro del sistema de memoria semántica en estos pacientes, estudiando qué tipo de información se ve afectada en primer lugar.

3. Estudiar si hay diferencias en el patrón de procesamiento de las palabras e imágenes en personas con daño cerebral difuso en relación con el modo en que lo hacen las personas mayores sanas.

4. Examinar la influencia de la modalidad de presentación de los estímulos en el rendimiento de los pacientes con DTA en tareas de memoria semántica.

5. Dilucidar cuál de los modelos teóricos sobre la memoria semántica propuestos desde el campo de la neuropsicología, explica mejor los déficit que sobre esta función cognitiva presentan los pacientes con DTA al inicio de la enfermedad.

Estos objetivos generales se concretan en los siguientes objetivos más específicos.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Observar si los pacientes con demencia de tipo Alzheimer en estadios iniciales muestran síntomas de la afectación de la memoria semántica en la realización de los tests neuropsicológicos que valoran esta capacidad cognitiva.

2. Estudiar qué tipo de información es la que primero se ve afectada y si influyen variables como la familiaridad de los conceptos, la clase de categoría o el tipo de predicado semántico.

3. Comparar el patrón de actuación de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer y las personas mayores sanas en la realización de tareas de memoria semántica en las que se manipula la modalidad de presentación de la información.

4. Investigar si los pacientes con DTA muestran "el efecto de superioridad de los dibujos" con respecto a las palabras, en la realización de distintas tareas en las que se manipula la modalidad de presentación de los estímulos.

5. Verificar la distinta actuación de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer entre las tareas que valoran la memoria semántica de forma explícita y aquellas que lo hacen de manera implícita.

2. HIPÓTESIS

Nos planteamos las siguientes hipótesis principales:

- Si se considera que las alteraciones de la memoria semántica constituyen un rasgo diagnóstico y característico de las primeras etapas de aparición clínica de la demencia de tipo Alzheimer, entonces los pacientes diagnosticados con este tipo de enfermedad en un grado de severidad leve o leve-moderado:

    a) Obtendrán puntuaciones inferiores a las que obtienen las personas mayores sanas (con las que no difieren en edad, género y nivel socioeducativo) en las pruebas neuropsicológicas que valoran esta función cognitiva.

    b) En la realización de las tareas neuropsicológicas aparecerán rasgos significativos de la alteración de la memoria semántica.

- Si el deterioro de la memoria semántica se debe a una alteración de las conexiones que existen entre los conceptos y sus predicados semánticos, entonces los pacientes con DTA tendrán más dificultad para recuperar la información concerniente a los predicados semánticos que mantienen lazos más débiles.

- Si la modalidad del estímulo que se presenta para incitar la respuesta de los individuos influye en el procesamiento semántico del mismo, entonces, tanto las personas mayores sin lesiones cerebrales como los pacientes con DTA, mostrarán un patrón de actuación diferente en las tareas semánticas y en las condiciones en las que se manipule esta variable:

    a) Si en la realización de estas tareas se manifiesta "el efecto de superioridad de los dibujos", entonces, tanto los sujetos normales como los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, exhibirán una mejor actuación con estímulos que sean dibujos que con estímulos que sean palabras.

- Si los sistemas de memoria que regulan el procesamiento de forma implícita y explícita están afectados de forma diferente en los primeros momentos de desarrollo de la DTA, entonces los pacientes con un grado de severidad leve o leve-moderado presentarán un patrón de actuación diferente entre las tareas que valoran la memoria semántica de forma explícita y aquellas que lo hacen de modo implícito.

Con la pretensión de poner a prueba estas hipótesis, planteamos una investigación en la que comparamos la actuación de un grupo de pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve o leve-moderada con la de un grupo de personas mayores sin enfermedades neurológicas o psiquiátricas, en una serie de tests y pruebas neuropsicológicas que valoraban diferentes aspectos de la memoria semántica. A continuación detallamos cómo se llevó a cabo este estudio.

3. MÉTODO.

3.1. SUJETOS.

En este estudio participaron dos grupos de sujetos: un grupo de pacientes con diagnóstico de probable demencia de tipo Alzheimer (grupo experimental) y un segundo grupo de personas mayores sanas (grupo control).

Los pacientes del primer grupo fueron diagnosticados por neurólogos expertos en el tema de las demencias pertenecientes a los Servicios de Neurología de dos hospitales de Madrid, la Residencia Sanitaria La Paz y el Hospital Clínico Universitario San Carlos, y de un hospital de Jaén, el Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén. A estos pacientes se les aplicaron las pruebas necesarias y complementarias (examen neurológico, pruebas de laboratorio, técnicas de imagen cerebral, etc., mencionadas en el capítulo 1) para descartar otras posibles causas de demencia. Todos los sujetos cumplían los criterios NINCDS-ADRDA (McKhan, Drachman, Folstein, et al., 1984) y DSM-IV (APA, 1994) de probable demencia de tipo Alzheimer.

Se establecieron además los siguientes criterios para incluir a estos pacientes en la investigación:

a) No tener una puntuación en la escala de isquemia de Hachinski mayor de 3.
b) Obtener una puntuación en la escala de depresión geriátrica (de Yesavage menor de 10.
c) Mostrar un deterioro cognitivo leve o leve-moderado, valorado por la puntuación en el MEC (mayor de 21/35).
d) No tener dificultades para percibir o identificar objetos y palabras.

Una vez que se había realizado la evaluación neuropsicológica completa que mostraba el deterioro cognitivo de cada paciente, se estableció un criterio adicional para continuar en el estudio:

a) Los sujetos debían de responder adecuadamente al 95 por 100 de los elementos de las tareas de decisión léxica y de decisión de objetos de selección (es decir obtener una puntuación de 19/20).

Este criterio se estableció para asegurarnos de que no hubiera un deterioro en el procesamiento visual o en la comprensión de palabras y dibujos que pudieran interferir en la capacidad de los pacientes para acceder a la memoria semántica.

En el análisis de los resultados de estas pruebas de evaluación de la memoria semántica sólo se incluyeron los datos de los pacientes que habían completado todas las tareas.

De esta forma, del grupo de 40 pacientes con diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer leve o leve-moderado que se incluyeron inicialmente en el estudio, sólo 13 pacientes cumplieron estos requisitos y constituyeron el grupo experimental. Este grupo de pacientes estaba compuesto finalmente por 6 varones y 7 mujeres. La edad media fue de 72,46 años (D.T.=4,37, rango=65-78). En relación con el nivel socioeducativo, 9 personas tenían estudios básicos o primarios (<9 años de escolarización), 1 persona había estado escolarizada entre 9 y 12 años y 3 personas tenían estudios avanzados o superiores (>12 años de escolarización). La puntuación media en el Mini Examen Cognoscitivo (MEC) fue de 25,23 puntos (D.T.=4,22). La puntuación media del grupo en la escala de Blessed fue de 6,77 (rango=3,5-9,5). Para valorar el grado de severidad de la demencia empleamos la escala CDR. Según los criterios de esta escala: 6 sujetos recibieron una puntuación de 0.5 (demencia leve) y 7 pacientes la de 1 (demencia moderada). El tiempo medio de evolución de la demencia era aproximadamente de 2 años y sólo 3 de los 13 pacientes presentaban antecedentes familiares de demencia.

El segundo grupo, el grupo de control, lo constituían personas mayores sanas. Se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

a) Presentar una historia positiva de alcoholismo, abuso de drogas, enfermedades neurológicas o psiquiátricas importantes.

b) Tener una puntuación en la escala de depresión geriátrica de Yesavage mayor o igual a 10.

c) Mostrar dificultades para percibir o identificar objetos y palabras.

d) Al igual que los pacientes con DTA, no responder adecuadamente al 90 por 100 de los elementos de las tareas de decisión léxica y de decisión de objetos de selección.

En el análisis de los resultados de estas pruebas de evaluación de la memoria semántica sólo se incluyeron los datos de las personas que habían completado todas las tareas.

El grupo control normal estuvo compuesto también por 13 personas, 6 varones y 7 mujeres. Estaba formado por cónyuges de pacientes con demencia de tipo Alzheimer y personas mayores de la Residencia Asistida "La Paloma" de Madrid y de la Residencia "Santa Engracia" de Mensajeros de la Paz, también de Madrid. La edad media fue de 74, 85 años (D.T=4,21, rango= 67-81). En relación con el nivel socioeducativo, 8 personas tenían estudios básicos o primarios (<9 años de escolarización), 2 personas habían estudiado entre 9 y 12 años y 3 personas tenían estudios avanzados o superiores (>12 años de escolarización). La puntuación media en el Mini Examen Cognoscitivo (MEC) fue de 33,08 (D.T.=2,18).

Estos dos grupos de sujetos mostraban diferencias significativas en la puntuación del MEC (t (24)=-5,92, p<0.000). Sin embargo constituyen grupos homogéneos con respecto a la edad (t (24)=-1,41, p<0,17), el género (χ^2=22,5, p<0,61) y el nivel educativo (χ^2=25, p<0,46).

Las características demográficas y clínicas de la muestra aparecen recogidas en la tabla 11.

La participación de todas las personas, tanto la del grupo de pacientes con demencia de tipo Alzheimer como la de sujetos control normal fue voluntaria. Se les informó sobre los objetivos de la investigación y sobre la posibilidad de abandonarla cuando ellos quisieran. Tanto las personas mayores sanas como los pacientes con demencia de tipo Alzheimer dieron el consentimiento informado, pero en el caso de estos últimos también se contó con la aprobación de los familiares más cercanos.

TABLA 11. Descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra.

	G. DTA	G.C. NORMAL	ESTADÍSTICO
EDAD	x = 72,46 (4,37)	x = 74,85 (4,21)	T =-1,41 p<0,17
GÉNERO	H = 7 x = 6	H = 6 x =7	χ^2=22,5 p<0,61
NIVEL EDUCATIVO	1 = 9 2 = 1 3 = 3	1 = 8 2 = 2 3 = 3	χ^2 = 25, p<0,46
MEC	x = 25,23 (4,22)	x = 33,08 (2,18)	**T =-5,92, p<0.0000**
E. BLESSED	x = 6,77 (3,5-9,5)		
CDR	Punt. 0.5 = 6 pac. Punt. 1 = 7 pac.		
AÑOS EVOLUCIÓN	x = 2 años (1,3 - 3,2)		
ANTECEDENTES PERSONALES	SI = 3 pac. NO = 10 pac.		

3.2. MATERIALES.

En este apartado vamos a ir describiendo los diferentes materiales de las pruebas de valoración de memoria semántica que diseñamos específicamente para llevar a cabo esta investigación.

3.2.1. Tarea de decisión léxica de selección.

Esta prueba estaba formada por 10 palabras (sustantivos) y 10 pseudopalabras, seleccionadas de la base computerizada de palabras (BASPAL) de la Universidad de Valencia (Algarabel, Ruiz y Sanmartín, 1988). Esta base clasifica 1917 sustantivos en 11 categorías de acuerdo con distintas variables con relevancia psicológica (*número de significados, frecuencia, número de letras, grado de imaginación, número de atributos, concreción,* categorema, familiaridad, nivel de agrado y número de sílabas). La mitad de las

palabras seleccionadas presentaban unos índices de frecuencia y familiaridad altos (frecuencia>179, familiaridad>5) y la otra mitad tenían estos índices bajos (frecuencia<8, familiaridad<3.27). Todas las palabras y pseudopalabras tenían dos o tres sílabas, con una longitud que iba de cuatro a nueve letras. A estos 20 elementos se le añadieron dos, una palabra y una pseudopalabra, que sirvieron como ejemplos para explicar las instrucciones de la tarea a los sujetos. Esta tarea aparece en el Anexo.

3.2.2. Tarea de decisión de objetos de selección.

Esta prueba estaba compuesta por 10 dibujos de objetos reales y 10 dibujos de no objetos. Los dibujos de objetos reales procedían del conjunto de 260 imágenes estandarizadas de Snodgrass y Vanderwart (1980), con normas españolas sobre la familiaridad, la complejidad visual, el acuerdo sobre el nombre y la imagen (Sanfeliu y Fernández, 1996). Cinco de estos dibujos tenían una familiaridad alta (F>4.1) y cinco tenían una familiaridad baja (F<2.02). Las imágenes seleccionadas correspondían a categorías diferentes a las de los estímulos que se utilizaron en las tareas de *priming* (o facilitación) semántico. Los 10 dibujos de objetos no reales fueron seleccionados de los propuestos por Kroll y Potter (1984). Junto con estos 20 elementos aparecen dos más, un dibujo de una imagen real y un dibujo de un objeto no real, que se emplearon como ejemplos en la explicación de las instrucciones de la tarea a los sujetos. Véase esta prueba en el Anexo.

3.2.3. Encuesta semántica.

Se elaboraron 6 preguntas sobre los predicados semánticos de cada uno de los 16 conceptos seleccionados (véase apartado 3.2.5). Dos de estas preguntas estaban relacionadas con rasgos perceptivos (tamaño, color, forma, partes visibles, etc.), dos con rasgos funcionales (hábitat, alimentación, utilidad, etc.) y dos con rasgos enciclopédicos (relaciones con otros conceptos, contexto, etc.). Se diseñaron estas preguntas para que fueran similares para los elementos de cada categoría. Los sujetos debían responder SI/NO o elegir entre las dos alternativas de respuesta que se le daban. Al hacerles las preguntas se les presentaba una tarjeta con el dibujo y el concepto (en la mitad

de los casos) o con el nombre del concepto (en la otra mitad de los estímulos). Esta prueba también está recogida en el Anexo.

3.2.4. Prueba de producción de predicados semánticos.

En esta prueba se emplearon las mismas las tarjetas con las palabras y los dibujos utilizadas en la tarea de encuesta semántica anteriormente descrita.

3.2.5. Tareas de facilitación semántica.

En primer lugar se seleccionaron cuatro categorías de conceptos de las que aparecen con más frecuencia en la literatura sobre memoria semántica y de las que contamos con normas en castellano (Pascual y Musitu, 1980; Soto, Sebastián, García y del Amo, 1994). Dos de las categorías eran biológicas (animales y frutas) y dos no biológicas (utensilios de cocina y prendas de vestir). De cada una de estas categorías se eligieron cuatro conceptos, dos de alta familiaridad y dos de baja familiaridad. Para la selección de estos conceptos se emplearon los índices de las palabras castellanas publicadas por Algarabel (1996) y las normas categoriales de Pascual y Musitu (1980). Estos índices recogen las mismas categorías que las utilizadas por Battig y Montague (1969), de las que proceden los dibujos de Snodgrass y Vanderwart (1980) que hemos utilizado en las diferentes tareas de memoria semántica diseñadas para llevar a cabo esta Tesis Doctoral.

En la selección de los estímulos también se tuvieron en cuenta los índices de complejidad del dibujo, el acuerdo en el nombre, el acuerdo en el dibujo, y el acuerdo entre el nombre y el dibujo, correspondientes a las imágenes estandarizadas de Snodgrass y Vanderwart, de las cuales contamos con normas de la población española (Sanfeliu y Fernández, 1996). Se estableció la media y la desviación típica de estos valores para cada una de las categorías, y finalmente se escogieron los estímulos que presentaron menor complejidad y mayor acuerdo de nombre e imagen. Estos conceptos aparecen clasificados en la tabla 12.

TABLA 12. Conceptos empleados en las tareas semánticas.

		ALTA FAMILIARIDAD	**BAJA FAMILIARIDAD**
CATEGORÍAS BIOLÓGICAS	ANIMALES	PERRO, VACA.	MONO, OSO.
	FRUTAS	MANZANA, PLÁTANO.	CEREZA, PIÑA.
CATEGORÍAS NO BIOLÓGICAS	PRENDAS DE VESTIR	PANTALÓN, JERSEY.	CORBATA, GORRA.
	UTENSILIOS DE COCINA	CUCHILLO, SARTÉN.	SALERO, TIJERAS.

Para cada concepto se seleccionó y elaboró:

a) Un atributo o predicado semántico que fuera representativo de él, de tal forma que hubiera atributos perceptivos, funcionales y enciclopédicos en cada una de las categorías.

b) Un ejemplar de la misma categoría.

c) Una pseudopalabra (es decir, un conjunto de letras que no existe en el diccionario pero que reúne todas las características legales del idioma castellano para constituirse como palabra), tomada de las normas de interés psicolingüístico de Algarabel (1996); en el caso de que no apareciera una pseudopalabra en esta lista, se elaboraba una siguiendo los mismos criterios de este autor, es decir, alterando una letra al azar.

d) También se construyeron una serie de pseudoobjetos modificando partes de ejemplares de las categorías elegidas para la investigación. Por ejemplo, en el caso de la categoría animales, se intercambiaron las cabezas y los cuerpos de diversos animales. Se elaboraron cuatro pseudoobjetos para cada categoría y se emparejaron con cada uno de los conceptos de forma aleatoria.

En el Anexo se presenta una tabla con las características de cada uno de los conceptos, así como de los atributos, ejemplares de la misma categoría, pseudopalabras y pseudoobjetos seleccionados y construidos para cada uno de ellos.

Este mismo procedimiento se siguió en la elección de los estímulos que actuarían como ejemplos para explicar la tarea a los sujetos. Se seleccionaron siete categorías comunes (aves, vehículos, partes del cuerpo, muebles, vegetales, instrumentos musicales y herramientas) y dentro de cada una de ellas se eligieron cuatro ejemplares que presentaran menores índices de complejidad y de mayor acuerdo de nombre e imagen. También se siguieron los mismos criterios descritos previamente para seleccionar y elaborar los atributos, los conceptos de la misma categoría, las pseudopalabras y los pseudoobjetos. En este caso no se establecieron para todos los estímulos ejemplo, sino sólo para las asociaciones que resultaron de la combinación aleatoria de las diferentes condiciones experimentales. En el Anexo se recoge una tabla en la que parecen organizados estos estímulos empleados como ejemplo.

Para llevar a cabo estas tareas se diseñó un programa específico mediante el programa de ordenador PsychLab.

3.3. APARATOS.

Para la aplicación de las pruebas de facilitación semántica se utilizó un ordenador PC portátil (COMPAQ CONTURA 400), con monitor monocromático de 14 pulgadas y un ratón ergonómico con dos botones para pulsar de forma independiente.

3.4. PROCEDIMIENTO.

La investigación se llevó a cabo en tres o cuatro sesiones de trabajo con cada uno de los pacientes y de las personas mayores sanas. Estas sesiones eran individuales y aproximadamente de una hora y media de duración, con intervalos de descanso. La aplicación de todas las pruebas, tanto para los

pacientes con demencia de tipo Alzheimer como para las personas mayores sanas, fue llevada a cabo por un único experimentador (la autora de la Tesis Doctoral).

Podemos distinguir cuatro fases principales en la etapa de recogida de datos:

3.4.1. Entrevista clínica y evaluación neuropsicológica.

En la primera sesión se realizaba una entrevista clínica al sujeto y a sus familiares en la que se les preguntaba sobre el inicio, la evolución de los síntomas que habían observado tanto el paciente como sus familiares, la existencia o no de antecedentes familiares de demencia o de otros factores de riesgo de la DTA, los antecedentes personales, el nivel de independencia funcional del paciente, los posibles cambios en su conducta y en su personalidad, etc. Siguiendo las indicaciones del grupo NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman, Folstein, et al., 1984) se aplicaban entonces el Mini Examen Cognoscitivo (MEC)(Lobo, Ezquerra, Gómez, Sala y Seva, 1979), la escala de isquemia de Hachinski (Hachinski, Iliff, Zilhka, DuBoulay, McAllister, Marshall, Russell y Symon, 1975), la escala de depresión geriátrica de Yesavage (Yesavage, Brink, Rose, et al., 1983) y la escala de Blessed, Tomlison y Roth (1968).

A continuación se administraban las siguientes pruebas neuropsicológicas para valorar el posible deterioro de la memoria semántica en todos los sujetos participantes del estudio:

- Tareas de fluidez verbal: en estas tareas se evalúa la capacidad del sujeto para recuperar y producir palabras que empiecen por unas letras determinadas o ejemplares que pertenezcan a unas categorías semánticas específicas. En el caso de esta investigación se emplearon como letras de las categorías "fonéticas" (denominadas así porque el sujeto tiene que hacer una búsqueda fonética en el sistema léxico) la F, A y S. Las categorías semánticas empleadas coincidían con las empleadas en las diferentes pruebas de memoria semántica diseñadas

para esta investigación: animales, frutas, prendas de vestir y utensilios de cocina. Se registraron *el número de respuestas correctas que daba el sujeto a cada una de las categorías, el número total de errores, las respuestas anómicas (por ejemplo, los circunloquios), las respuestas con ejemplares de la misma categoría y las perseveraciones*. En la prueba de fluidez de categorías fonéticas no se consideraron correctas aquellas respuestas que correspondían a nombres propios, lugares geográficos y palabras derivadas.

- Test de vocabulario de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983): en esta prueba se le presentan al sujeto una serie de dibujos para que los nombre (denominación por confrontación). Si se observa que el individuo tiene dificultades para percibir correctamente el estímulo se le da una clave o pista semántica (se le informa sobre la categoría a la que pertenece o sobre algún aspecto determinante del concepto). En el caso de que el sujeto no responda o que dé señales de que sabe de qué concepto se trata pero tiene dificultades para recuperar el nombre, se le da una clave fonética (las primeras letras de la palabra). Para la valoración de esta prueba hemos anotado *el número de respuestas espontáneas correctas, el número de claves semánticas que se le da al sujeto y el número de respuestas correctas que menciona tras estas ayudas, el número de claves fonéticas que se le proporciona al sujeto y las respuestas correctas tras estas claves, la cantidad correcta total* (se obtiene sumando al número de respuestas espontáneas correctas el número de respuestas correctas que da el sujeto después de una clave semántica), *en qué elemento ha cometido el primer fallo, el número de respuestas de la misma categoría, las respuestas anómicas* (por ejemplo, cuando emplea circunloquios), *el número de respuestas con el nombre de la categoría general a la que pertenece el estímulo y la puntuación final* (que se obtiene sumando el número de elementos correctos que preceden al primer elemento incorrecto, la cantidad correcta total).

- Test de vocabulario del WAIS (Wechsler, 1977): al sujeto se le presenta una lista de palabras y se le pide que vaya leyéndolas una a una y

dando una definición completa del significado de cada una de ellas. Se le puede ayudar al sujeto haciéndole preguntas generales si hay algún aspecto de su respuesta que no ha quedado suficientemente claro. Las respuestas se califican con un *0* ("respuestas que manifiestan desconocimiento del término propuesto o que sólo se posee una idea muy general y vaga de su significado"), un *1* ("respuestas que indican conocimiento de la palabra pero insuficiente, confuso o limitado") o un *2* ("respuestas que revelan un buen conocimiento de la palabra"), siguiendo las instrucciones del manual en castellano (Seisdedos y Cordero, 1986).

- Test de semejanzas del WAIS (Wechsler, 1977): en este test el sujeto tiene que mencionar en qué aspectos se parecen o cuál es la relación que une a una serie de pares de conceptos. Las respuestas se califican con un *0* ("se enuncia un solo motivo accesorio de semejanza, la respuesta es demasiado general, se alude a propiedades no comunes o a diferencias"), un *1* ("se alude a propiedades comunes que constituyen una semejanza importante, enumeración conjunta de varias cualidades que independientemente sean accidentales, pero que unidas, permitan una descripción aproximada") o un *2* ("se expresa la semejanza esencial, ambos términos se reducen a un tercero que los comprende de manera adecuada"), siguiendo las instrucciones del manual de la prueba en castellano (Seisdedos y Cordero, 1986).

Estos tests se incluían dentro de una evaluación neuropsicológica más completa en la que se aplicaban las siguientes pruebas que, como ya hemos comentado en el capítulo 2, son sensibles al deterioro de los procesos cognitivos característico de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer:

- Tests de dígitos, cubos y claves del WAIS (Wechsler, 1977)
- Control mental de la escala de memoria de Wechsler-revisada (Wechsler, 1987)
- Test de aprendizaje verbal de California (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987; versión española Benedet y Alejandre, 1995).
- Test de memoria discursiva de California (Delis, Kramer y Kaplan)

- Figura compleja de Rey-Osterrieth (1959)
- Tests del reloj y de la casa de la batería del lóbulo parietal (Borod, Goodglass y Kaplan, 1980).
- "Trail Making Test" (formas A y B).
- Tareas de control motor de Luria (1966).
- Test de apraxia (Goodglass y Kaplan, 1983a)

En el caso del grupo con demencia de tipo Alzheimer, una vez realizada esta evaluación neuropsicológica y teniendo en cuenta todos los datos recopilados hasta entonces (incluyendo el examen neurológico y las pruebas complementarias realizadas), se estimaba el grado de deterioro del paciente siguiendo los criterios de la escala CDR. Los resultados obtenidos en esta evaluación neuropsicológica sirvieron de base para realizar el informe neuropsicológico correspondiente a cada uno de los pacientes.

3.4.2. Aplicación de las tareas de decisión léxica y de decisión de objetos de selección.

Se les presentaron a los sujetos una serie de tarjetas blancas en las que aparecía una palabra escrita con tinta negra, en letras mayúsculas y en el centro de la misma, y el sujeto debía decidir si ese conjunto de letras constituía o no una palabra real en castellano (es decir, si existía en el diccionario de nuestra lengua). Al comienzo de la tarea se les explicaba las instrucciones y se les mostraba dos ejemplos, una palabra y una pseudopalabra. Una vez comprobado que el sujeto había comprendido la tarea se procedía a su administración.

A continuación se les presentaron los estímulos de la tarea de decisión de objetos. En este caso aparecían en las tarjetas un dibujo sencillo en tinta negra situado en el centro de la misma, y el sujeto debía decidir si ese dibujo correspondía o no a un objeto real. Antes de iniciar la prueba se les describía detenidamente cómo debían realizar la tarea y se les presentaba también dos ejemplos, uno de un objeto real y otro de un objeto que no existía. Cuando se confirmaba que el sujeto había comprendido lo que tenía que hacer se pasaba a la aplicación de esta tarea.

3.4.3. Aplicación de las pruebas de encuesta semántica y de producción de predicados semánticos.

En la tarea de encuesta semántica se le presentaba al sujeto una tarjeta con el dibujo o con el nombre correspondiente a uno de los 16 conceptos seleccionados y se le realizaban una serie de preguntas acerca de los atributos más característicos de los mismos. Los sujetos tenían que responder SI/NO o elegir entre las dos alternativas que se le daban. Las instrucciones que se le dieron a los sujetos fueron las siguientes:

> "Voy a enseñarle una serie de palabras y de imágenes y le voy a hacer preguntas acerca de cada una de ellas. Unas veces deberá contestar "si" o "no" y otras veces deberá elegir una de las respuestas que yo le proponga. Si no está seguro de cuál es la respuesta correcta, trate de adivinarlo y elija de todas formas la que le parezca que es la mejor".

En esta prueba se registraba el *número de respuestas correctas* para cada estímulo, también se calculaba el número de errores para cada categoría (animales, frutas, prendas de vestir y utensilios de cocina) y se distinguía entre los elementos de alta y baja familiaridad.

En una sesión de trabajo diferente a aquella en que se aplicaba la encuesta semántica tenía lugar la administración de la prueba de producción de predicados semánticos. En este caso se le mostraban al sujeto las tarjetas de la prueba anterior y se le pedía que dijera todos los atributos o las características que definían a cada uno de los conceptos. Las respuestas de los sujetos fueron escritas y grabadas en cintas de cassette para su posterior análisis. No se estableció un tiempo límite para realizar estas tareas.

3.4.4. Aplicación de las tareas de facilitación semántica.

En la última fase del estudio se aplicaban las tareas de *priming* (o facilitación) semántico: la tarea de decisión léxica y la tarea de decisión de objetos. A siete personas de cada grupo se les aplicó primero la tarea de decisión léxica y después la tarea de decisión de objetos; y a los otros seis se

les administró ambas tareas en el orden inverso. Mediante estas tareas de *priming* semántico pretendíamos evaluar el procesamiento inconsciente o automático de los pacientes con DTA, por ello (y como indicamos más adelante) establecimos un intervalo de tiempo entre el prime y el target (SOA) de menos de 250 milisegundos. Una característica importante de estas tareas es que se manipula la modalidad de presentación de los estimulos (PALABRAS Y DIBUJOS), de tal forma que hemos diseñado una tarea de modalidades cruzadas *("CROSS – MODALITIES").*

3.4.4.1. Tarea de decisión léxica.

Instrucciones

Antes de comenzar el experimento aparecía en el ordenador una pantalla en la que se podía escribir el nombre, la edad, el grupo al que pertenecía (control o experimental) y los años de escolarización del sujeto que iba a realizar la tarea. A continuación se mostraba una pantalla, similar a la que el sujeto iba a ver en los ensayos de prueba y en los ensayos experimentales, que servía para explicar las instrucciones de la tarea:

"A continuación vamos a realizar una tarea en la que usted tendrá que decidir si el conjunto de letras que aparece en la pantalla del ordenador forma o no una palabra real en castellano. Cada uno de los ensayos consta de las siguientes partes:

1. En primer lugar, aparecerá en el centro de la pantalla un punto de fijación (*) que indica dónde ha de fijar su vista (*en este momento se pulsaba un botón y aparecía este punto con un sonido en el centro de la pantalla*).

2. A continuación verá un estímulo, que puede ser una palabra, un dibujo o un cambio de color de la pantalla. Se presentará inmediatamente después del punto de fijación y durante un intervalo de tiempo muy corto (*se pulsaba a diferentes botones para que aparecieran en la pantalla las distintas situaciones*).

3. Por último aparecerá un estímulo, que es al que Usted debe responder.

4. Respuesta: si usted cree que las letras que han aparecido forman una palabra real, pulsará la tecla que dice "SI". Si por el contrario las letras no corresponden a una palabra real, entonces pulsará la tecla que dice "NO".

Por ejemplo, si en la pantalla aparece

HOMBRE

Usted deberá pulsar la tecla "SI", porque HOMBRE es una palabra real en castellano (*se le presentaban en la pantalla diferentes ejemplos de palabras reales en castellano*).

Sin embargo, si en la pantalla aparece

ZUERTO

Usted deberá pulsar la tecla "NO", porque ZUERTO no es una palabra real en castellano (*se mostraban en la pantalla más ejemplos de pseudopalabras para asegurar que el sujeto tuviera clara la diferencia entre una palabra y una pseudopalabra*).

Es muy importante que esté atento y que responda de forma precisa para no cometer errores, pero también es importante que responda lo más rápido posible. Antes de comenzar la tarea vamos a realizar unos ejercicios de prueba para que usted se familiarice con la tarea y pueda preguntar todas las dudas que le surjan.

¿Tiene alguna duda? ¿Está preparado?

ADELANTE."

Después de resolver las dudas que pudieran surgir al sujeto y una vez seguros de que había comprendido lo qué tenía que hacer y cómo, se procedía a la administración de los ensayos de prueba o de ejemplo.

Fase de prueba

En primer lugar se procedía con un bloque de cuatro ensayos, con los mismos intervalos de tiempo de presentación que los ensayos experimentales (estos parámetros se comentan más adelante). Después de la presentación del objetivo (*target*) la pantalla permanecía en blanco y si la respuesta del sujeto era correcta (es decir, había apretado al botón SI cuando el objetivo era una palabra real o había pulsado el botón NO en el caso de una pseudopalabra) entonces aparecía en el centro de la pantalla la palabra "BIEN"; si el sujeto no respondía o lo hacía de forma equivocada, entonces aparecía la palabra "MAL". A continuación comenzaba el segundo bloque de 8 ensayos en los que ya no se daba "*feedback*" (o retroalimentción) al sujeto (no aparecían en la pantalla las palabras BIEN o MAL). En estos ejemplos se tenía en cuenta si la respuesta del sujeto era correcta o no, de tal forma que si en este segundo bloque el sujeto cometía uno o más errores, se procedía con otro bloque de ocho ensayos. Se pasaba a la fase experimental sólo cuando el sujeto realizaba bien estos ensayos de prueba, comprendía perfectamente la tarea que tenía que realizar y el procedimiento para responder de forma adecuada, y se había familiarizado con el uso del ratón.

Fase experimental

El experimento constaba de 224 ensayos, número que correspondía a las combinaciones de los niveles de las variables independientes. Estos ensayos se presentaban de forma aleatoria. Cada uno de ellos estaba compuesto por los siguientes pasos:

1. Aparecía en el centro de la pantalla un * y sonaba un pitido durante 500 milisegundos para que el sujeto centrara su atención en el lugar en el que iba a aparecer el estímulo objetivo (*target*).

2. Se presentaba el estímulo facilitador (*prime*) durante 125 milisegundos.

3. La pantalla permanecía en blanco durante 200 milisegundos.

4. A continuación aparecía en el centro de la pantalla el estímulo objetivo (*target*), durante 250 milisegundos, al que sujeto debía responder.

El ordenador registraba el tiempo que tardaba el sujeto en responder (la latencia de respuesta o el *tiempo de reacción*) desde que había aparecido el estímulo objetivo (*target)* en la pantalla. Si el sujeto respondía en los primeros 250 milisegundos (es decir, antes de que hubiera desaparecido de la pantalla) o después de 7500 milisegundos, se consideraba la respuesta como no válida, no se grababa la respuesta del sujeto y el ensayo volvía a aparecer después de forma aleatoria.

Para responder afirmativamente el sujeto debía pulsar el botón del ratón en el que aparecía escrita la palabra SI y para contestar negativamente debía pulsar el botón con la palabra NO. La disposición de los botones en el ratón coincidía con la que aparecía en la pantalla del ordenador, de tal forma que tanto en la pantalla como en el ratón el botón SI estaba situado a la izquierda y el botón NO a la derecha.

Entre un ensayo y el siguiente transcurrían 3000 milisegundos.

Todos los estímulos aparecían centrados en la pantalla, escritos en la letra estándar de color negro sobre un fondo blanco.

Cuando el sujeto había completado la tarea se mostraba en la pantalla del ordenador una imagen agradeciéndole su participación.

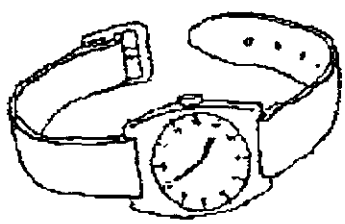
3.4.4.2. Tarea de decisión de objetos.

En la aplicación de este experimento se siguieron los mismos pasos descritos anteriormente para la tarea de decisión léxica. En este caso el sujeto debía decidir si el estímulo objetivo correspondía a un objeto real o no. Las

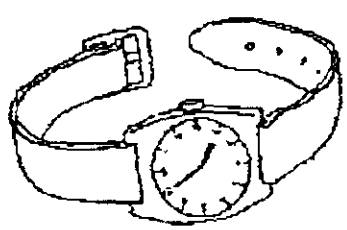
instrucciones que se le daban al sujeto fueron similares a las de la tarea anterior, pero en este caso se le presentaron ejemplos de objetos y pseudoobjetos para que supiera cómo debía de responder:

"4. Respuesta: si usted cree que el dibujo que ha aparecido se corresponde con un objeto real, pulsará la tecla que dice "SI", si por el contrario el dibujo no se corresponde con un objeto real, entonces pulsará la tecla que dice "NO".

Por ejemplo si en la pantalla aparece

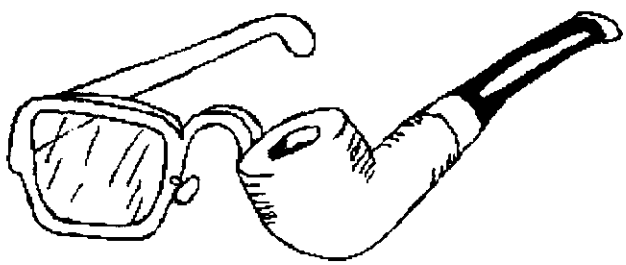


Usted deberá pulsar la tecla "SI", porque

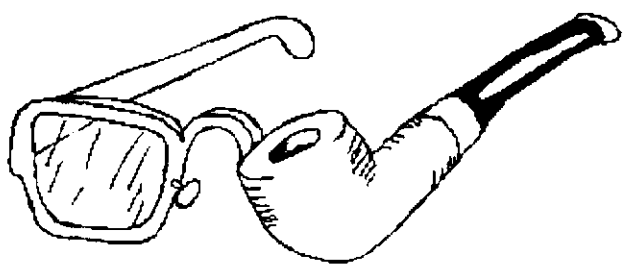


es un objeto real.

Sin embargo, si en la pantalla aparece



Usted deberá pulsar la tecla "NO", porque



no es un objeto real.

Es muy importante que esté atento y que responda de forma precisa para no cometer errores, pero también es importante que responda lo más rápido posible. Antes de comenzar la tarea vamos a realizar unos ejercicios de prueba para que usted se familiarice con la tarea y pueda preguntar todas las dudas que le surjan.

¿Tiene alguna duda? ¿Está preparado?

ADELANTE".

En este caso también se iban mostrando en la pantalla cada una de las partes para que el sujeto comprendiera y se familiarizara con el procedimiento de la tarea.

La duración de cada una de las fases experimentales de las tareas era aproximadamente de unos quince minutos.

3.5. DISEÑO.

3.5.1. Encuesta semántica.

En la elaboración de esta pruebas se siguió un diseño factorial mixto 2 X 2 X 2 X 3 X 3 (Keppell, 1982). Con una variable independiente intersujetos (la variable grupo) y cuatro variables independientes intrasujetos (modalidad de presentación del estímulo que incitaba la respuesta del sujeto, categoría, predicado semántico y la familiaridad), con medidas repetidas.

La variable independiente intersujetos GRUPO, tenía dos niveles:

- Nivel 1: grupo con demencia de tipo Alzheimer.
- Nivel 2: grupo control de personas mayores sanas.

La variable independiente intrasujetos MODALIDAD DE PRESENTACIÓN, tenía dos niveles:

- Nivel 1: palabras.
- Nivel 2: dibujos.

La variable independiente intrasujetos CATEGORÍA, tenía dos niveles:

- Nivel 1: categorías biológicas.
- Nivel 2: categorías no biológicas.

La variable independiente intrasujetos TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO, tenía dos niveles:

- Nivel 1: perceptivos.
- Nivel 2: funcionales.
- Nivel 3: enciclopédicos.

La variable independiente intrasujetos FAMILIARIDAD, tenía dos niveles:

- Nivel 1: familiaridad alta.
- Nivel 2: familiaridad baja.

La variable dependiente seleccionada fue el número de respuestas correctas.

3.5.2. Tareas de facilitación semántica.

En estas tareas de facilitación semántica se ha empleado un diseño factorial mixto 2 X 2 X 2 X 2 X 7 X 2 (Keppell, 1982). Con una variable independiente intersujetos (la variable grupo) y cinco variables independientes intrasujetos (tarea, categoría, familiaridad, prime y target), con medidas repetidas.

La variable independiente intersujetos GRUPO, tenía dos niveles:

- Nivel 1: grupo con demencia de tipo Alzheimer.
- Nivel 2: grupo control de personas mayores sanas.

La variable independiente intrasujetos TAREA, tenía dos niveles:

- Nivel 1: tarea de decisión léxica.
- Nivel 2: tarea de decisión de objetos.

La variable independiente intrasujetos CATEGORÍA, tenía dos niveles:

- Nivel 1: categorías biológicas.
- Nivel 2: categorías no biológicas.

La variable independiente intrasujetos FAMILIARIDAD, tenía dos niveles:

- Nivel 1: familiaridad baja (con dos ejemplares).
- Nivel 2: familiaridad alta (con dos ejemplares).

La variable independiente intrasujetos PRIME, tenía siete niveles:

- Nivel 1: condición neutra (pantalla gris)
- Nivel 2: identidad palabra.
- Nivel 3: categoría palabra.
- Nivel 4: atributo palabra.
- Nivel 5: identidad dibujo.
- Nivel 6: categoría dibujo.
- Nivel 7: atributo dibujo.

La variable independiente intrasujetos TARGET, tenía dos niveles:

- Nivel 1: concepto.
- Nivel 2: no concepto

De las combinaciones de estas variables intrasujetos resultaban los 224 ensayos que se presentaban en cada una de las tareas de priming semántico. En estas combinaciones no se emparejaba el concepto con pseudopalabras o pseudoobjetos correspondientes a su misma categoría.

La variable dependiente fue el tiempo que el sujeto tardaba en emitir la respuesta, es decir, el tiempo de reacción.

A lo largo de este capítulo ya hemos señalado algunas técnicas y medidas que hemos tomado para evitar el efecto de variables extrañas o contaminadoras como:

⇒ Igualación de las características sociodemográficas en los dos grupos de sujetos participante, es decir los dos grupos no diferían significativamente en cuanto a edad, género y años de escolarización.

⇒ Igualación del grado de severidad de los pacientes del grupo experimental, ya que todos tenían un grado de deterioro leve o leve-moderado.

⇒ Constancia del mismo experimentador en todas las sesiones de trabajo y en la aplicación de las diferentes pruebas a cada uno de los sujetos participantes.

⇒ Constancia en las variables contaminadoras de procedimiento (instrucciones, aparatos, etc.).

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1. *Análisis de datos y resultados de las pruebas neuropsicológicas.*
2. *Análisis de datos y resultados de la encuesta semántica.*
3. *Análisis de datos y resultados de la prueba de producción de predicados semánticos.*
4. *Análisis de datos y resultados de las tareas de facilitación semántica.*

En este capítulo vamos a presentar los análisis estadísticos y los resultados que obtuvimos en cada una de las tareas que aplicamos a los participantes del estudio. Comenzaremos con las pruebas que valoran la memoria semántica de forma explícita (tests neuropsicológicos, encuesta semántica y tarea de producción de predicados semánticos) y concluiremos con las tareas de facilitación semántica que tienen un carácter implícito.

1. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS.

1.1. TAREAS DE FLUIDEZ VERBAL.

En la valoración de la actuación de los sujetos en esta prueba tuvimos en cuenta el número de respuestas que emitían los sujetos a cada una de las categorías fonéticas (F, A y S) y semánticas (animales, frutas, prendas de vestir y utensilios de cocina). Además, contamos el número de perseveraciones (repeticiones), los errores (las producciones que no se correspondían con la categoría a la que tenían que contestar), las respuestas anómicas (por ejemplo, los circunloquios) y las respuestas supraordenadas o con el nombre de la categoría general.

Para determinar si el grupo de pacientes con DTA y el grupo control normal diferían en estas puntuaciones realizamos una prueba t de Student para cada una de las medidas. Este análisis mostró que los dos grupos diferían significativamente ($p < 0,05$) en el número medio de ejemplares producidos en:

- La categoría F.
- La categoría A.
- La categoría S.
- El número medio de respuestas en las categorías fonéticas.
- La categoría animales.
- La categoría frutas.
- La categoría prendas de vestir.

- La categoría utensilios de cocina.
- El número medio de respuestas en las categorías semánticas.
- El número de errores.

TABLA 13. Puntuaciones medias, desviaciones típicas y prueba t de Student para las tareas de fluidez verbal.

	G. DTA	G.C. NORMAL	ESTADÍSTICO
F	x =6,69 (4,21)	x = 10,77 (3,14)	**$T_{(24)}$ = -2,79 p<0,01**
A	x = 6,31 (4,46)	x = 10 (3,41)	**$T_{(24)}$ = -2,36 p<0,023**
S	x = 6,77 (3,92)	x = 10,92 (3,75)	**$T_{(24)}$ = -2,76 p<0,02**
MEDIA FONÉTICAS	x = 6,59 (4)	x = 10,56 (2,83)	**$T_{(24)}$ = -2,92 p<0,008**
ANIMALES	x = 9,77 (3,72)	x = 14,46 (4,46)	**$T_{(24)}$ = -2,91 p<0,008**
FRUTA	x = 7,85 (1,95)	x = 13,07 (2,18)	**$T_{(24)}$ = -6,45 p<0,000**
COCINA	x = 8,85 (2,85)	x = 12,38 (3,04)	**$T_{(24)}$ = -3,06 p<0,006**
PRENDAS DE VESTIR	x = 12,15 (2,58)	x = 16,31 (3,71)	**$T_{(24)}$ = -3,31 p<0,003**
MEDIA SEMÁNTICAS	x = 9,65 (1,96)	x = 14,06 (2,78)	**$T_{(24)}$ = -4,67 p<0,000**
PERSEVERAC.	x = 2,85 (3,89)	x = 1,54 (2,07)	$T_{(24)}$ =1,07 p<0,3
ERRORES	x = 2,31 (2,06)	x = 0,38 (0,77)	**$T_{(24)}$ = 3,16 p<0,005**
RESPUESTAS ANÓMICAS	x = 0,54 (0,78)	x = 0,08 (0,28)	**$T_{(24)}$ = 2,02 p<0,055**
CATEGORÍA GENERAL	x = 0,23 (0,6)	x = 0,23 (0,44)	$T_{(24)}$ = 0,000 p=1

Los pacientes con DTA produjeron menos ejemplares en todas las categorías, tanto fonéticas como semánticas, pero cometieron más errores que los sujetos controles. Además, se observa una tendencia en los pacientes con DTA a producir respuestas anómicas, aunque la diferencia con el grupo de personas mayores sanas no llegó a ser significativa (p<0,055).

Si comparamos la actuación de los dos grupos con relación al tipo de categoría observamos que tanto el grupo de pacientes con DTA como el grupo control producen más ejemplares en las categorías semánticas, pero son precisamente en las medias de respuestas a las categorías fonéticas dónde mayor diferencia hay entre los dos grupos (x categorías fonéticas grupo control – grupo DTA=3,97; x categorías semánticas grupo control – grupo DTA=4,41).

1.2. TEST DE VOCABULARIO DE BOSTON.

Para puntuar esta prueba se tiene en cuenta el número de respuestas correctas espontáneas que emite el sujeto, el número de claves semánticas que recibe y las respuestas que acierta tras estas pistas, el número de claves fonéticas y las respuestas correctas posteriores, y el elemento en el que se comete el primer fallo. Se calcula también la cantidad correcta total (sumando el número de respuestas correctas espontáneas y las respuestas correctas después de una ayuda semántica) y la puntuación final (sumando al número de elementos que preceden al primer elemento incorrecto la cantidad correcta total). En la valoración de las actuaciones en esta prueba también tuvimos en cuenta el número de veces que el sujeto respondía con el nombre de la categoría general, y/o con el nombre de un ejemplar de la misma categoría a la que pertenecía el objeto y las respuestas anómicas (los circunloquios, los gestos que muestran cómo se usa el objeto, etc.).

La prueba t de Student que realizamos para comparar la actuación de los dos grupos mostró diferencias significativas ($p<0,05$) en las medias de:

- El número de respuestas correctas espontáneas.
- El número de claves semánticas que recibieron los dos grupos.
- El número de claves fonéticas que recibieron los dos grupos.
- La cantidad correcta total.
- El elemento en el que cometen el primer fallo.
- El número de respuestas con ejemplares de la misma categoría.
- El número de respuestas anómicas.
- La puntuación total final.

TABLA 14. Puntuaciones medias, desviaciones típicas y prueba t de Student para el test de vocabulario de Boston.

	G. DTA	G.C. NORMAL	ESTADÍSTICO
RESP. ESPONT.	x = 15,23 (4,27)	x = 22,85 (3,78)	**$T_{(24)}$ = -4,82 p<0,000**
CLAVES SEMÁNTICAS	x = 4,28 (3,18)	x = 1,77 (1,59)	**$T_{(24)}$ = 2,65 p<0,02**
RESP. SEMÁNTICAS	x = 1,08 (1,44)	x = 1,08 (0,95)	$T_{(24)}$ =0 p=1
CLAVES FONÉTICAS	x = 15,46 (4,5)	x = 7,38 (3,9)	**$T_{(24)}$ = 4,89 p<0,000**
RESP. FONÉTICAS	x = 4,69 (2,32)	x = 2,08 (1,8)	**$T_{(24)}$ = 3,21 p<0,004**
CANT. TOTAL	x = 16,31 (4,35)	x = 23,92 (3,38)	**$T_{(24)}$ = -4,99 p<0,000**
PRIMER FALLO	x = 31,38 (2,96)	x = 38,77 (11,20)	**$T_{(24)}$ = -2,3 p<0,04**
CATEGORÍA GENERAL	x = 0,23 (0,6)	x = 0 (0)	$T_{(24)}$ =1,38 p<0,2
EJEMPLARES CATEGORÍA	x = 2,92 (1,65)	x = 0,92 (1,38)	**$T_{(24)}$ = 3,34 p<0,003**
RESPUESTAS ANÓMICAS	x = 4,23 (3,03)	x = 1 (1,15)	**$T_{(24)}$ = 3,59 p<0,002**
PUNT. FINAL	x = 46,69 (5,15)	x = 61,92 (14,02)	**$T_{(24)}$ = -3,68 p<0,002**

El grupo de pacientes con DTA emitió un menor número de respuestas correctas espontáneas que las que produjeron los sujetos controles, recibieron más ayudas semánticas y fonéticas, cometieron el primer fallo en un elemento previo y obtuvieron puntuaciones en la cantidad correcta total y en la puntuación total final inferiores a la del grupo de personas mayores sanas. Asimismo mostraron más respuestas anómicas y de ejemplares de la misma categoría del estímulo presentado. Sin embargo, el número de respuestas con el nombre de la categoría supraordenada no fue diferente en los dos grupos.

1.3. TEST DE VOCABULARIO DEL WAIS.

Para valorar la actuación de los dos grupos de sujetos en la realización de esta prueba consideramos la puntuación directa, la puntuación típica total, el número de respuestas correctas, el número de respuestas calificadas con 0

("respuestas que manifiestan desconocimiento del término propuesto o que sólo se posee una idea muy general y vaga de su significado"), las que recibieron la puntuación de 1 ("respuestas que indican un conocimiento de la palabra pero insuficiente, confuso o limitado") y las respuestas con la valoración de 2 ("respuestas que revelan un buen conocimiento de la palabra") (según los criterios del manual del WAIS, Seisdedos, 1986).

Comparamos a los dos grupos mediante la prueba t de Student que *mostró una diferencia significativa* ($p<0,05$) en las medias de:

- La puntuación típica total.
- El número de respuestas correctas.
- El número de respuestas con puntuación 0.
- El número de respuestas con puntuación 2.

TABLA 15. Puntuaciones medias, desviaciones típicas y prueba t de Student para el test de vocabulario del WAIS.

	G. DTA	G.C. NORMAL	ESTADÍSTICO
PUNT.TÍPICA	x = 9,46 (3,6)	x = 13,23 (3,17)	**$T_{(24)} = -2,84$ p<0,01**
RESP. CORRECTAS	x = 22,46 (9,47)	x = 31,46 (6,35)	**$T_{(24)} = 2,84$ p<0,009**
PUNTUAC. 0	x = 18,31 (9,12)	x = 8,54 (6,35)	**$T_{(24)} = 3,17$ p<0,005**
PUNTUAC. 1	x = 8,62 (2,72)	x = 7,54 (3,31)	$T_{(24)} = 0,9$ p<0,4
PUNTUAC. 2	x = 13,85 (9,57)	x = 23,92 (8,29)	**$T_{(24)} = -2,86$ p<0,009**

Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer obtuvieron una puntuación típica inferior a la del grupo control y produjeron un menor número de respuestas correctas y menos elaboradas que las personas mayores sanas. *No hubo una diferencia significativa en la media de respuestas correctas con* valoración 1 entre los dos grupos.

1.4. TEST DE SEMEJANZAS DEL WAIS.

Mediante este test se pretende estudiar la facultad de los individuos para encontrar la relación que existe entre dos conceptos. En esta prueba examinamos la puntuación típica total que obtenía cada sujeto en la realización de la prueba y, como en el test anterior, analizamos el número de respuestas correctas, el número de respuestas calificadas con 0 ("se enuncia un solo motivo accesorio de semejanza, la respuesta es demasiado general, se alude a propiedades no comunes o a diferencias"), las que recibieron la puntuación de 1 ("se alude a propiedades comunes que constituyen una semejanza importante, enumeración conjunta de varias cualidades que independientemente sean accidentales, pero que unidas, permitan una descripción aproximada") y las respuestas con la valoración de 2 ("se expresa la semejanza esencial, ambos términos se reducen a un tercero que los comprende de manera adecuada") (según los criterios del manual del WAIS, Seisdedos, 1986).

El análisis de las actuaciones de los dos grupos de sujetos mediante la prueba t de Student arrojó diferencias significativas ($p<0,05$) en las medias de:

- La puntuación típica total.
- El número de respuestas correctas.
- El número de respuestas con puntuación 0.
- El número de respuestas con puntuación 2.

TABLA 16. Puntuaciones medias, desviaciones típicas y prueba t de Student para el test de semejanzas del WAIS.

	G. DTA	G.C. NORMAL	ESTADISTICO
PUNT.TÍPICA	x = 9,92 (2,22)	x = 12,69 (1,93)	**$T_{(24)} = -3,39$ $p<0,003$**
RESP. CORRECTAS	x = 6,77 (2,49)	x = 9,23 (1,92)	**$T_{(24)} = -2,82$ $p<0,01$**
RR. PUNTUAC. 0	x = 6,23 (2,49)	x = 3,62 (2,14)	**$T_{(24)} = 2,87$ $p<0,009$**
RR. PUNTUAC. 1	x = 2,46 (0,97)	x = 1,77 (1,36)	$T_{(24)} = 1,49$ $p<0,2$
RR. PUNTUAC. 2	x = 4,31 (2,39)	x = 7,46 (2,18)	**$T_{(24)} = -3,51$ $p<0,002$**

La media de la puntuación típica total que obtuvieron los pacientes con demencia de tipo Alzheimer fue significativamente menor a la que consiguieron los sujetos control, también respondieron correctamente a menos elementos y el número de respuestas correctas con un buen nivel de elaboración fue significativamente menor. Los dos grupos no difirieron de forma significativa en el número de respuestas correctas con la puntuación 1.

2. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS DE LA ENCUESTA SEMÁNTICA.

Como comentamos en el capítulo anterior, en la elaboración de las preguntas de esta encuesta y en su aplicación se manipularon cuatro variables independientes intrasujeto: la MODALIDAD DE PRESENTACIÓN de los estímulos (palabras y dibujos), el TIPO DE CATEGORÍA (biológicas y no biológicas) a la que pertenecía el concepto sobre el que se realizaban las cuestiones, la clase de PREDICADO SEMÁNTICO sobre el que se preguntaba (perceptivo, funcional, enciclopédico) y la FAMILIARIDAD de los mismos (alta y baja familiaridad). Se estudió la influencia de estas manipulaciones en el número de respuestas correctas de los dos grupos de sujetos (variable GRUPO) a las preguntas de dos alternativas que se le hacían.

En esta prueba los sujetos del grupo control respondieron correctamente a todas las preguntas que se les hicieron (salvo un sujeto que no sabía la respuesta de la pregunta sobre el oso: "¿En el invierno, está aletargado? SI/NO"). El grupo control respondió significativamente mejor (es decir, lograron una puntuación media de respuestas correctas mayor) que el grupo de pacientes con DTA (*x grupo control*=95.9/96, *x grupo de pacientes* DTA=82/96)($F_{(1,24)}$=70,44; p<0,000). Por tanto, no podemos concluir que las manipulaciones de las variables independientes hayan influido de forma distinta en su actuación, es decir, en el número de preguntas que contestaron correctamente.

Se ha realizado un ANOVA factorial con medidas repetidas para estudiar los efectos de los niveles de las variables independientes intrasujeto

(modalidad de presentación, categoría, tipo de predicado o atributo semántico y familiaridad) en el número de respuestas correctas de los pacientes con DTA en la encuesta semántica.

En la tabla 17 se presentan los efectos principales y los efectos de interacción de estas variables.

TABLA 17. Análisis de varianza factorial con medidas repetidas de las variables MODALIDAD, CATEGORÍA, PREDICADO Y FAMILIARIDAD para la encuesta semántica.

FUENTE DE VARIACIÓN	S.C.	G.L.	M.C.	F	p
MODALIDAD	.926	12	.28	3,302	0,094
CATEGORÍA	13,542	12	13,542	31,967	**0,001**
PREDICADO	5,811	24	0,856	6,788	**0,005**
FAMILIARIDAD	15,259	12	.183	83,283	**0,000**
MODALIDAD X CATEGORÍA	9,003	12	.357	25,193	**0,000**
MODALIDAD X PREDICADO	4,734	24	0,432	10,961	**0,001**
MODALIDAD X FAMILIARIDAD	,926	12	0,099	9,273	**0,02**
CATEGORÍA X PREDICADO	4,138	24	0,384	10,766	**0,000**
CATEGORÍA X FAMILIARIDAD	5,388	12	0,311	17,3	**0,002**
PREDICADO X FAMILIARIDAD	1,644	24	0,475	3,468	**0,05**
MODALIDAD X CATEGORÍA X PREDICADO	0,561	24	0,155	3,627	**0,05**
MODALIDAD X PREDICADO X FAMILIARIDAD	0,888	24	0,176	5,044	**0,02**
MODALIDAD X CATEGORÍA X PREDICADO X FAMILIARIDAD	1,407	24	0,286	4,988	**0,02**

2.1. VARIABLE MODALIDAD DE PRESENTACIÓN.

Los resultados muestran que no existen diferencias significativas entre el número medio de respuestas correctas que emiten los pacientes con DTA al presentarles el concepto en la modalidad de palabra (x=3,47) y en la modalidad de dibujo (x=3,65).

Los efectos de la manipulación de esta variable están mediados por los efectos de interacción significativos de primer orden significativas con las variables CATEGORÍA, PREDICADO y FAMILIARIDAD.

Las comparaciones a posteriori realizadas sobre estas variables utilizando la prueba de Scheffe, muestran entre qué niveles existen diferencias significativas ($p<0,05$). En las tablas 18, 19 y 20 se presenta un resumen de los resultados de dichas comparaciones.

TABLA 18. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN y CATEGORÍA para la encuesta semántica.

MODALIDAD DE PRESENTACIÓN				
	NIVELES	**PALABRAS**	**DIBUJOS**	**DIF. SIGN.**
CATEGORÍA	BIOLÓGICAS	$x_1 = 3,43$	$x_3 = 2,99$	$\mathbf{x_1 - x_3}$ ($p<0,005$)
	NO BIOLÓGICAS	$x_2 = 3,51$	$x_4 = 3,74$	$\mathbf{x_2 - x_3}$ ($p<0,002$)
				$\mathbf{x_3 - x_4}$ ($p<0,000$)

TABLA 19. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN y PREDICADO para la encuesta semántica.

	MODALIDAD DE PRESENTACIÓN			
	NIVELES	**PALABRAS**	**DIBUJOS**	**DIF. SIGN.**
PREDICADO	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,46$	$x_4 = 3,83$	$x_2 - x_6$ ($p<0,005$)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,67$	$x_5 = 3,21$	$x_3 - x_4$ ($p<0,02$)
	ENCICLOPED.	$x_3 = 3,29$	$x_6 = 3,06$	$x_4 - x_5$ ($p<0,005$)
				$x_4 - x_6$ ($p<0,000$)

TABLA 20. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN y FAMILIARIDAD para la encuesta semántica.

	MODALIDAD DE PRESENTACIÓN			
	NIVELES	**PALABRAS**	**DIBUJOS**	**DIF. SIGN.**
FAMILIARIDAD	ALTA	$x_1 = 3,64$	$x_3 = 3,64$	$x_1 - x_2$ ($p<0,000$)
	BAJA	$x_2 = 3,31$	$x_4 = 3,09$	$x_1 - x_4$ ($p<0,000$)
				$x_2 - x_3$ ($p<0,000$)
				$x_2 - x_4$ ($p<0,009$)
				$x_3 - x_4$ ($p<0,000$)

Los análisis estadísticos también mostraron los efectos de interacción significativos de segundo orden con las variables CATEGORÍA y PREDICADO, y con las variables CATEGORÍA y FAMILIARIDAD. A continuación utilizamos la prueba de Scheffe para hacer las comparaciones a posteriori de los diferentes niveles de estas variables. En las tablas 21 y 22 presentamos los valores medias y las comparaciones de medias que resultaron ser significativas ($p<0,05$).

TABLA 21. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN, CATEGORÍA y TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la encuesta semántica.

		MODALIDAD		DIF. SIG.
CATEGORÍA	**PREDICADO**	PALABRAS	DIBUJOS	
BIOLÓGICAS	PERCEPTIVO FUNCIONAL ENCICLOP.	$x_1 = 3,54$ $x_2 = 3,5$ $x_3 = 3,27$	$x_7 = 3,69$ $x_8 = 2,54$ $x_9 = 2,73$	$x_1 - x_8$ ($p<0,000$) $x_1 - x_9$ ($p<0,001$) $x_2 - x_8$ ($p<0,000$) $x_2 - x_9$ ($p<0,001$) $x_3 - x_8$ ($p<0,002$) $x_3 - x_{10}$ ($p<0,004$) $x_3 - x_{11}$ ($p<0,02$) $x_4 - x_8$ ($p<0,001$) $x_4 - x_9$ ($p<0,008$) $x_4 - x_{10}$ ($p<0,03$) $x_5 - x_8$ ($p<0,000$) $x_5 - x_9$ ($p<0,000$)
NO BIOLÓG.	PERCEPTIVO FUNCIONAL ENCICLOP.	$x_4 = 3.38$ $x_5 = 3,85$ $x_6 = 3,31$	$x_{10} = 3,96$ $x_{11} = 3,88$ $x1_2 = 3,38$	$x_6 - x_8$ ($p<0,001$) $x_6 - x_9$ ($p<0,03$) $x_6 - x_{10}$ ($p<0,008$) $x_6 - x_{11}$ ($p<0,03$) $x_7 - x_8$ ($p<0,000$) $x_7 - x_9$ ($p<0,000$) $x_8 - x_{10}$ ($p<0,000$) $x_8 - x_{11}$ ($p<0,000$) $x_8 - x_{12}$ ($p<0,000$) $x_9 - x_{10}$ ($p<0,000$) $x_9 - x_{11}$ ($p<0,000$) $x_9 - x_2$ ($p<0,008$) $x_{10} - x_{12}$ ($p<0,03$)

TABLA 22. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD, PREDICADO y FAMILIARIDAD para la encuesta semántica.

		MODALIDAD		DIF. SIG.
FAMILIARIDAD	**PREDICADO**	PALABRAS	DIBUJOS	
ALTA	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,65$	$x_7 = 3,96$	$x_1 - x_6$ (p<0,009) $x_1 - x_{11}$ (p<0,005) $x_1 - x_{12}$ (p<0,000) $x_2 - x_7$ (p<0,009) $x_2 - x_{12}$ (p<0,03)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,65$	$x_8 = 3,5$	$x_3 - x_6$ (p<0,009) $x_3 - x_{11}$ (p<0,005) $x_3 - x_{12}$ (p<0,000) $x_4 - x_6$ (p<0,005) $x_4 - x_{11}$ (p<0,003) $x_4 - x_{12}$ (p<0,000)
	ENCICLOP.	$x_3 = 3,61$	$x_9 = 3,46$	
BAJA	PERCEPTIVO	$x_4 = 3,27$	$x_{10} = 3,69$	$x_5 - x_6$ (p<0,02) $x_5 - x_{11}$ (p<0,009) $x_5 - x_{12}$ (p<0,000) $x_6 - x_7$ (p<0,000) $x_6 - x_{10}$ (p<0,005) $x_7 - x_{11}$ (p<0,000) $x_7 - x_{12}$ (p<0,000) $x_8 - x_{11}$ (p<0,003) $x_8 - x_{12}$ (p<0,000) $x_9 - x_{11}$ (p<0,05) $x_9 - x_{12}$ (p<0,001) $x_{11} - x_{12}$ (p<0,002)
	FUNCIONAL	$x_5 = 3,69$	$x_{11} = 2,92$	
	ENCICLOP.	$x_6 = 2,96$	$x1_2 = 2,65$	

2.2. VARIABLE CATEGORÍA.

Los resultados del análisis de varianza señalan un efecto principal significativo de esta variable. Así, hay una diferencia significativa entre en el número medio de respuestas correctas a conceptos pertenecientes a categorías biológicas (animales y frutas)(x=3,21) y el número medio de respuestas correctas a conceptos de clases no biológicas (x=3,63) ($F_{(1,12)}$=31,967; p<0,001).

Este análisis estadístico muestran un efecto de interacción significativo de esta variable con los niveles de la variable PREDICADO y con los de la variable FAMILIARIDAD. Las comparaciones a posteriori realizadas sobre estas variables mediante la prueba de Scheffe nos permitieron identificar las

condiciones entre los que existen diferencias significativas ($p<0,05$). Los resultados de dichas comparaciones se muestran en las tablas 23 y 24.

TABLA 23. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables CATEGORÍA y TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la encuesta semántica.

	CATEGORÍA			
	NIVELES	**BIOLÓGICAS**	**NO BIOLÓG.**	**DIF. SIGN.**
PREDICADO	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,62$	$x_4 = 3,67$	$x_1 - x_2$ ($p<0,004$)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,02$	$x_5 = 3,87$	$x_1 - x_3$ ($p<0,003$)
	ENCICLOPED.	$x_3 = 3$	$x_6 = 3,35$	$x_2 - x_4$ ($p<0,002$)
				$x_2 - x_5$ ($p<0,000$)
				$x_3 - x_4$ ($p<0,001$)
				$x_3 - x_5$ ($p<0,000$)
				$x_5 - x_6$ ($p<0,02$)

TABLA 24. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables CATEGORÍA y FAMILIARIDAD para la encuesta semántica.

	CATEGORÍA			
	NIVELES	**BIOLÓGICAS**	**NO BIOLÓG.**	**DIF. SIGN.**
FAMILIARIDAD	ALTA	$x_1 = 3,56$	$x_3 = 3,72$	$x_1 - x_2$ ($p<0,000$)
	BAJA	$x_2 = 2,86$	$x_4 = 3,54$	$x_2 - x_3$ ($p<0,000$)
				$x_2 - x_4$ ($p<0,000$)

2.3. VARIABLE TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO.

El ANOVA realizado muestra la existencia de un efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,24)}=6,788$; $p<0,005$). Las comparaciones a posteriori realizadas utilizando la prueba de Scheffe muestran entre qué niveles de esta variable existen diferencias significativas ($p<0,05$):

TABLA 25. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de la variable TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la encuesta semántica.

TIPO DE PREDICADO		DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
PERCEPTIVO	$x_1 = 3,64$	$x_1 - x_3$ ($p<0,005$)
FUNCIONAL	$x_2 = 3,44$	
OTRO	$x_3 = 3,17$	

Se observa un efecto de interacción con la variable FAMILIARIDAD. En la tabla 26 presentamos un resumen de las comparaciones a posteriori que realizamos mediante la prueba de Scheffe, en él se apuntan las condiciones de estas variables que presentan diferencias significativas ($p<0,05$).

TABLA 26. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO y FAMILIARIDAD para la encuesta semántica.

FAMILIARIDAD				
	NIVELES	ALTA	BAJA	DIF. SIGN.
PREDICADO	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,81$	$x_4 = 3,31$	$x_1 - x_4$ ($p<0,05$)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,48$	$x_5 = 3,54$	$x_1 - x_6$ ($p<0,000$)
	ENCICLOPED.	$x_3 = 3,58$	$x_6 = 2,81$	$x_2 - x_6$ ($p<0,003$)
				$x_3 - x_6$ ($p<0,001$)
				$x_4 - x_6$ ($p<0,05$)
				$x_5 - x_6$ ($p<0,002$)

2.4. VARIABLE FAMILIARIDAD.

El análisis de varianza realizado presenta un efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,12)}=83,283$; $p<0,000$). El número de respuestas correctas que dan los pacientes con DTA está mediado por la familiaridad de los conceptos sobre los que se les pregunta. Estos sujetos obtienen una mejor puntuación cuando se les pregunta sobre conceptos de alta ($x=3,64$) que cuando son de baja familiaridad ($x=3,2$).

3. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS DE LA TAREA DE PRODUCCIÓN DE PREDICADOS.

En esta tarea se registraba el número de predicados semánticos correctos que el sujeto producía de los conceptos que se le presentaban en forma de palabra o de dibujo. A continuación realizamos un análisis de varianza factorial mixto con la finalidad de determinar el efecto de las variables independientes sobre el número de predicados que producían los dos grupos de partipantes. En la tabla siguiente presentamos un resumen de los resultados que obtuvimos (los efectos principales y los efectos de interacción).

TABLA 27. Análisis de varianza factorial con medidas repetidas de las variables grupo, modalidad, categoría, predicado y familiaridad, para la tarea de producción de atributos.

FUENTE DE VARIACIÓN	S.C.	G.L.	M.C.	F	p
GRUPO	227,771	24	3,812	59,693	**0,000**
MODALIDAD	14,463	24	1,051	13,758	**0,002**
CATEGORÍA	0,271	24	1,768	0,153	0,699
PREDICADO	35,58	48	2,981	11,936	**0,000**
FAMILIARIDAD	63,463	24	1,378	46,066	**0,000**
GRUPO X CATEGORÍA	39,501	24	1,768	22,34	**0,000**
GRUPO X PREDICADO	41,66	48	2,981	13,974	**0,000**
GRUPO X FAMILIARIDAD	10,514	24	1,378	7,632	**0,02**
MODALIDAD X CATEGORÍA	16,347	24	0,671	24,346	**0,000**
CATEGORÍA X PREDICADO	47,968	48	2,709	17,705	**0,000**
PREDICADO X FAMILIARIDAD	8,121	48	1,473	5,515	**0,007**
GRUPO X MODALIDAD X CATEGORÍA	3,245	24	0,671	4,833	**0,04**
GRUPO X MODALIDAD X PREDICADO	17,006	48	2,279	7,461	**0,002**
GRUPO X CATEGORÍA X PREDICADO	26,968	48	2,709	9,954	**0,001**

MODALIDAD X CATEGORÍA X PREDICADO	13,314	48	0,983	13,547	**0,000**
MODALIDAD X PREDICADO X FAMILIARIDAD	8,16	48	2,377	3,433	**0,05**
GRUPO X MODALIDAD X CATEGORÍA X PREDICADO	4,558	48	0,983	4,638	**0,02**
MODALIDAD X CATEGORÍA X PREDICADO X FAMILIARIDAD	8,019	48	1,001	8,012	**0,001**
GRUPO X MODALIDAD X CATEGORÍA X PREDICADO X FAMILIARIDAD	11,583	48	1,001	11,572	**0,000**

3.1. VARIABLE GRUPO.

Como se puede observar en la tabla anterior, el análisis de varianza realizado indica la presencia de un efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,24)}$=59,693; p<0,000). Esta variable influye de forma importante en el número de predicados que producen los participantes del estudio, de tal forma que los sujetos del grupo control emiten significativamente (p<0,05) más predicados semánticos correctos (x=4,25) que los miembros del grupo de pacientes con DTA (x=3,04)(prueba de Scheffe: p<0,000).

Esta variable presenta además efectos de interacción significativos de primer orden con las variables CATEGORÍA, TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO y FAMILIARIDAD. A continuación realizamos las correspondiente comparaciones a posteriori utilizando la prueba de Scheffe. Este análisis estadístico nos permite determinar entre qué niveles de las variables hay diferencias significativas (p<0,05). En las tablas 28, 29 y 30 se muestra un resumen de los datos que obtuvimos.

TABLA 28. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables GRUPO y CATEGORÍA para la tarea de producción de atributos.

	CATEGORÍA			
	NIVELES	**BIOLÓGICAS**	**NO BIOLÓG.**	**DIF. SIGN.**
GRUPO	DTA	$x_1 = 2,81$	$x_3 = 3,27$	$x_1 - x_2$ (p<0,05)
	CONTROL	$x_2 = 4,52$	$x_4 = 3,97$	$x_1 - x_3$ (p<0,000)
				$x_1 - x_4$ (p<0,000)
				$x_2 - x_3$ (p<0,000)
				$x_2 - x_4$ (p<0,002)
				$x_3 - x_4$ (p<0,02)

TABLA 29. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables GRUPO y TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la tarea de producción de atributos.

	GRUPO			
	NIVELES	**DTA**	**CONTROL**	**DIF. SIGN.**
PREDICADO	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,35$	$x_4 = 4,51$	$x_1 - x_3$ (p<0,001)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,66$	$x_5 = 4$	$x_1 - x_4$ (p<0,002)
	ENCICLOPED.	$x_3 = 2,11$	$x_6 = 4,23$	$x_1 - x_6$ (p<0,03)
				$x_2 - x_3$ (p<0,001)
				$x_2 - x_4$ (p<0,05)
				$x_3 - x_4$ (p<0,000)
				$x_3 - x_5$ (p<0,000)
				$x_3 - x_6$ (p<0,000)

TABLA 30. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables GRUPO y FAMILIARIDAD para la tarea de producción de atributos.

	GRUPO			
	NIVELES	**DTA**	**CONTROL**	**DIF. SIGN.**
FAMILIARIDAD	ALTA	$x_1 = 3,49$	$x_3 = 4,34$	$x_1 - x_2$ (p<0,000)
	BAJA	$x_2 = 2,59$	$x_4 = 4,06$	$x_1 - x_3$ (p<0,000)
				$x_1 - x_4$ (p<0,003)
				$x_2 - x_3$ (p<0,000)
				$x_2 - x_4$ (p<0,000)

Podemos señalar también la existencia de factores de interacción significativos de segundo orden con las variables MODALIDAD y CATEGORÍA; y MODALIDAD y TIPO DE PREDICADO. Los principales resultados de los análisis estadísticos de comparación de medias (prueba de Scheffe) aparecen en las siguientes tablas.

TABLA 31. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables GRUPO, MODALIDAD y CATEGORÍA para la tarea de producción de atributos.

		CATEGORÍA		DIF. SIG.
GRUPO	**MODALIDAD**	BIOLÓGICAS	NO BIOLÓG.	
DTA	PALABRAS	$x_1 = 2,95$	$x_2 = 3,59$	$x_1 - x_2$ (p<0,02) $x_1 - x_5$ (p<0,000) $x_1 - x_6$ (p<0,000) $x_1 - x_7$ (p<0,000) $x_1 - x_8$ (p<0,004) $x_2 - x_3$ (p<0,001) $x_2 - x_4$ (p<0,02) $x_2 - x_5$ (p<0,002) $x_2 - x_6$ (p<0,006) $x_2 - x_7$ (p<0,000)
	DIBUJOS	$x_3 = 2,67$	$x_4 = 2,95$	
CONTROL	PALABRAS	$x_5 = 4,36$	$x_6 = 4,28$	$x_3 - x_5$ (p<0,000) $x_3 - x_6$ (p<0,000) $x_3 - x_7$ (p<0,000) $x_3 - x_8$ (p<0,000) $x_4 - x_5$ (p<0,000) $x_4 - x_6$ (p<0,000) $x_4 - x_7$ (p<0,000) $x_4 - x_8$ (p<0,004) $x_5 - x_8$ (p<0,006) $x_6 - x_8$ (p<0,02) $x_7 - x_8$ (p<0,000)
	DIBUJOS	$x_7 = 4,68$	$x_8 = 3,67$	

TABLA 32. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables GRUPO, MODALIDAD y PREDICADO para la tarea de producción de atributos.

		MODALIDAD		DIF. SIG.
GRUPO	**PREDICADO**	PALABRAS	DIBUJOS	
DTA	PERCEPTIVO FUNCIONAL ENCICLOP.	$x_1 = 3,31$ $x_2 = 4$ $x_3 = 2,5$	$x_4 = 3,38$ $x_5 = 3,31$ $x_6 = 1,71$	$x_1 - x_6$ (p<0,01) $x_1 - x_7$ (p<0,01) $x_2 - x_3$ (p<0,03) $x_2 - x_6$ (p<0,000) $x_3 - x_7$ (p<0,000) $x_3 - x_8$ (p<0,001) $x_3 - x_9$ (p<0,04) $x_3 - x_{10}$ (p<0,001) $x_3 - x_{11}$ (p<0,05) $x_3 - x_{12}$ (p<0,001)
CONTROL	PERCEPTIVO FUNCIONAL ENCICLOP.	$x_7 = 4,92$ $x_8 = 4,1$ $x_9 = 3,94$	$x_{10} = 4,1$ $x_{11} = 3,9$ $x1_2 = 4,52$	$x_4 - x_6$ (p<0,006) $x_4 - x_7$ (p<0,02) $x_5 - x_6$ (p<0,009) $x_5 - x_7$ (p<0,01) $x_6 - x_7$ (p<0,000) $x_6 - x_8$ (p<0,000) $x_6 - x_9$ (p<0,000) $x_6 - x_{10}$ (p<0,000) $x_6 - x_{11}$ (p<0,000) $x_6 - x_{12}$ (p<0,000)

TABLA 33. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables GRUPO, CATEGORÍA y PREDICADO para la tarea de producción de atributos.

		CATEGORÍA		DIF. SIG.
GRUPO	**PREDICADO**	BIOLÓGICAS	NO BIOLÓG.	
DTA	PERCEPTIVO	$x_1 = 2,98$	$x_4 = 3,71$	$x_1 - x_8$ (p<0,03) $x_1 - x_9$ (p<0,003) $x_1 - x_{10}$ (p<0,002)
	FUNCIONAL	$x_2 = 2,96$	$x_5 = 4,37$	$x_2 - x_8$ (p<0,03) $x_2 - x_9$ (p<0,002) $x_2 - x_{10}$ (p<0,002)
	ENCICLOP.	$x_3 = 2,48$	$x_6 = 1,73$	$x_3 - x_5$ (p<0,004) $x_3 - x_7$ (p<0,04) $x_3 - x_8$ (p<0,001) $x_3 - x_9$ (p<0,000) $x_3 - x_{10}$ (p<0,000)
CONTROL	PERCEPTIVO	$x_7 = 4,04$	$x_{10} = 4,98$	$x_4 - x_6$ (p<0,002) $x_5 - x_6$ (p<0,000) $x_6 - x_7$ (p<0,000) $x_6 - x_8$ (p<0,000)
	FUNCIONAL	$x_8 = 4,6$	$x_{11} = 3,4$	$x_6 - x_9$ (p<0,000) $x_6 - x_{10}$ (p<0,000)
	ENCICLOP.	$x_9 = 4,92$	$x_{12} = 3,54$	$x_6 - x_{11}$ (p<0,02) $x_6 - x_{12}$ (p<0,006) $x_9 - x_{11}$ (p<0,05) $x_{10} - x_{11}$ (p<0,04)

Antes de finalizar este apartado en el que hemos estudiado los efectos de la variable GRUPO, nos gustaría señalar que, aunque no se ha observado un efecto significativo de interacción entre las variables GRUPO y MODALIDAD, los análisis estadísticos que hemos realizado para comparar los valores medios de estas variables (prueba Scheffe) arrojan como resultados una diferencia significativa entre el número de predicados correctos que producen los pacientes con DTA cuando se les presenta una palabra (x=3,27) y cuando el estímulo que incita la respuesta es un dibujo (x=2,81) (p<0,007). *Este efecto no aparece en los sujetos del grupo control.*

3.2. VARIABLE MODALIDAD DE PRESENTACIÓN.

Uno de los resultados principales del análisis de varianza que realizamos fue el efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,24)}$=13,76; p<0,002). Por lo tanto la manipulación de esta variable influye sobre el número de predicados que producen los sujetos, de modo general producen más respuestas correctas cuando el estímulo es una palabra (x=3,79) que cuando es un dibujo (x=3,49). Sin embargo esta variable muestra efectos de interacción de primer orden con las variables GRUPO (ya comentados) y CATEGORÍA. En la tabla 34 presentamos los resultados del análisis de comparación de medias que realizamos a posteriori (prueba de Scheffe).

TABLA 34. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN y CATEGORÍA para la tarea de producción de atributos.

MODALIDAD DE PRESENTACIÓN				
	NIVELES	**PALABRAS**	**DIBUJOS**	**DIF. SIGN.**
CATEGORÍA	BIOLÓGICAS	x_1 = 3,65	x_3 = 3,67	x_1 - x_2 (p<0,05) x_1 - x_4 (p<0,02)
	NO BIOLÓGICAS	x_2 = 3,94	x_4 = 3,31	x_2 - x_4 (p<0,000) x_3 - x_4 (p<0,007)

Podemos mencionar también los efectos de interacción significativos de segundo orden con las variables CATEGORÍA y PREDICADO, y con las variables PREDICADO y FAMILIARIDAD. Realizamos posteriormente un análisis estadístico para estudiar entre qué niveles de estas variables había diferencias significativas (p<0,05). Los resultados que obtuvimos en la prueba de Scheffe los presentamos a continuación.

TABLA 35. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN, CATEGORÍA y TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la tarea de producción de predicados.

		MODALIDAD		DIF. SIG.
CATEGORÍA	**PREDICADO**	PALABRAS	DIBUJOS	
BIOLÓGICAS	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,4$	$x_7 = 3,62$	$x_1 - x_4$ (p<0,000) $x_1 - x_5$ (p<0,02) $x_2 - x_4$ (p<0,003) $x_2 - x_6$ (p<0,005) $x_3 - x_4$ (p<0,04) $x_3 - x_6$ (p<0,001) $x_3 - x_{12}$ (p<0,002) $x_4 - x_6$ (p<0,000) $x_4 - x_7$ (p<0,002) $x_4 - x_8$ (p<0,04) $x_4 - x_9$ (p<0,001) $x_4 - x_{10}$ (p<0,03)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,67$	$x_8 = 3,88$	
	ENCICLOP.	$x_3 = 3,88$	$x_9 = 3,52$	
NO BIOLÓG.	PERCEPTIVO	$x_4 = 4,83$	$x_{10} = 3,87$	$x_4 - x_{11}$ (p<0,000) $x_4 - x_{12}$ (p<0,000) $x_5 - x_6$ (p<0,000) $x_5 - x_{11}$ (p<0,007) $x_5 - x_{12}$ (p<0,000) $x_6 - x_7$ (p<0,009) $x_6 - x_8$ (p<0,001) $x_6 - x_9$ (p<0,03) $x_6 - x_{10}$ (p<0,001) $x_8 - x_{12}$ (p<0,002) $x_{10} - x_{12}$ (p<0,003)
	FUNCIONAL	$x_5 = 4,42$	$x_{11} = 3,35$	
	ENCICLOP.	$x_6 = 2,56$	$x1_2 = 2,71$	

TABLA 36. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables MODALIDAD, PREDICADO y FAMILIARIDAD para la tarea de producción de atributos.

		MODALIDAD		DIF. SIG.
FAMILIARIDAD	**PREDICADO**	PALABRAS	DIBUJOS	
ALTA	PERCEPTIVO	$x_1 = 4,19$	$x_7 = 3,85$	$x_1 - x_6$ (p<0,008)
	FUNCIONAL	$x_2 = 4,4$	$x_8 = 4,15$	$x_2 - x_6$ (p<0,03)
	ENCICLOP.	$x_3 = 3,92$	$x_9 = 3,25$	$x_3 - x_6$ (p<0,002)
BAJA	PERCEPTIVO	$x_4 = 4,04$	$x_{10} = 3,63$	$x_3 - x_{12}$ (p<0,05)
	FUNCIONAL	$x_5 = 3,69$	$x_{11} = 3,08$	$x_6 - x_{19}$ (p<0,01)
	ENCICLOP.	$x_6 = 2,52$	$x1_2 = 2,98$	

3.3. RESULTADOS DE LA VARIABLE CATEGORÍA.

En los análisis estadísticos no aparece un efecto principal significativo de esta variable, por lo que no podemos concluir que la manipulación de esta variable afecta al número de predicados semánticos que producen los participantes en este estudio. Sin embargo, aparecen efectos de interacción significativos de esta variable con la variable PREDICADO (además de los ya mencionados con la variable GRUPO y MODALIDAD). Como consecuencia de ello realizamos un análisis estadístico con la prueba de Scheffe para estudiar entre qué niveles aparecían las diferencias significativas ($p<0,05$). Los datos que obtuvimos los recogemos brevemente en la tabla 37.

TABLA 37. Valores medios y comparaciones a posteriori significativas entre los niveles de las variables CATEGORÍA y TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la tarea de producción de predicados semánticos.

CATEGORÍA				
	NIVELES	BIOLÓGICAS	NO BIOLÓG.	DIF. SIGN.
PREDICADO	PERCEPTIVO	$x_1 = 3,51$	$x_4 = 4,35$	$x_1 - x_4$ ($p<0,04$) $x_1 - x_6$ ($p<0,03$)
	FUNCIONAL	$x_2 = 3,78$	$x_5 = 3,88$	$x_2 - x_6$ ($p<0,001$) $x_3 - x_6$ ($p<0,003$)
	ENCICLOPED.	$x_3 = 3,7$	$x_6 = 2,63$	$x_4 - x_6$ ($p<0,000$) $x_5 - x_6$ ($p<0,001$)

3.4. VARIABLE TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO.

La variable predicado muestra un efecto principal significativo en el análisis de varianza que realizamos ($F_{(1,48)}$=11,936; p<0,000). El análisis de comparación de medias a posteriori (prueba de Scheffe) mostró las siguientes diferencias significativas (p<0,05) entre los niveles de esta variable:

TABLA 38. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de la variable TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO para la tarea de producción de predicados semánticos.

TIPO DE PREDICADO		DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
PERCEPTIVO	x_1 = 3,93	x_1 - x_3 (p<0,001)
FUNCIONAL	x_2 = 3,83	x_2 - x_3 (p<0,002)
OTRO	x_3 = 3,17	

El análisis estadístico mostró también un efecto de interacción significativo con la variable FAMILIARIDAD. Posteriormente realizamos un análisis de comparación de medias (prueba de Scheffe) para conocer entre qué niveles de esta variable aparecían diferencias significativas (p<0,05). Presentamos en la siguiente tabla un resumen de los datos que obtuvimos.

TABLA 39. Valores medios y comparaciones a posteriori de los niveles de las variables TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO y FAMILIARIDAD para la tarea de producción de predicados semánticos.

FAMILIARIDAD				
	NIVELES	ALTA	BAJA	DIF. SIGN.
PREDICADO	PERCEPTIVO	x_1 = 4,02	x_4 = 3,84	x_1 - x_6 (p<0,000) x_2 - x_6 (p<0,000) x_3 - x_4 (p<0,001)
	FUNCIONAL	x_2 = 4,28	x_5 = 3,38	x_3 - x_5 (p<0,02) x_3 - x_6 (p<0,000)
	ENCICLOPED.	x_3 = 3,59	x_6 = 2,75	x_4 - x_6 (p<0,03) x_5 - x_6 (p<0,001)

3.5. VARIABLE FAMILIARIDAD.

Esta variable también presenta un efecto principal significativo en el análisis de varianza que efectuamos ($F_{(1,24)}$=46,07; p<0,000). La manipulación de esta variable afectó al número de predicados semánticos que produjeron los pacientes con DTA y los sujetos del grupo control. De esta manera, el número medio de predicados emitidos para los conceptos de familiaridad alta (x=3,96) fue significativamente mayor que para los conceptos de familiaridad baja (x=3,32). En los apartados anteriores hemos comentado ya los efectos de interacción significativos que presenta esta variable.

4. ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS DE LAS TAREAS DE FACILITACIÓN SEMÁNTICA.

Los resultados que a continuación se exponen se corresponden con los análisis estadísticos que llevamos a cabo con la finalidad de determinar en qué

medida las manipulaciones de las diferentes variables independientes influyen en el tiempo de reacción de los individuos. Como ya describimos en el capítulo anterior, este experimento tiene un diseño factorial mixto, en el que se manipula una variable independiente entregrupos (la variable GRUPO) y cinco variables intrasujeto (TAREA, CATEGORÍA, FAMILIARIDAD, PRIME y TARGET). La variable dependiente (la actuación de los participantes) se operativizó mediante el tiempo de reacción o la latencia de respuesta medida en milisegundos. Los datos que obtuvimos del análisis de varianza factorial con medidas repetidas se presentan en la tabla 40, en ella presentamos los efectos principales y los efectos de interacción significativos.

TABLA 40. Análisis de varianza factorial con medidas repetidas de las variables GRUPO, TAREA, CATEGORÍA, FAMILIARIDAD, PRIME Y TARGET para las tareas de facilitación semántica.

FUENTE DE VARIACIÓN	S.C.	G.L.	M.C.	F	P
GRUPO	500050976	24	18675364	26,775	**0,000**
TAREA	12024613	24	10956221	1,097	0,32
CATEGORÍA	1472704,13	24	250099,656	5,888	**0,03**
FAMILIARIDAD	32136,4824	24	308198,563	0,104	0,75
PRIME	7790756,5	144	349484,188	22,292	**0,000**
TARGET	68333344	24	1583166,25	43,162	**0,000**
GRUPO x PRIME	1632559,63	144	349484,188	4,671	**0,000**
GRUPO x TARGET	44019924	24	1583166,25	27,804	**0,000**
CATEGORÍA x FAMILIARIDAD	2138442	24	153471,52	13,933	**0,002**
TAREA x PRIME	2713195,75	144	293025,375	9,259	**0,000**
PRIME x TARGET	1864858,38	144	245260,734	7,603	**0,000**
TAREA x CATEGORÍA x FAMILIARIDAD	1111806,88	24	207773,063	5,351	**0,03**
TAREA x CATEGORÍA x TARGET	1408693,13	24	294099,156	4,789	**0,04**

4.1. RESULTADOS DE LA VARIABLE GRUPO.

Hay un efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,24)}$=26,775; p<0,000)(véase figura 9). Hay una actuación diferente de los grupos en las tareas de facilitación semántica. El tiempo medio de reacción de los pacientes con DTA (x=2129,69) es significativamente mayor que el del grupo de personas mayores control (x=1300,91).

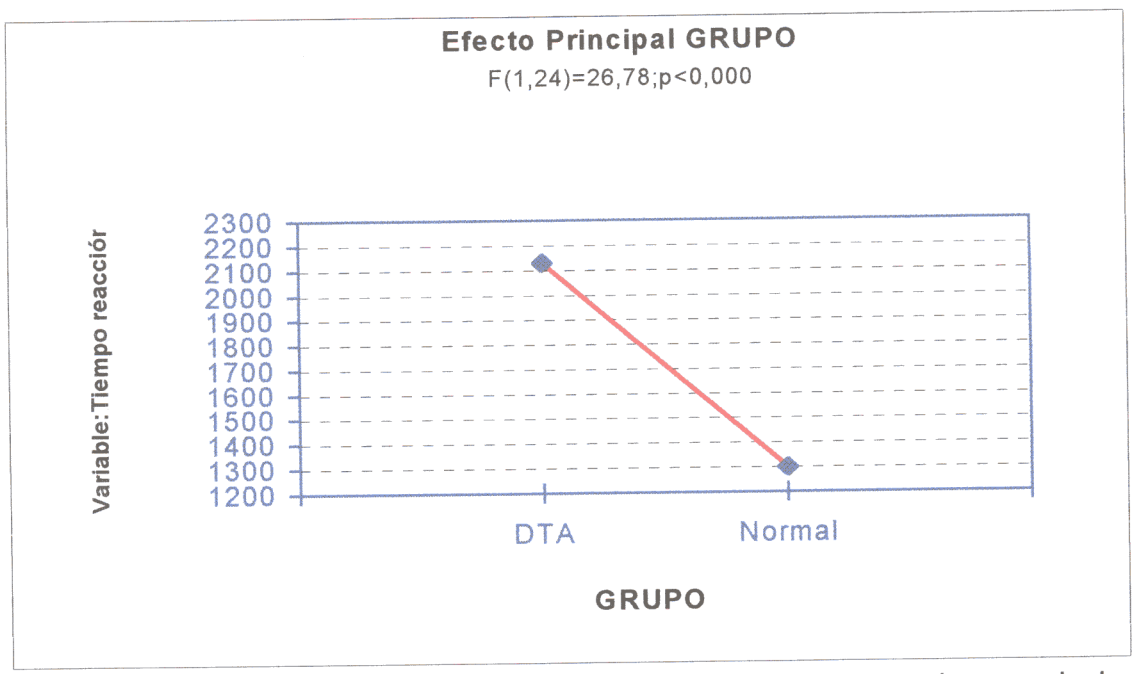


FIGURA 9. Valores medios de los tiempos de reacción de cada uno de los grupos experimentales en las tareas de facilitación semántica.

Esta variable presenta un efecto de interacción significativo con la variable PRIME (véase figura 10). A continuación realizamos el análisis posterior de comparación de medias (prueba de Scheffe) para determinar entre qué niveles de estas variables existen diferencias significativas (p<0,05):

- El TR medio de los sujetos dementes en la condición neutra y en la condición identidad dibujo (p<0,01);

- El TR medio de la condición neutra de los dementes (x=2268,57) con todas las condiciones de los sujetos normales con una p<0,000 (x condición neutra=1690,12; x identidad palabra=1166,09; x categoría palabra = 1241,2; x predicado palabra = 1305,3; x identidad dibujo=1173,84; x categoría dibujo=1268,21 y x identidad dibujo=1261,61).
- En los sujetos normales, el TR medio de la condición neutra (x=1690,12) con los TR medio del resto de las condiciones de la variable prime con una probabilidad p<0,000;

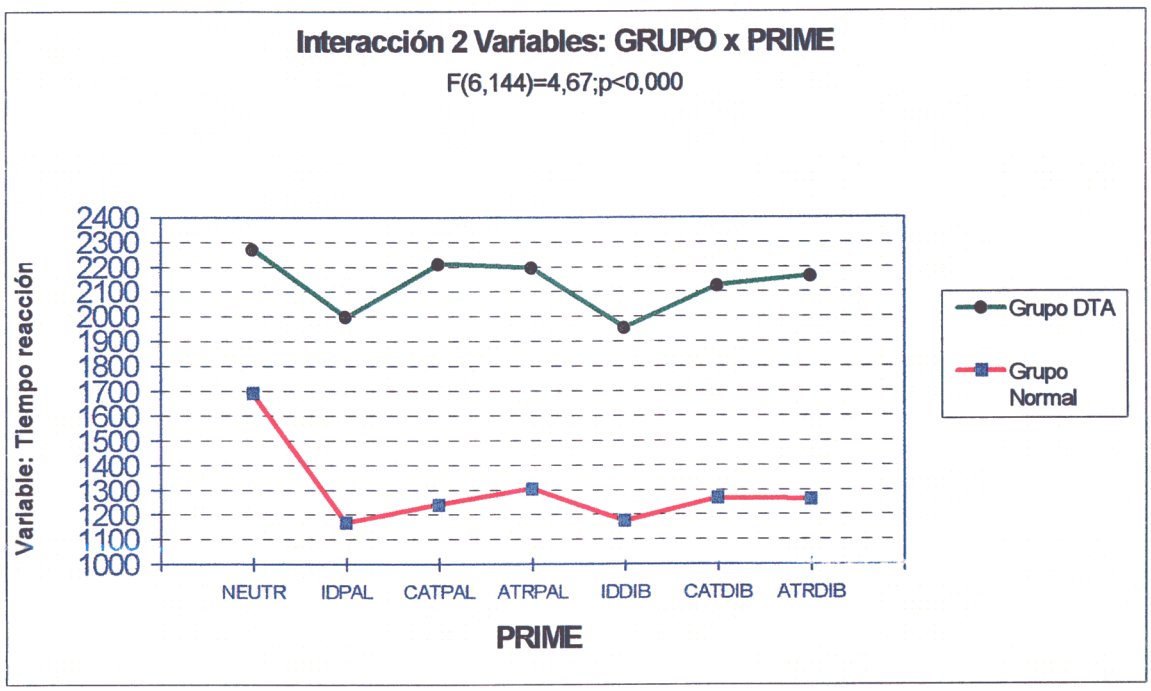


FIGURA 10. Efecto de interacción significativo de las variables GRUPO y PRIME.

También aparece un efecto de interacción significativo con la variable TARGET (véase figura 11). Los análisis de comparación de medias a posteriori (prueba de Scheffe) mostraron diferencias significativas (p<0,05) entre los siguientes niveles de estas variables:

- El TR medio del grupo de pacientes con DTA en la condición de concepto (x=1853,56) con respecto a la condición de no concepto (x=2405,83) (p<0,000);

- El TR medio de los pacientes con DTA con respecto al del grupo control normal tanto en la condición de concepto como de no concepto, con una probabilidad p<0,000 (x DTA concepto=1853,56; x grupo normal concepto=1270,67; x DTA no concepto=2405,83; x grupo normal no concepto=1331,15).

En el grupo control no hay diferencias significativas en el TR medio de las condiciones concepto (x=1270,67) y no concepto (x=1331,47).

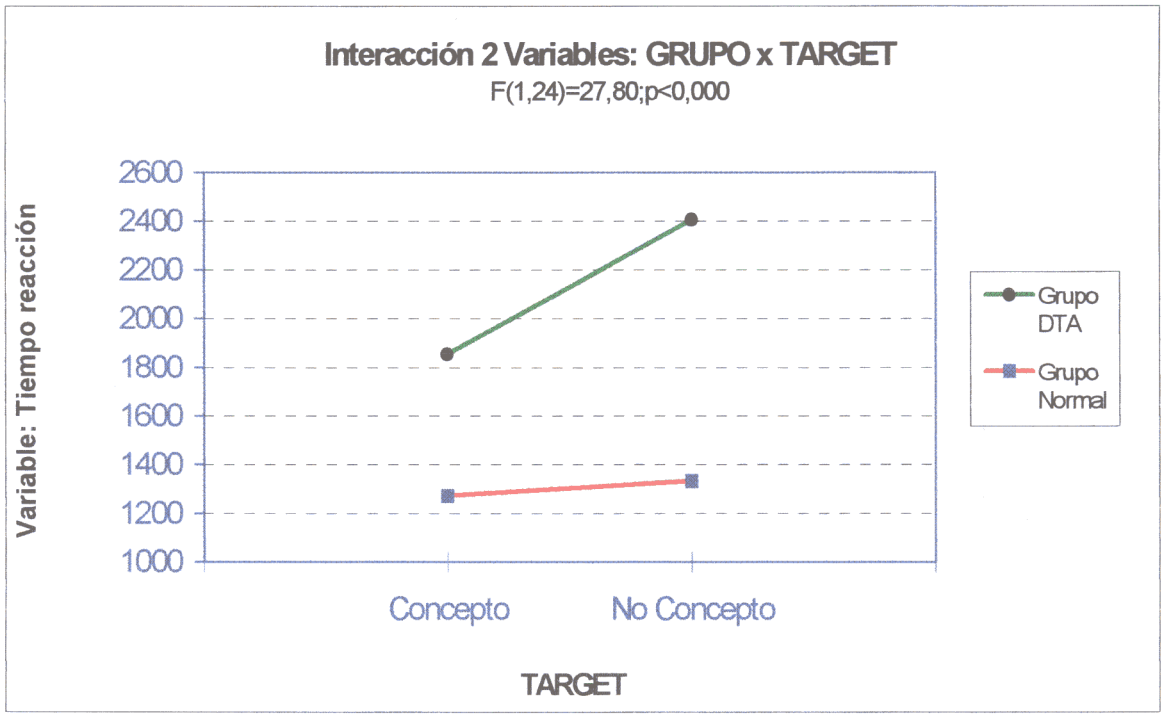


FIGURA 11. Efecto de interacción significativo de las variables GRUPO y TARGET.

4.2. RESULTADOS DE LA VARIABLE TAREA.

El análisis de varianza realizado no muestra un efecto principal significativo de esta tarea, por tanto, no podemos concluir que los niveles de esta variable influyan de forma diferente en la actuación de los individuos. Dicho de otro modo, no hay una diferencia significativa en los tiempos de reacción de los dos grupos de participantes para la tarea de decisión léxica y de decisión de objetos.

Sin embargo, la influencia de esta variable sí esta modulada por la variable PRIME (véase figura 12). Para comparar a posteriori las medias de los niveles de estas variables que presentan un efecto de interacción significativo llevamos a cabo un análisis con la prueba de Scheffe. Este análisis mostró cómo diferencias significativas ($p<0,05$) más importantes las siguientes:

- La tarea de decisión léxica (x=1823,34) y de decisión de objetos (x= 2135,35) en la condición neutra ($p<0,003$);
- La tarea de decisión léxica (x=1572,41) y de decisión de objetos (x= 1845,96) en la condición de categoría palabra ($p<0,004$);
- La tarea de decisión de objetos condición neutra con el resto de las comparaciones incluyendo tanto las de decisión léxica como las demás de la decisión de objetos;
- Dentro de la tarea de decisión léxica hay una diferencia significativa entre la condición neutra (x=1823,34) y la de identidad dibujo (x 1565,82).

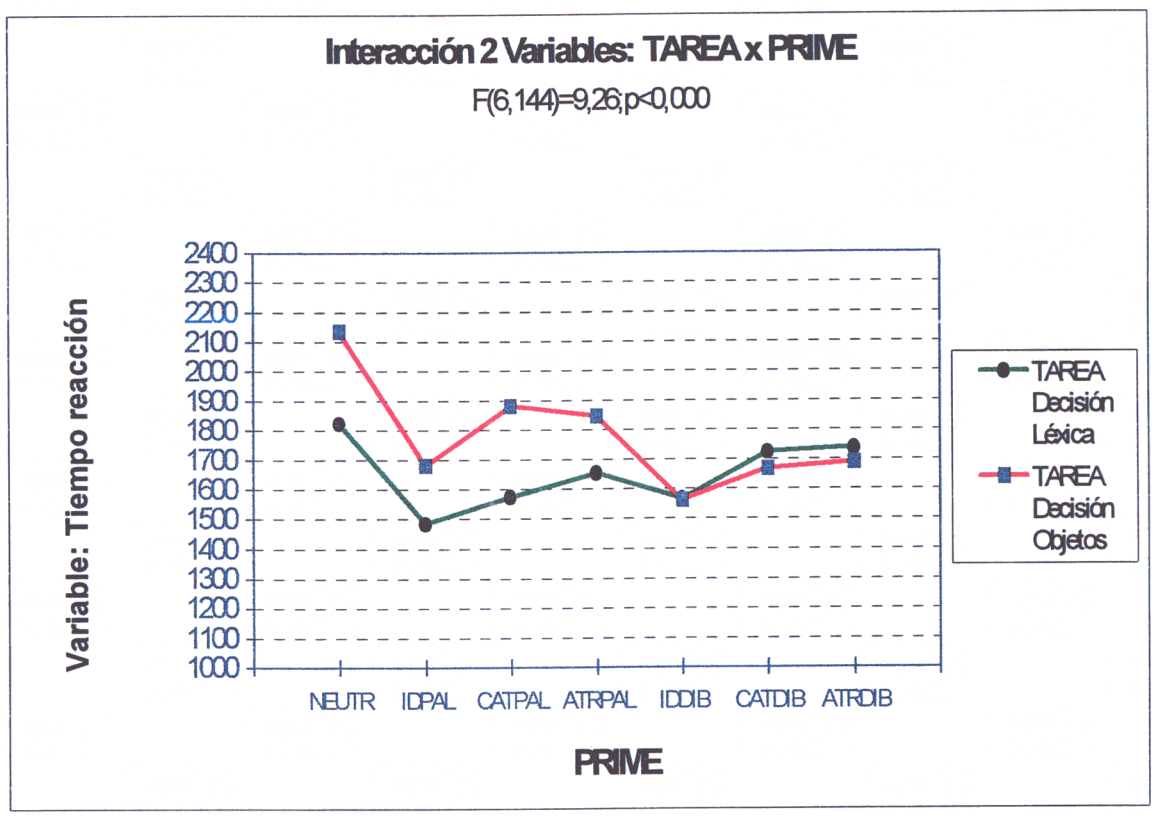


FIGURA 12. Efecto de interacción significativo de las variables TAREA y PRIME.

Si hacemos una comparación entre los diferentes niveles de la variable PRIME en los dos tipos de tareas observamos que cuando el estímulo facilitador (*prime*) es una palabra (ya sea la identidad, categoría o predicado) el TR es menor en la tarea de decisión léxica; en cambio cuando el estímulo facilitador (*prime*) es un dibujo (en la condición de identidad, categoría y predicado) los sujetos responden antes en la tarea de decisión de objetos.

Los análisis estadísticos muestran un efecto de interacción significativo de tercer orden de las variables TAREA, CATEGORÍA y FAMILIARIDAD (véase figura 13).

Los resultados más importantes de la prueba de Scheffe que realizamos a posteriori para analizar entre qué niveles de estas variables había diferencias significativas ($p<0,05$) son:

- La diferencia significativa en la tarea de decisión léxica categorías biológicas familiaridad alta ($x=1675,35$) y la tarea de decisión de objetos categorías biológicas familiaridad alta ($x=1861,07$)($p<0,004$);

- La diferencia significativa en la tarea de decisión de objetos familiaridad alta categorías biológicas ($x=1861,07$) y categorías no biológicas ($x=1692,91$)($p<0,01$);

- La diferencia significativa entre la decisión léxica categorías no bilógicas familiaridad baja ($x=1641,85$) y la decisión de objetos categorías no biológicas familiaridad baja ($x=1791,33$)($p<0,03$).

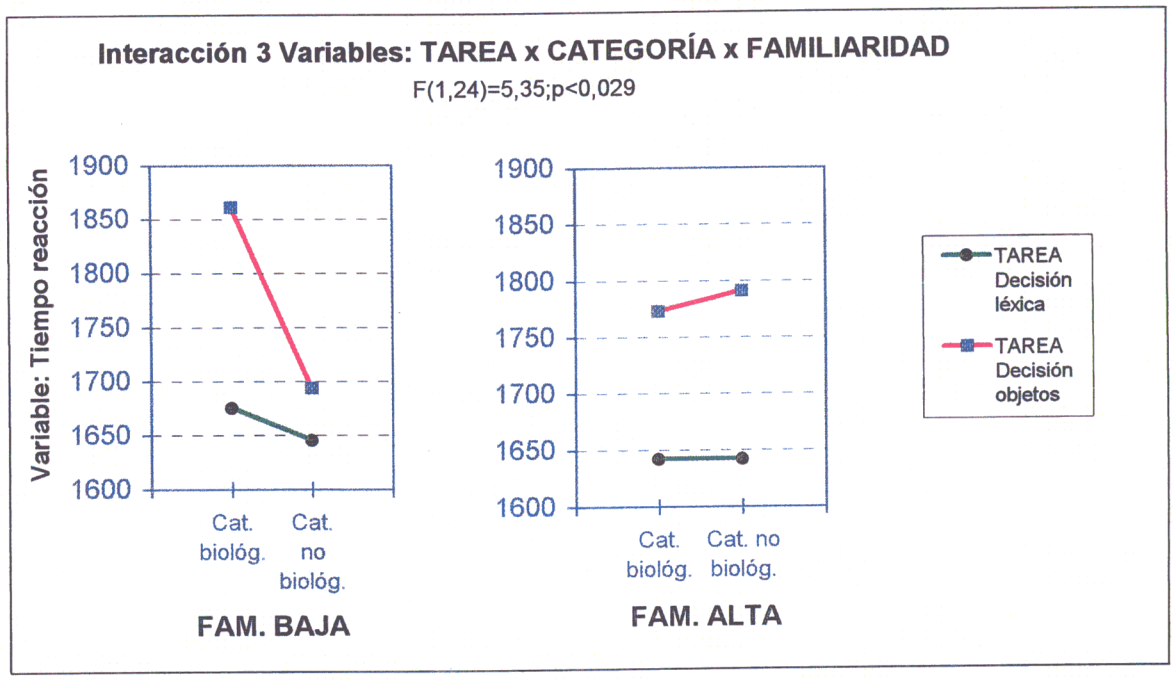


FIGURA 13. Efecto de interacción significativo de las variables TAREA, CATEGORÍA y FAMILIARIDAD.

Si comparamos las diferentes condiciones de CATEGORÍA y FAMILIARIDAD en cada una de las tareas observamos que en todos los casos el TR medio es inferior en la tarea de decisión léxica que en la tarea de decisión de objetos.

En relación con el efecto de interacción significativo de esta variable con las variables CATEGORÍA y TARGET (véase figura 14), podemos decir que los análisis realizados a posteriori mediante la prueba de Scheffe para comparar las medias de las distintas condiciones señalaron diferencias significativas ($p<0,05$):

- En los TR medios entre la tarea de decisión léxica categorías biológicas concepto ($x=1458,85$) y la tarea de decisión léxica categorías no biológicas no concepto ($x=1858,31$)($p<0,000$) y la tarea de decisión de objetos categorías biológicas concepto ($x=1694,93$)($p<0,002$);

- En los TR medios de la tarea de decisión léxica categorías no biológicas concepto (x=1503,19) y la tarea de decisión léxica categorías no biológicas no concepto (x=1783,82)(p<0,000);
- En los TR medios de la tarea de decisión de objetos categorías biológicas concepto (x=1694,93) y la tarea de decisión de objetos categorías biológicas no concepto (x=1939,07)(p<0,001);
- En los TR medios de la tarea de decisión de objetos categorías no biológicas concepto (x=1591,49) y la tarea de decisión de objetos categorías no biológicas no concepto (x=1892,75)(p<0,000).

Si comparamos las diferentes condiciones de CATEGORÍA y TARGET en cada una de las tareas observamos que en todos los casos el TR medio es inferior en la tarea de decisión léxica que en la tarea de decisión de objetos.

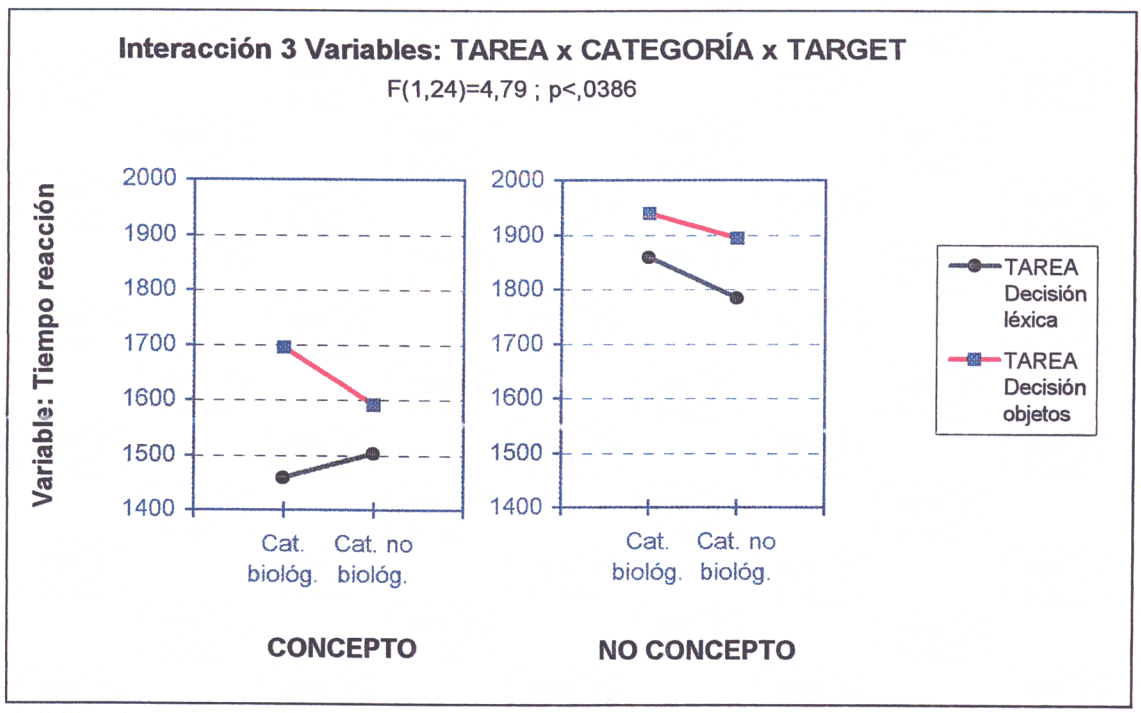


FIGURA 14. Efecto de interacción significativo de las variables TAREA, CATEGORÍA y TARGET.

4.3. RESULTADOS DE LA VARIABLE CATEGORÍA.

Los análisis estadísticos prueban un efecto significativo principal de esta variable ($F_{(1,24)}$=5,888; p<0,03)(véase figura 15). El tiempo de reacción que muestran los participantes en el estudio en los conceptos pertenecientes a categorías no biológicas (x=1692,81) es significativamente inferior a los registrados en conceptos de categorías biológicas (x=1737,79). Por tanto, los niveles de esta variable influyen de forma diferente en la actuación de los sujetos.

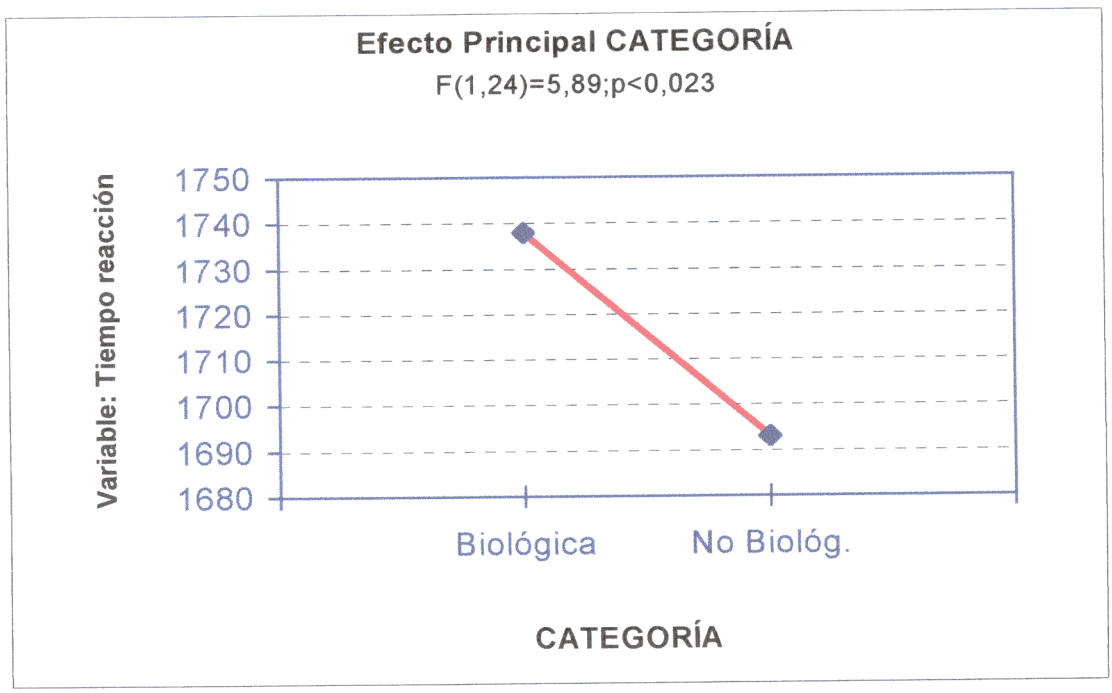


FIGURA 15. Valores medios de los tiempos de reacción de cada uno de los niveles de la variable CATEGORÍA.

La influencia de esta variable interfiere de forma significativa con los niveles de la variable FAMILIARIDAD (véase figura 16). La prueba de Scheffe que efectuamos para estudiar entre qué niveles de estas variables aparecían diferencias significativas (p<0,05) mostró como datos más importantes:

- TR medio de los conceptos de familiaridad baja (x=1768,21) y alta (x=1707,37) pertenecientes a categorías biológicas (p<0,05).

- TR medio de los conceptos de alta familiaridad de las categorías biológicas (x=1768,21) y de las categorías no biológicas (x=1669,04)(p<0,001).

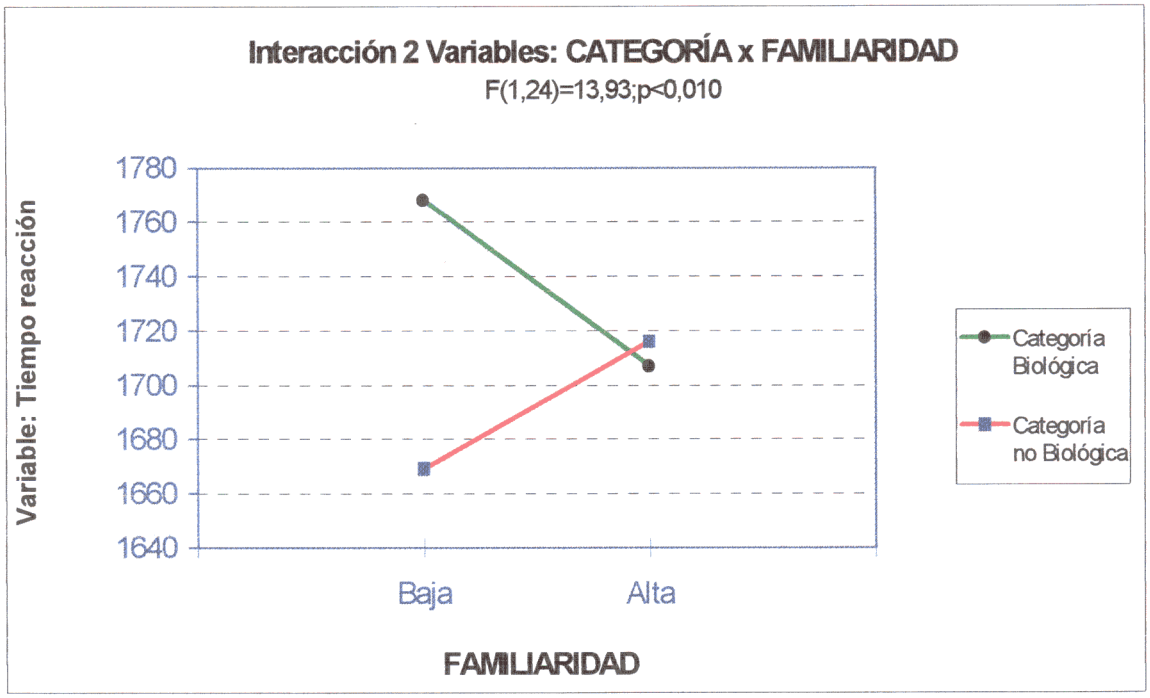


FIGURA 16. Efecto de interacción significativo de las variables CATEGORÍA y FAMILIARIDAD.

4.4. RESULTADOS DE LA VARIABLE FAMILIARIDAD.

El ANOVA realizado no muestra un efecto principal significativo de esta variable, por lo tanto, los niveles de esta variable no afectan de forma diferente a la latencia de respuesta de los participantes en el estudio. Sin embargo esta variable sí presenta un efecto de interacción significativo con la variable CATEGORÍA que acabamos de comentar.

4.5. RESULTADOS DE LA VARIABLE PRIME.

El análisis de varianza efectuado señala el efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,144)}$=22,29; p<0,000) (véase figura 17). Los análisis posteriores (prueba de Scheffe) realizados para comparar las medias de cada

uno de los niveles de esta variable señaló la existencia de diferencias significativas en:

- Los valores medios del TR de todos los niveles con respecto a la condición neutra (x=1979,34) con una probabilidad de p<0,000: identidad palabra (x=1581,02), categoría palabra (x=1725,73), predicado palabra (x=1749,49), identidad dibujo (x=1563,86), categoría dibujo (x=1695,42) y predicado dibujo (x=1712,25);
- El valor medio del medio de la condición de identidad palabra con respecto a predicado palabra (p<0,02);
- El valor medio del TR de la condición de identidad dibujo con respecto a categoría palabra (p<0,03) y al nivel predicado palabra (p<0,003);
- El valor medio del TR medio de la condición identidad dibujo con respecto a la de predicado dibujo (p<0,05).

Podemos señalar una diferencia que es casi significativa (p<0,06) entre el TR medio de las condiciones de identidad palabra y de categoría palabra.

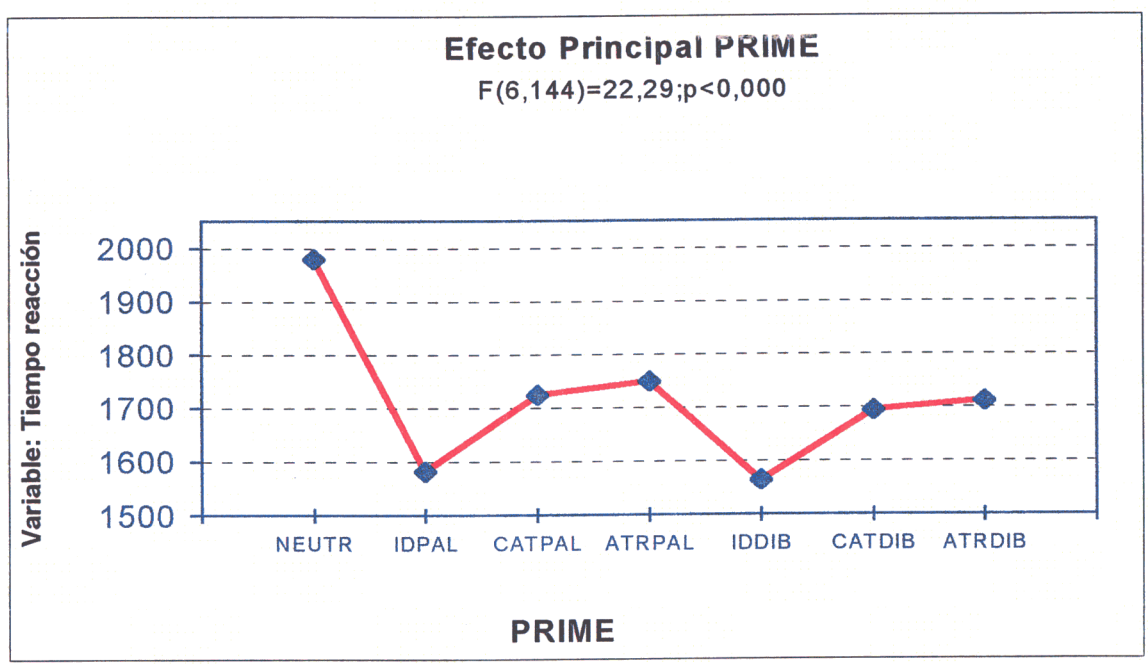


FIGURA 17. Valores medios de los tiempos de reacción de cada uno de los niveles de la variable PRIME.

La acción de esta variable está modulada por los efectos de interacción significativos con la variable GRUPO (que ya hemos mencionado) y con la variable TARGET (véase figura 18). Las comparaciones a posteriori (prueba de Scheffe) mostraron la existencia de diferencias significativas ($p<0,05$) entre los siguientes niveles de estas variables:

- El valor medio del TR de las condiciones prime con respecto al target concepto y no concepto (x neutra concepto=1836, x neutra no concepto=2123, $p<0,003$; x identidad palabra concepto=1310, x identidad palabra no concepto=1852, $p<0,000$; x predicado palabra concepto=1607, x predicado palabra no concepto=1892, $p<0,003$; x identidad dibujo concepto=1349, x identidad dibujo no concepto=1779, $p<0,000$; x categoría dibujo concepto=1578, x categoría dibujo no concepto=1813, $p<0,05$;

- El valor medio del TR de la condición de identidad palabra concepto (x=1310) y el TR medio de la condición categoría palabra concepto (M=1644)($p<0,000$), la condición predicado palabra concepto (x=1607)($p<0,000$), la condición predicado palabra no concepto (x=1892)($p<0,000$), la condición categoría dibujo concepto (x=1578)($p<0,008$), la condición predicado dibujo concepto (x=1611)($p<0,001$) y la condición predicado dibujo no concepto (x=1814)($p<0,000$);

- El valor medio del TR de la condición identidad dibujo concepto (x=1349) con la condición predicado dibujo concepto (x=1610)($p<0,02$).

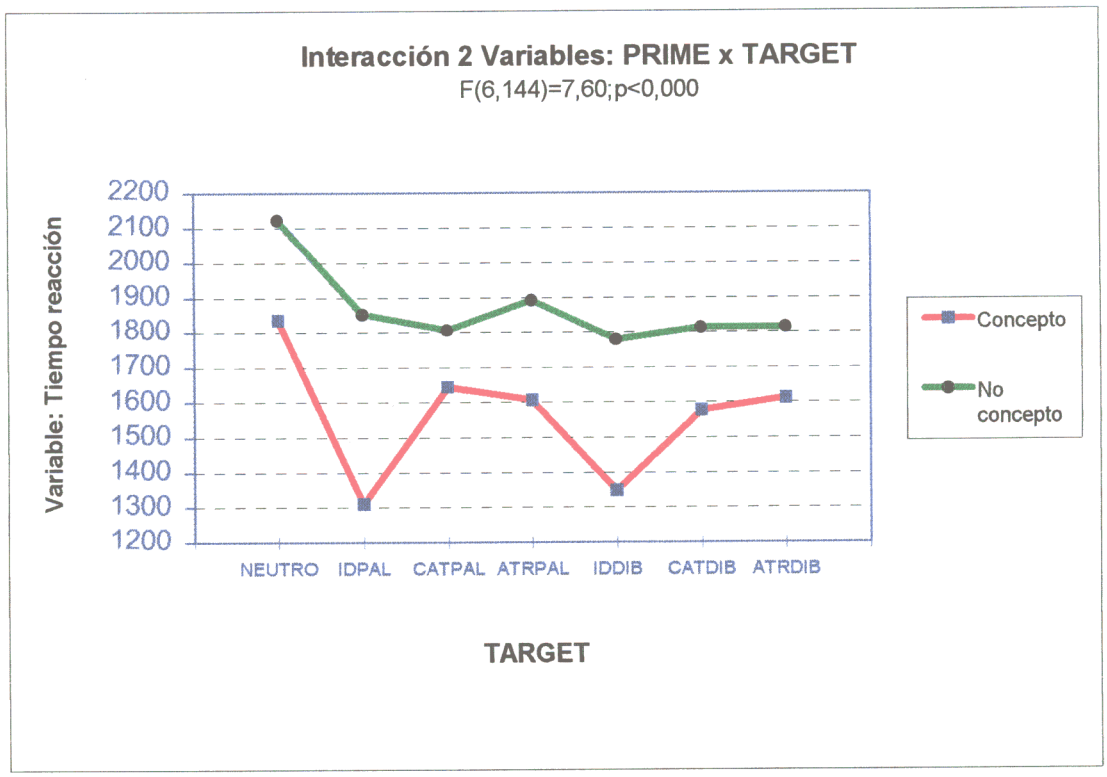


FIGURA 18. Efecto de interacción significativo de las variables PRIME y TARGET

4.6. RESULTADOS DE LA VARIABLE TARGET.

Esta variable tiene un efecto principal en la explicación de la varianza total observada ($F_{(1,24)}$=43,162; p<0,000) (véase figura 19). La manipulación de esta variable tiene influencia en los TR de los sujetos, de tal forma que la condición concepto (x=1562,12) presenta un valor medio de TR significativamente inferior a la condición no concepto (x=1868,49).

En los apartados anteriores hemos expuesto los efectos de interacción significativos de esta variable.

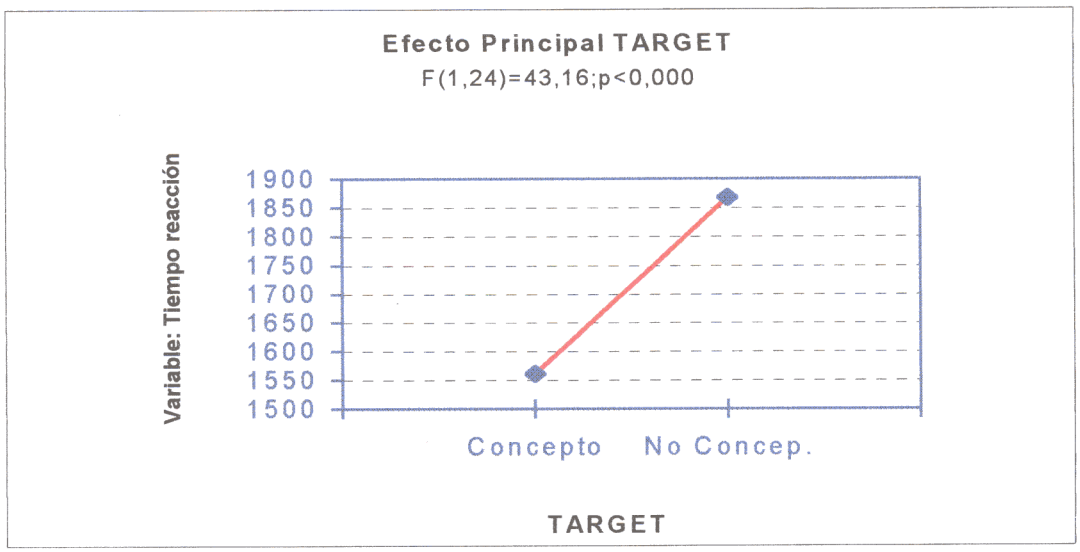


FIGURA 19. Valores medios de los tiempos de reacción de cada uno de los niveles de la variable TARGET.

4.7. ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE FACILITACIÓN.

Con la finalidad de estudiar con más detenimiento los efectos de facilitación de las distintas variables, llevamos a cabo un nuevo análisis de varianza factorial mixto en el que eliminamos la condición neutra. Para ello restamos los tiempos de reacción de los sujetos de los diferentes niveles con el tiempo de reacción de este nivel de la variable PRIME. En la tabla 41 se presentan los efectos principales y los efectos de interacción significativos que obtuvimos.

TABLA 41. Análisis de varianza factorial con medidas repetidas de las variables grupo, tarea, categoría, familiaridad, prime y target para el estudio de los efectos de facilitación de las tareas de *priming* semántico.

FUENTE DE *VARIACIÓN*	S.C.	G.L.	M.C.	F	p
GRUPO	52097092	24	4098609,75	12,711	**0,002**
TAREA	27572450	24	4061445,75	6,788	**0,02**
PRIME	2670205	120	288770,156	9,246	**0,000**
TAREA x PRIME	2305896	120	249761,469	9,232	**0,000**
PRIME x TARGET	2134643,75	120	242564,391	8,800	**0,000**

4.7.1. Resultados de la variable GRUPO.

En este análisis aparece un efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,24)}$=12,71; p<0,002)(véase figura 20). Los pacientes con DTA presentan un TR medio de facilitación significativamente inferior (x=-161,64) al que obtienen los sujetos del grupo control (x=-450,58).

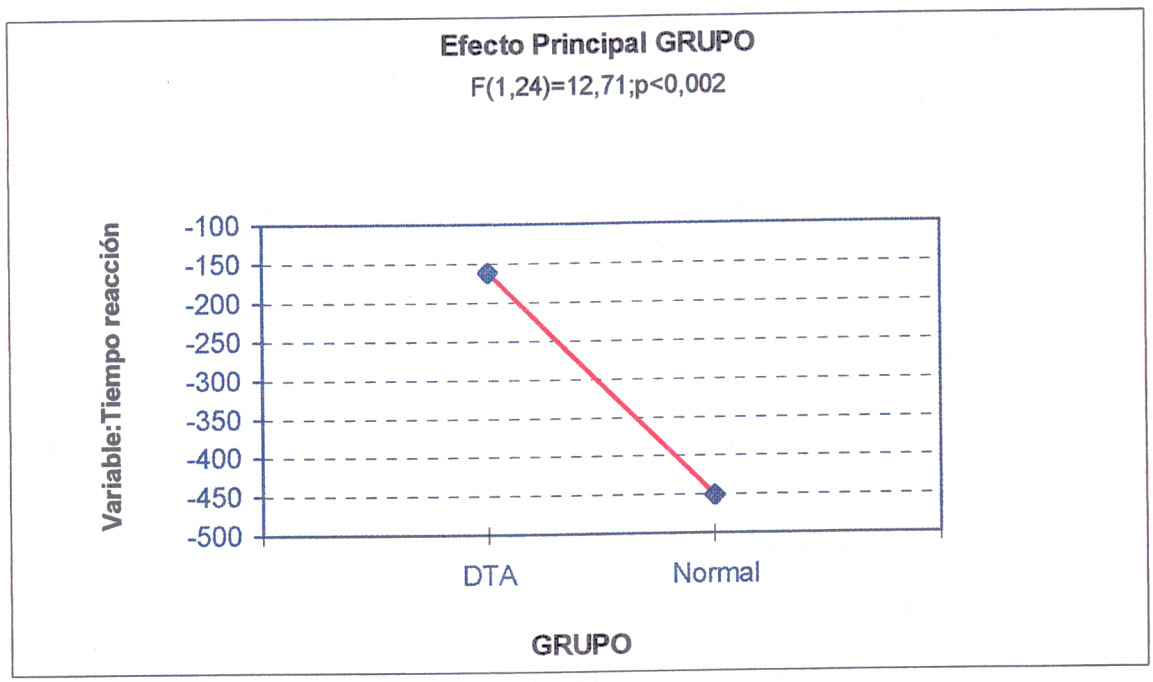


FIGURA 20. Valores medios de los tiempos de reacción de los dos grupos experimentales en el estudio de los efectos de facilitación.

4.7.2. Resultados de la variable TAREA.

El ANOVA realizado también muestra un efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,24)}$=6,789; p<0,02)(véase figura 21). Los TR medio de facilitación de la tarea de decisión de objetos (x=-411,21) son significativamente mayores a los de la tarea de decisión léxica (x=-201,01).

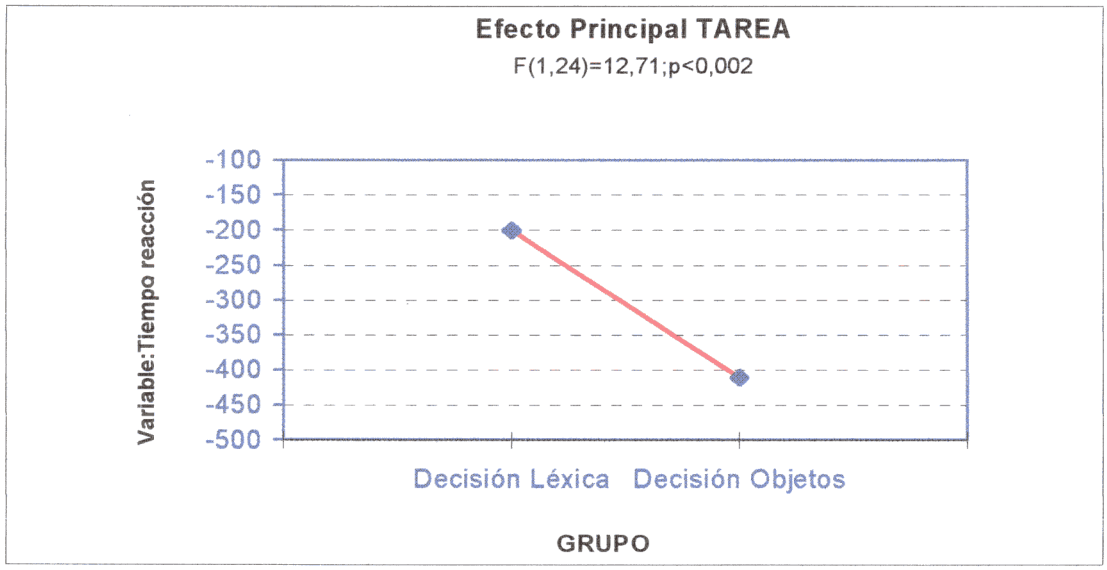


FIGURA 21. Valores medios de los tiempos de reacción en los niveles de la variable TAREA en el estudio de los efectos de facilitación.

Esta variable presenta un efecto de interacción significativo con la variable PRIME (véase figura 22). El análisis con la prueba Scheffe de comparación de medias a posteriori arroja unas diferencias significativas entre los siguientes niveles de las variables:

- El valor medio del TR de facilitación de la tarea de decisión léxica en la condición de identidad palabra (x=-340,01) con respecto a la condición de categoría dibujo (x=-100,82, p<0,03) y predicado dibujo (x=-86,48, p< 0,01);

- El valor medio del TR de facilitación de la decisión de objetos condición de identidad dibujo (x=-573,46) con respecto a todas las condiciones de la decisión léxica (x decisión léxica identidad palabra=-340,01, p<0,04; x decisión léxica categoría palabra=-250,93, p<0,000; x decisión léxica predicado palabra=-170,31, p<0,000; x decisión léxica identidad dibujo=-257,52, p<0,000; x decisión léxica categoría dibujo= -100,82, p<0,000; x decisión léxica predicado dibujo=-86,48, p<0,000); y con la tarea de decisión de objetos condición categoría palabra (x=-256,3, p<0,000) y con la condición predicado palabra (x=-289,29, p<0,002);

- El valor medio del TR de facilitación de la tarea de decisión de objetos condición de identidad palabra (x=-456,64) y el valor medio del TR de facilitación de la tarea de decisión léxica condición predicado palabra (x=-170,31, p<0,002), la condición de categoría dibujo (x=-100,82, p<0,000) y la condición predicado dibujo (x=-86,48, p<0,000);

- El valor medio del TR de facilitación de la tarea de decisión léxica condición categoría dibujo (x=-100,815) con la tarea de decisión de objetos condición categoría dibujo (x=-467,03, p<0,000) y la condición predicado dibujo (x=-424,47, p<0,000);

- El valor medio de la tarea de decisión léxica condición predicado dibujo (x=-86,48) con la tarea de decisión de objetos condición categoría dibujo (x=-467,03, p<0,000) y la condición predicado dibujo (x=-424,47, p<0,000).

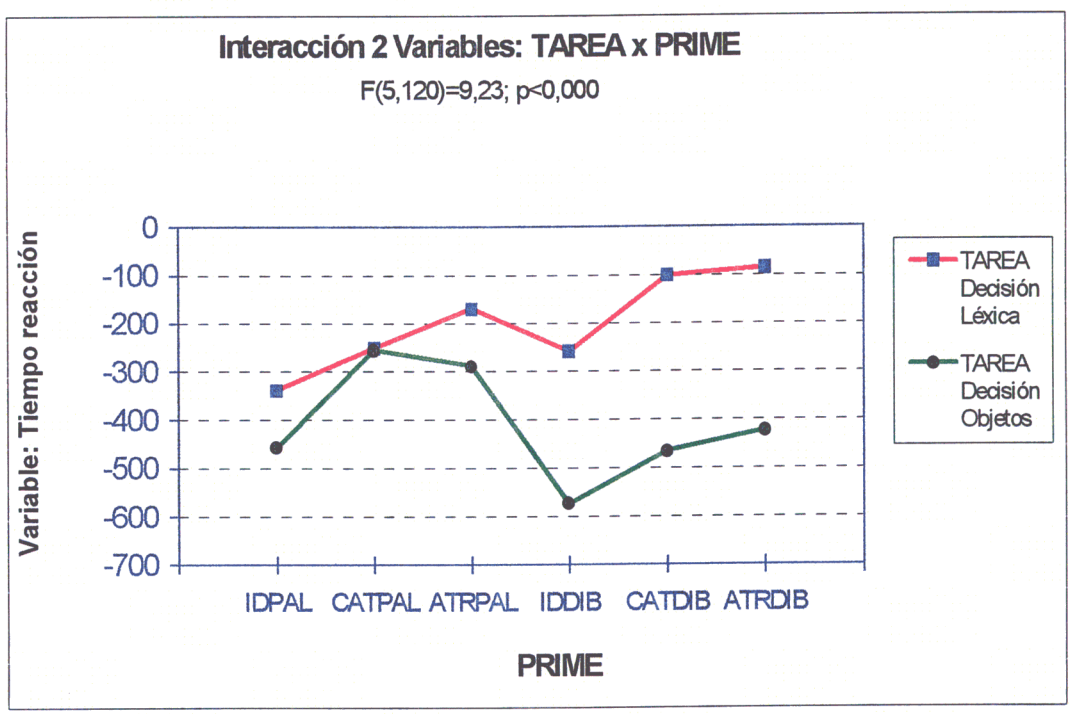


FIGURA 22. Efecto de interacción significativa de las variables TAREA y PRIME en el estudio de los efectos de facilitación.

4.7.3. Resultados de la variable PRIME.

En el análisis de varianza que llevamos a cabo aparece como resultado el efecto principal significativo de esta variable ($F_{(1,120)}$=9,25; p<0,000)(véase figura 23). La prueba de comparación de medias a posteriori (prueba Scheffe) señalan unas diferencias significativas (p<0,05) entre los siguientes niveles de esta variable:

- El TR de facilitación medio de la condición de identidad palabra (x=-398,32) con respecto a la condición categoría palabra (x=-253,62)(p<0,02), predicado palabra (x=-229,85)(p<0,002) y predicado dibujo (x=-255,472)(p<0,02);

- El TR de facilitación medio de la condición identidad dibujo (x=-415,49) con respecto a todas las demás condiciones salvo la de identidad palabra (x categoría palabra=-253,62, p<0,004; x predicado palabra=-229,85, p<0,000; x categoría dibujo=-283,92, p<0,03; x predicado dibujo=-255,47, p<0,004).

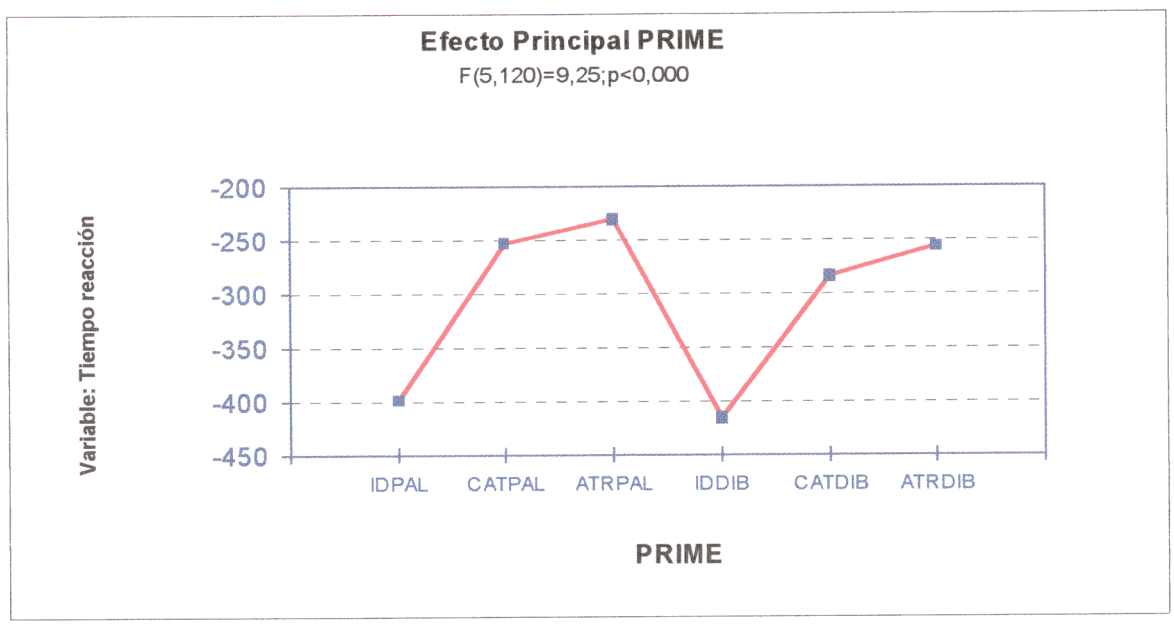


FIGURA 23. Valores medios de los tiempos de reacción en los niveles de la variable PRIME en el estudio de los efectos de facilitación.

La acción de esta variable está modulada por el efecto de interacción significativo que aparece con la variable TARGET (véase figura 24).

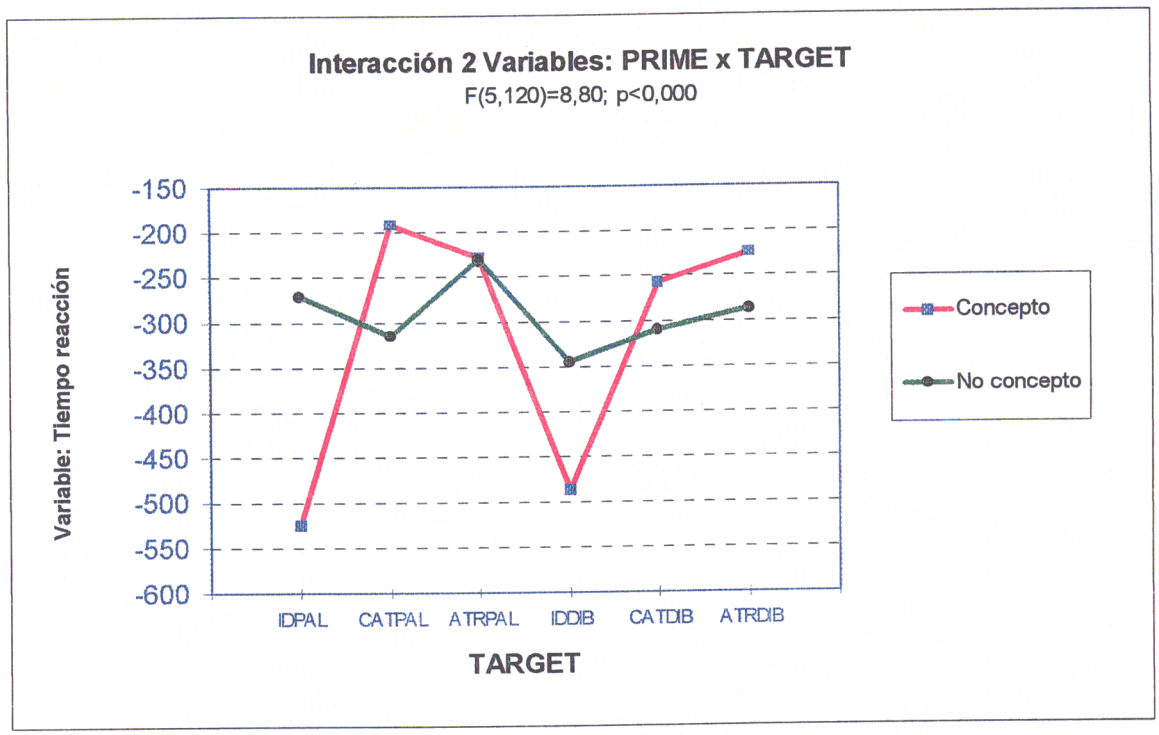


FIGURA 24. Efecto de interacción significativa de las variables PRIME y TARGET en el estudio de los efectos de facilitación.

Para conocer entre qué niveles de estas variables aparecía diferencias significativas efectuamos un análisis de comparación de medias a posteriori mediante la prueba de Scheffe. Obtuvimos las siguientes diferencias significativas ($p<0,05$):

- El valor medio del TR de facilitación de la condición de identidad palabra concepto ($x=-525,5$) y la condición identidad palabra no concepto ($x=-271,15$, $p<0,007$), la condición categoría palabra concepto ($x=-191,68$, $p<0,000$), la condición predicado palabra concepto ($x=-228,82$, $p<0,000$), la condición predicado palabra no concepto ($x=-230,88$, $p<0,000$), la condición categoría dibujo concepto ($x=-258,28$, $p<0,004$), la condición predicado dibujo concepto ($x=-224,87$, $p<0,000$) y la condición predicado dibujo no concepto ($x=-286,07$, $p<0,02$);

- El valor medio del TR de facilitación de la condición identidad dibujo concepto (x=-486,93) con la categoría palabra concepto (x=-315,55, p<0,000), predicado palabra concepto (x=-228,82, p<0,006), predicado palabra no concepto (x=-230,88, p<0,007), categoría dibujo concepto (x= -258,28, p<0,04) y predicado dibujo concepto (x=-224,87, p<0,005

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

1. *Discusión de los resultados de las pruebas neuropsicológicas.*
2. *Discusión de los resultados de la tarea semántica.*
3. *Discusión de los resultados de la tarea de producción de atributos.*
4. *Discusión de los resultados de las tareas de priming semántico.*
5. *Discusión general y conclusiones.*
6. *Conclusiones finales.*

Una vez que hemos presentado los resultados que obtuvimos en los análisis estadísticos de las pruebas neuropsicológicas que aplicamos a todos los sujetos que participaron en nuestro estudio para evaluar la memoria semántica, vamos a ocuparnos de su discusión e interpretación. Seguiremos el mismo orden con el que expusimos los resultados, es decir, comenzaremos con los tests y las tareas que valoran aspectos explícitos de esta función cognitiva (los tests neuropsicológicos, la encuesta semántica y la tarea de producción de atributos) para pasar a continuación a las tareas de facilitación que tratan rasgos más implícitos del sistema de memoria semántica. En los dos apartados siguientes pondremos en relación estos hallazgos con las hipótesis que nos planteamos al comienzo de la investigación y llegaremos finalmente a unas conclusiones generales.

1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS.

En este apartado nos centramos en la interpretación de los resultados que obtuvimos en las tareas de fluidez verbal, en el test de vocabulario de Boston y en los tests de vocabulario y semejanzas del WAIS.

1.1. TAREAS DE FLUIDEZ VERBAL.

Los resultados mostraron una diferencia significativa en la actuación de estas pruebas del grupo de pacientes con demencia de tipo Alzheimer respecto a la que mostró el grupo de sujetos control normales, obteniendo los primeros puntuaciones inferiores. En todas las categorías analizadas, tanto fonéticas (palabras que empezaran por F, A y S) como semánticas (ejemplares pertenecientes a las categorías animales, frutas, prendas de vestir y utensilios de cocina), los pacientes con DTA produjeron menos ejemplares que los sujetos del grupo control. Por lo tanto podemos pensar que ya en los momentos iniciales de la manifestación clínica de la enfermedad, estos pacientes tienen más dificultades para recuperar y producir los miembros de

estas categorías que las personas de su misma edad y nivel educativo que no presentan enfermedades neurológicas o psiquiátricas importantes.

Si comparamos los resultados de esta investigación con los que obtuvimos en el estudio que realizamos con sujetos hispanohablantes residentes en Estados Unidos (Taussig y Fernández Guinea, 1995) observamos que, mientras que entre los dos grupos control apenas hay diferencias en la media de ejemplares producidos en las categorías fonéticas (x hispanohablante= 10,3, x españoles= 10,56) y en la categoría de animales (x hispanohablantes= 15,8, x españoles= 14,46), sí hay diferencias de carácter cuantitativo en la actuación de los dos grupos de pacientes con DTA leve o leve-moderada en estas categorías (x fonéticas hispanohablantes= 3,6, x fonéticas españoles= 6,59; x animales hispanohablantes= 07,2, x animales españoles= 9,77). Si nos fijamos en las características clínicas y demográficas de estos dos grupos de pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve o leve-moderada, observamos que el grupo de pacientes hispanohablantes presentaban un índice de severidad ligeramente mayor que el grupo de pacientes españoles (x MMSE hispanohablantes= 18,5/30; x MEC españoles= 25,23/35). Podríamos pensar que el desarrollo de la enfermedad podría influir en la producción de un menor número de respuestas correctas, de esta manera, a medida que avanza la enfermedad la persona con demencia presentaría una disminución mayor en su capacidad de fluidez verbal. Sin embargo, hay otro aspecto que nos parece más importante y es la diferencia que existe entre los dos grupos en cuanto al nivel socioeducativo (x años de escolarización del grupo hispanohablantes=6,5; en el grupo de pacientes español 9 personas tenían estudios básicos o primarios, 1 persona había estudiado entre 9 y 12 años y 3 tenían estudios avanzados o superiores). Este dato es básico porque refleja la influencia del nivel socioeducativo en la realización de las pruebas verbales. La mayoría de los tests neuropsicológicos con los que contamos hoy en día proceden del mundo anglosajón y han sido traducidos directamente del inglés. Se suele cometer el error de aplicar estos tests a sujetos españoles que pertenecen a una cultura con un idioma distinto al inglés y analizar los resultados sin tener en cuenta que, las normas y las puntuaciones de corte se han obtenido según la población anglosajona para la que fueron construidos y validados estos tests (Taussig y Fernández Guinea, 1995). Por eso debemos ser prudentes a la hora de interpretar los resultados

de los sujetos en estos tests traducidos e impulsar los estudios encaminados al desarrollo de normas para la población española.

El análisis cualitativo de la realización de estas pruebas informaba que los pacientes con DTA del estudio que presentamos en esta Tesis Doctoral cometieron significativamente más errores (es decir, mencionaron ejemplares que no correspondían a la categoría por la que se les preguntaba) que los sujetos del grupo control. Sabemos que estos pacientes presentan alteraciones en sus capacidades de control atencional y de memoria, que les pudieran afectar al mantenimiento de los requerimientos de la tarea en la memoria de trabajo (Alberoni, Baddeley, Della Sala, Logie y Spinnler, 1992; Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie y Spinnler, 1991; Morris y Baddeley, 1988). Sin embargo, estos errores también podrían deberse a una dificultad para saber qué ejemplares forman parte de cada categoría y estarían relacionados con las hipótesis que defienden la ruptura, la desorganización o la alteración de la estructura de la red semántica de estos pacientes; volveremos sobre este punto más adelante.

Un hecho también a destacar es que estos pacientes con demencia de tipo Alzheimer produjeron más circunloquios y respuestas calificadas de anómicas que las personas mayores sanas con los que comparamos su actuación. Estas respuestas eran precisas y reflejaban un conocimiento de la palabra que quieren mencionar. parecía entonces que se había activado de forma apropiada la red del conocimiento semántico pero que no se podía acceder a la palabra objetivo correcta. Un fenómeno similar lo observamos también en la tarea de denominación por confrontación (el test de vocabulario de Boston) que comentaremos en el apartado siguiente.

Cuando comparamos la actuación de ambos grupos en las categorías fonéticas y semánticas, observamos una pequeña diferencia entre ambos, que señalaba que los pacientes con DTA realizaban peor la tarea de fluidez de categorías semánticas que la de categorías fonéticas, en relación con el grupo control. Esta disparidad no resultó ser lo suficiente importante como para poder establecer que los pacientes con DTA presentan una actuación significativamente peor en las categorías semánticas que en las categorías

fonéticas, pero sí reflejaba una tendencia en este sentido. Apoyaría así los resultados de trabajos previos como los de Hodges, Salmon y Butters, 1990; Martin y Fedio, 1983; Monsch, Bondi, Butters, Paulsen, Katzman y Thal, 1992; Rosser y Hodges, 1994; Taussig y Fernández Guinea, 1995; Weingartner, Kawas, Rawlings y Shapiro, 1983, etc., que interpretaron este patrón como un signo de la afectación del sistema de memoria semántica en los pacientes con DTA al inicio de la enfermedad.

Un último punto interesante que podemos mencionar a la vista de los resultados que obtuvimos, es la no diferencia significativa entre los dos grupos en el número de perseveraciones ni el número de respuestas supraordenadas. Este dato no nos resulta sorprendente si tenemos en cuenta que este tipo de manifestación de la alteración de la memoria semántica son más propias de personas con DTA con un grado de severidad mayor que el que tenía nuestra muestra de estudio (Huff, Corkin y Growdon, 1986).

1.2. TEST DE VOCABULARIO DE BOSTON.

Desde un punto de vista cuantitativo, el primer dato en que nos fijamos al observar los resultados de esta prueba, era la diferencia que había entre el grupo de pacientes con DTA y el grupo control en las puntuaciones finales y de la cantidad correcta total. Los pacientes con DTA obtuvieron resultados significativamente inferiores. Si comparamos las puntuaciones finales de los dos grupos con los datos tipificados provisionales que aparecen en la versión española de esta prueba (adaptación de García-Albea y Sánchez, 1986), observamos que la puntuación media del grupo de pacientes con DTA (x=46,69) se encontraba más de 3 desviaciones típicas por debajo de la media (x=55,82) y por tanto, por debajo también del límite inferior del rango establecido (49-59). No ocurría lo mismo con el grupo control cuya puntuación media (x=61,92) era superior a la de este grupo normativo.

Uno de los componentes de la puntuación final que obtuvieron los participantes era el número de respuestas espontáneas correctas. El análisis estadístico también arrojó como dato la diferencia significativa en esta medida

entre los dos grupos de sujetos, siendo sensiblemente inferior la puntuación media del grupo con demencia. Si a estas observaciones añadimos el hecho de que, al igual que ocurría en las tareas de fluidez verbal, estos pacientes respondían con más circunloquios o con gestos que mostraban la finalidad o la forma del concepto, parece claro que a los pacientes con DTA de nuestro estudio les resultaba más difícil denominar dibujos que representaban a objetos comunes que a las personas del grupo control. Esta dificultad para encontrar palabras es uno de los rasgos más característicos de las alteraciones de las capacidades de lenguaje y de comunicación que se muestran en las primeras etapas de la demencia de tipo Alzheimer (Bayles y Kaszniak, 1987; Bayles, Tomoeda, Kaszniak y Trosset, 1991; Montanes, Goldblum y Boller, 1995; Nicholas, Barth, Obler, Au y Albert, 1997).

Para caracterizar estos déficit resultan más valiosos los análisis cualitativos de las respuestas de los sujetos. En el grupo con DTA cabe destacar, además de las respuestas anómicas, su tendencia a contestar con el nombre de otro ejemplar de la misma categoría a la que pertenecía el concepto que tenía que denominar. Estos errores semánticos son característicos de estos pacientes y los distinguen bien de las personas mayores sanas, quienes presentan una menor probabilidad de producir este tipo de respuestas (Bowles, Obler y Albert, 1987; Goldstein, Green, Presley y Green, 1992). Este hallazgo apoyaría otras investigaciones que han mostrado los problemas de esta población para distinguir entre elementos de la misma categoria (Abeysinghe, Bayles y Trosset, 1990; Martin y Fedio, 1983; Nebes, 1989) y las interpretaciones que defienden como posible causa de los déficit de memoria semántica la alteración de la información almacenada o la degradación de las representaciones semánticas de los conceptos (Martin, 1992).

Una de las características del test de vocabulario de Boston es que permite saber si los sujetos que fallan a la hora de denominar un dibujo, consiguen o no beneficiarse de las pistas que el evaluador le ofrece. Si nos fijamos en el número de claves semánticas y fonéticas que se les daba a los dos grupos y el beneficio que obtuvieron de ellas, podemos ver que los pacientes con DTA recibieron un mayor número de ayudas fonéticas y semánticas, sin embargo, es el grupo control el que parece favorecerse más

de ellas, sobre todo de las claves semánticas, ya que a pesar de que el grupo con demencia recibió un mayor número de claves, el número de respuestas que dan correctamente después de ellas es el mismo en los dos grupos (una media de 1,08) y casi iguala al número medio de claves semánticas que recibieron las personas mayores sanas.

Centrándonos en el grupo con DTA, observamos que el número de claves fonéticas que el evaluador les ofreció era superior al de claves semánticas. La capacidad de beneficiarse de una clave fonética se interpreta normalmente como una señal de que el sujeto tiene la etiqueta léxica para el elemento "en la punta de la lengua" y que la pista le ha proporcionado suficiente información como para permitirle acceder a la etiqueta léxica completa. En estos casos se supone que el individuo no tiene problemas para acceder a la información semántica. De hecho este suele ser el patrón de actuación de las personas mayores en los tests de denominación. Sin embargo, los estudios que se han llevado a cabo comparando la actuación de los pacientes con DTA y las personas mayores en este test, han mostrado que cuando se les da una pista fonética, los pacientes con DTA producen con mucha más probabilidad que las personas mayores sanas, palabras relacionadas fonológica pero no semánticamente; es decir, podrían emplear las pistas para acceder a la forma fonológica de la palabra, pero no siempre son precisos en la monitorización de su salida para asegurarse de que la palabra que supera el umbral es la adecuada como nombre para el elemento dibujado (Obler y Albert, 1984). Ésta podría ser la explicación para el resultado que muestran los pacientes de nuestro estudio, ya que no parecían beneficiarse de las claves fonéticas ni de las claves semánticas. Se ha encontrado además una relación entre la capacidad para beneficiarse de las pistas fonémicas y la severidad de la demencia (Neils, Brennan, Cole, Boller y Gerdeman, 1988), de tal forma que a medida que progresa la enfermedad, los pacientes se pueden beneficiar menos de este tipo de claves. Este hallazgo no es compatible con la propuesta que han hecho diversos autores de interpretar las dificultades de denominación y de encontrar palabras que tienen los pacientes con DTA como un problema de recuperación léxica (Rissenberg y Glazer, 1987), sino que apuntaría a una interpretación en términos de afectación del sistema semántico (Gainotti, 1993).

Otro dato que confirma que los pacientes con DTA tenían más dificultades para realizar esta tarea que las personas mayores lo obtenemos cuando nos fijamos en el primer elemento en el que fallan ambos grupos. Si tenemos en cuenta que en la versión española las 60 figuras están ordenadas desde la más fácil a la más difícil, el hecho de que los pacientes con DTA tuvieran dificultades en elementos anteriores, señalaría que la afectación de la memoria semántica puede estar relacionada con la frecuencia de uso o la familiaridad de los conceptos. Retomaremos esta idea más adelante.

1.3. TEST DE VOCABULARIO DEL WAIS.

Como ya hemos mencionado en otro capítulo de esta Tesis Doctoral, muchos científicos consideran que el déficit fundamental en el deterioro semántico que se encuentra en los pacientes con DTA es la pérdida del significado de los conceptos (Nebes, 1989). Es por ello por lo que los investigadores han empleado tests de vocabulario en los que se pide a los sujetos que nos definan una serie de términos. En estas pruebas se valora la capacidad de los sujetos para producir explicaciones precisas, completas y elaboradas.

En la valoración cuantitativa del test de vocabulario del WAIS, encontramos que el grupo de pacientes con DTA obtiene puntuaciones medias significativamente inferiores a las del grupo control, tanto en el número de respuestas correctas como en relación con la puntuación típica final. Por tanto, en las estadios leves de la enfermedad, estos pacientes muestran un peor rendimiento en comparación con sujetos de su misma edad y nivel socioeducativo que no padecen lesiones cerebrales relevantes. La puntuación típica media que obtienen (x=9,46) hace sospechar de un déficit leve. También estudios con pacientes de habla inglesa señalan que pacientes con deterioros leves pueden hacer bastante bien estas pruebas de vocabulario, sobre todo si se comparan con tareas que valoran otras áreas cognitivas o con pruebas que valoran diferentes aspectos de la memoria semántica (Flicker, Ferris y Reisberg, 1991; Martin y Fedio, 1983; Nebes, 1989).

Desde una perspectiva más cualitativa podríamos decir que esta peor realización de la prueba se debía a que estos pacientes producían respuestas más imprecisas y menos elaboradas: tenían significativamente más respuestas calificadas con 0 y menos respuestas con la valoración 2 que los sujetos control. Parece, por tanto, que las personas con DTA muestran una reducción de su capacidad para encontrar y para recuperar de su almacén semántico aquella información que es más definitoria y específica de los conceptos. Estos datos apoyarían las propuestas que defienden como síntoma característico de la alteración de la memoria semántica de estos pacientes, la pérdida de conocimiento o la debilidad de las fuerzas de conexión entre los nodos de la red semántica.

En un trabajo reciente, Hodges, Patterson, Graham y Dawson (1996), realizaron un estudio comparando la capacidad de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer para denominar objetos y para producir definiciones precisas de los mismos. Los resultados que obtuvieron son similares a los que hemos presentado en esta Tesis Doctoral. Concluyeron que ya en las primeras etapas de la enfermedad los pacientes tienen dificultades para generar información semántica de tests de definiciones verbales. Además encontraron una relación significativa entre la habilidad para denominar un dibujo de un objeto y la calidad de la información que proporcionaban cuando se les pedía que lo definieran. Estos autores estudiaron la competencia de estos pacientes para mencionar los aspectos esenciales o el núcleo de los conceptos, es decir, aquellos que permitirían a cualquier persona identificar el concepto a partir de la definición. Encontraron que estos pacientes mostraban una actuación significativamente peor que la de los sujetos control normales. Si trasladamos estos resultados a los que hemos presentado en esta Tesis Doctoral, deberíamos fijarnos en cómo los pacientes con DTA mostraban un número significativamente menor de respuestas calificadas como elaboradas y precisas (puntuación 2) en comparación con las personas del grupo control en el test de vocabulario del WAIS.

Los autores de este trabajo también encontraron un déficit en la fluidez verbal, especialmente en la fluidez de categorías semánticas. Esta reducción de la fluidez categorial se podría atribuir, al menos parcialmente, a un déficit

en las capacidades ejecutivas (iniciación, formación de estrategias, verificación, etc.) que son esenciales para la realización con éxito de esta tareas. Sin embargo, estas funciones son necesarias tanto para la fluidez de categorías fonéticas como de categorías semánticas y por tanto, no se podría explicar que los pacientes con DTA muestren un mayor deterioro significativo en la fluidez de categorías semánticas. Además, se ha demostrado recientemente que muchos pacientes con DTA leve realizan normalmente tests de tareas dobles (por ejemplo, la escucha dicótica) que demandan la capacidad ejecutiva frontal (Greene, Hodges y Baddeley, 1995). Por ello, se puede deducir que las definiciones verbales pobres que producen estos pacientes no parecen que reflejen una alteración en la capacidad para activar las estrategias de búsqueda y recuperación necesarias, sino que más bien se puede interpretar como una medida sensible al deterioro de la memoria semántica.

1.4. TEST DE SEMEJANZAS DEL WAIS.

Mediante este test se pretende estudiar la facultad de los individuos para encontrar la relación que existe entre dos conceptos. Si el individuo se centra en los aspectos físicos o concretos recibe una puntuación de 1, pero se valora de forma positiva el que sea capaz de razonar a un nivel más abstracto e identifique una categoría que englobe a los dos conceptos (en este caso la puntuación será de 2). Esta prueba valora otras funciones cognitivas distintas al lenguaje o a la memoria semántica, de hecho la hemos presentado en el capítulo 2 como un test adecuado para evaluar el pensamiento y el razonamiento. Pero es interesante su administración a pacientes con DTA en etapas iniciales para analizar su habilidad de aplicación de la estructura jerárquica del conocimiento semántico.

Al analizar esta prueba observamos una vez más, que los pacientes con DTA realizaron significativamente peor esta tarea que los sujetos del grupo control. La puntuación típica media final del grupo de pacientes con DTA era significativamente inferior y por lo tanto menor a la esperada, en comparación con un grupo con el mismo nivel educativo. Estos datos están en consonancia con los obtenidos por otros autores (por ejemplo, Martin y Fedio, 1983), que

además señalan que las dificultades que muestran los pacientes con DTA en las etapas iniciales para realizar esta tarea son menores que para realizar, por ejemplo, tests que valoran la memoria episódica.

De forma similar a lo que ocurriría en el test de vocabulario de la misma batería, estos pacientes conseguían significativamente más respuestas incorrectas o muy generales (puntuación 0) y menos contestaciones elaboradas a un nivel más abstracto (puntuación 2). Estos datos reflejarían una dificultad para relacionar los elementos de forma abstracta y llegar a la categoría o a la relación semántica que les une. Es decir, podría pensarse que hubiera alguna afectación de las conexiones de la red semántica que dificultara al paciente con DTA llegar a un punto de interconexión categorial común de los conceptos.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA ENCUESTA SEMÁNTICA.

Lo primero que debemos resaltar, a la vista de los resultados, es que la encuesta semántica que elaboramos es una prueba que resulta fácil para las personas mayores sanas, prácticamente todos los sujetos del grupo control completaron todas las preguntas de forma perfecta ("*efecto techo*"). Sin embargo, no podemos decir lo mismo de los pacientes con DTA leve o leve-moderada. Este grupo de pacientes mostró más dificultades para responder a las preguntas sobre características específicas de los términos. Este hallazgo es importante porque podríamos considerar que esta prueba es eficaz para diferenciar estos dos grupos de personas, es decir, podríamos distinguir a las personas mayores sanas de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer en fases iniciales basándonos en su conocimiento sobre los predicados semánticos de los conceptos.

Warrington (1975) empleó por primera vez esta técnica de preguntas de prueba ("*probe questions*"), que nosotros hemos denominado encuesta semántica, para lograr un conocimiento más detallado del alcance de la

pérdida de conocimiento semántico que presentaban los pacientes con demencia progresiva que estaba valorando. Desde entonces se ha empleado con frecuencia en los estudios de casos, especialmente en aquellos que mostraban un deterioro específico de categoría, como por ejemplo los pacientes con encefalitis herpética que describimos en el capítulo 3. En las investigaciones con pacientes con demencia de tipo Alzheimer que han utilizado esta técnica de valoración, se ha encontrado que pueden retener la información semántica general de un concepto, como la categoría supraordenada a la que pertenece, sin embargo estos pacientes muestran una pérdida progresiva del conocimiento sobre los atributos semánticos específicos que constituyen el significado del concepto (es decir, sus rasgos físicos y sus funciones) (Chertkow, Bub y Caplan, 1992; Martin y Fedio, 1983; Nebes, 1989).

Cuando elaboramos y aplicamos esta encuesta semántica a los sujetos del grupo con DTA en estadios iniciales nos preocupaba saber cuáles de esos predicados semánticos se veían afectados en primer lugar y si la modalidad con que se presentaba el concepto podía influir en su actuación.

Al analizar con más detalle la actuación de estos pacientes observamos, en primer término, que aunque la variable *MODALIDAD DE PRESENTACIÓN* no influye de forma general en la realización de la tarea (es decir, no hay una diferencia significativa en el número de respuestas correctas que producen los sujetos ante la presentación de los conceptos en la modalidad de palabra o en la de dibujo), sí tiene efectos de interacción significativos de primer orden con las otras variables de estudio, de esta forma los dos niveles de esta variable van a relacionarse con los niveles de las otras variables y la actuación de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer (el número de respuestas correctas) está mediada por los siguientes efectos:

* La modalidad palabra influye de manera positiva en los conceptos de categorías biológicas. Por su parte, la modalidad dibujo beneficia a los conceptos de categorías no biológicas.

* La modalidad de presentación palabra muestra una tendencia positiva (aunque no significativa) en relación con los predicados funcionales y enciclopédicos. Por el contrario, la modalidad dibujo favorece de forma sensible a los predicados perceptivos.
* La modalidad palabra favorece de forma significativa a los conceptos de familiaridad baja.

Si atendemos a los efectos de interacción significativos de segundo orden encontramos que:

* La modalidad palabra ayuda a los predicados funcionales de conceptos de categorías biológicas.
* La modalidad dibujo favorece a los predicados perceptivos de conceptos de categorías no biológicas.
* La modalidad dibujo favorece más a los predicados funcionales de las categorías no biológicas que a las categorías biológicas.
* La modalidad dibujo influye más positivamente en los predicados enciclopédicos de categorías no biológicas que de categorías biológicas.
* La modalidad palabra favorece más a predicados perceptivos de familiaridad alta que de familiaridad baja.
* La modalidad dibujo favorece más a los predicados funcionales y enciclopédicos de familiaridad alta que de familiaridad baja.

En relación con la variable *CATEGORÍA* encontramos un efecto principal significativo, podríamos señalar de forma general que los pacientes con demencia de tipo Alzheimer contestan correctamente a más preguntas relacionadas con conceptos de categorías no biológicas (prendas de vestir y utensilios de cocina) que sobre conceptos de categorías biológicas (animales y frutas). Sin embargo, tenemos que tener en cuenta el efecto de interacción significativo que presenta con las variables MODALIDAD DE PRESENTACIÓN que acabamos de comentar, el TIPO DE PREDICADO SEMÁNTICO y la FAMILIARIDAD de los conceptos. Por tanto el éxito de los pacientes con DTA en la realización de esta prueba está en función de los siguientes efectos:

* En las categorías biológicas, los sujetos responden más acertadamente a los predicados perceptivos que a los funcionales y a los enciclopédicos. Pero cuando las preguntas se refieren a conceptos de categorías no biológicas, son los predicados funcionales los que se ven favorecidos.
* Los sujetos responden a más preguntas sobre predicados funcionales cuando pertenecen a conceptos de categorías no biológicas que de categorías biológicas.
* Los pacientes responden a menos preguntas sobre predicados enciclopédicos tanto en las categorías biológicas como no biológicas.
* En las categorías no biológicas no hay diferencias significativas en el número medio de respuestas correctas a conceptos de alta y baja familiaridad. Sin embargo, en las categorías biológicas, se responden a más preguntas de conceptos de familiaridad alta que de baja.
* Dentro de los conceptos de familiaridad baja se dan más respuestas correctas a los conceptos de categorías no biológicas que a los de categorías biológicas.

La variable *PREDICADO SEMÁNTICO* también presenta un efecto *principal significativo, de tal modo que los pacientes con* DTA *responden de* forma acertada a mayor número de preguntas sobre predicados perceptivos y a un menor número sobre predicados enciclopédicos. De nuevo tenemos que *señalar los efectos de interacción significativos de esta variable con* las variables arriba comentadas, y con la variable FAMILIARIDAD. De este modo los niveles de estas variable se relacionan y la actuación de los pacientes con DTA va a estar influida por los siguientes efectos:

* En general, responden de forma correcta a una mayor número de preguntas sobre rasgos característicos cuando se refieren a conceptos de familiaridad alta que cuando son menos familiares; estas diferencias son significativas en el caso de los predicados perceptivos y enciclopédicos.

* En relación con los conceptos de baja familiaridad, los individuos responden de forma acertada a significativamente menos preguntas relacionadas con rasgos enciclopédicos que sobre características perceptivas o funcionales.

Como hemos estado comentando, la variable *FAMILIARIDAD* influye decisivamente en la actuación de los pacientes con DTA en esta prueba. En cualquier caso, estos individuos responden más acertadamente a preguntas semánticas de conceptos de alta familiaridad que de baja familiaridad. No obstante, este efecto está mediatizado por los efectos de interacción significativos que presenta con las demás variables estudiadas.

2.1. CONCLUSIÓN.

Las personas mayores sanas sin enfermedades neurológicas o psiquiátricas importantes realizan bien esta prueba que valora el conocimiento sobre los predicados específicos de los conceptos. Es una tarea que les resulta fácil y no cometen errores. Si hacemos una comparación con el modo de resolver la tarea las personas de nuestro grupo experimental, observamos que las personas con demencia de tipo Alzheimer contestaron correctamente a un número significativamente menor de preguntas, pero con una proporción alta de aciertos (un 85 por 100), por lo que en estas etapas iniciales sí tienen un conocimiento global preservado de las características semánticas de los conceptos comunes (Flicker, Ferris, Crook y Bartus, 1987; Huff, Corkin y Growdon, 1986; Nebes y Brady, 1988), pero tienen dificultades para contestar a preguntas SI/NO sobre los atributos específicos del objeto (por ejemplo, Chertkow y Bub, 1990; Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989; Martin, 1987).

Nos planteamos entonces intentar responder el interrogante que había surgido sobre qué tipo de información podría verse afectada inicialmente. El primer paso a dar era analizar qué aspectos habrían podido resultar más difíciles y en qué condiciones había una media de respuestas inferior. Nos encontramos con tres datos generales importantes:

- La media de respuestas correctas sobre conceptos de categorías biológicas era significativamente inferior al número medio de contestaciones sobre conceptos de categorías no biológicas.

- Los pacientes con DTA respondían significativamente peor a las preguntas relacionadas con aspectos enciclopédicos de los conceptos que aquellas que trataban de rasgos perceptivos o funcionales.

- Los conceptos de baja familiaridad mostraban una media de aciertos significativamente menor que los conceptos de familiaridad alta.

Si tenemos en cuenta estos hallazgos podemos pensar en una posible alteración de las conexiones de la red semántica o de las representaciones semánticas que afecta de modo especial a las relaciones existentes entre los conceptos y los predicados semánticos menos importantes o con una menor frecuencia de uso, los cuales requieren mayor esfuerzo cognitivo en las estrategias de recuperación. Esta explicación estaría relacionada con la teoría sobre el deterioro de la memoria semántica "abajo-arriba" que propusiera Warrington en 1975. Según esta hipótesis, el conocimiento de los atributos específicos de un objeto se pierden, o se vuelven inaccesibles, antes que el conocimiento categorial o más general. Debido a que el conocimiento de los atributos de un objeto capacita a los individuos a percibir y distinguir el objeto de otros dentro de la misma categoría, la pérdida de este conocimiento puede afectar a otras muchas tareas, como la denominación (Kirshner, Webb y Kelly, 1984), la codificación (Wilson, Bacon, Fox y Kaszniak, 1983) o la comprensión (Bayles y Kaszniak, 1987), como en este caso.

También podríamos hacer referencia a la hipótesis que plantea Martin (1987) sobre el hecho de que la pérdida de atributos específicos puede originar la existencia de unas representaciones semánticas sobregeneralizadas y poco especificadas en el sistema semántico de los pacientes con DTA. Desde esta perspectiva, los pacientes con DTA no son capaces de distinguir entre elementos que están estrechamente relacionados en la memoria semántica (como petirrojo y pinzón), porque su conocimiento de

los atributos detallados (como el tamaño respectivo o el color de los pájaros) ya no existe. Por eso, la activación de una representación en la memoria semántica de un paciente con DTA sirve para activar con el mismo grado todas las otras representaciones con las que se ha generalizado.

Este patrón de deterioro de las categorías biológicas con respecto a las categorías no biológicas es un dato que se ha comprobado repetidamente en estudios con pacientes con DTA que han utilizado diferentes pruebas como la categorización, la producción de asociados, etc. (Basso, Capitani y Laiacona, 1988; Chertkow, Bub y Caplan, 1992; Gainotti, Di Betta y Silveri, 1996; Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler y Seidenberg, 1997; McCarthy y Warrington, 1988; Silveri, Daniele, Giustolisi y Gainotti, 1991; Warrington, 1975). Sin embargo, los aspectos más interesantes que encontramos en los resultados de esta investigación son los efectos de interacción significativos que aparecen en relación con las condiciones de las variables PREDICADO y FAMILIARIDAD.

Con respecto a la primera, hemos visto que cuando tratamos de categorías biológicas destacan los predicados perceptivos y en cambio son los predicados funcionales los que cobran mayor importancia en las categorías no biológicas. Estos hallazgos están en relación con la propuesta que hicieron Warrington y McCarthy (1983, 1987) de distinguir estos dos tipos de categorías en función de la relevancia saliente de los atributos funcionales y físicos; de esta forma los atributos perceptivos o físicos tienen más importancia para distinguir ejemplares dentro de las categorías biológicas y los atributos o predicados funcionales son más relevantes para las categorías no biológicas. En cualquiera de los dos casos, siempre les resulta más difícil contestar sobre aspectos más abstractos (predicados enciclopédicos). También sustentan los principios de los modelos conexionistas de Farah y McClelland (1991) y de Gonnerman, Devlin, Andersen, Kempler y Seidenberg (1998), que explican el tema de la especificidad de categoría basándose en esta idea de que las cosas biológicas y los objetos artificiales varían en la medida en que están representados en términos de sus predicados visuales y funcionales.

En relación con la variable FAMILIARIDAD, se ha observado en otras investigaciones, la aparición previa de un déficit de los conceptos poco familiares con respecto a la afectación de los conceptos de familiaridad alta (Gainotti, Di Betta y Silveri, 1996). Estos autores, por ejemplo, encontraron que tanto la actuación de los pacientes con DTA como los sujetos control estaba claramente influida por el valor de familiaridad: a mayor familiaridad mayor precisión de respuesta tanto en tareas de denominación por confrontación, como de comprensión de palabras y de generación de asociados; no obstante, los pacientes con DTA parecían más sensibles que los sujetos control al efecto de familiaridad. En el efecto significativo de interacción de las dos variables (CATEGORÍA y FAMILIARIDAD) observamos un fenómenos parecido en nuestro estudio. A los pacientes con DTA de nuestro grupo experimental les resultaba más fácil contestar a preguntas sobre conceptos de categorías no biológicas de familiaridad alta, mientras que los sujetos del grupo control no mostraron esta tendencia de forma significativa.

Antes de finalizar este apartado no debemos olvidar comentar los resultados que hemos obtenido en cuanto a la variable MODALIDAD DE PRESENTACIÓN. Al proponer las condiciones de esta variable estábamos interesados en conocer el peso que podría tener el que al hacerles las preguntas de la encuesta semántica la persona tuviera delante una tarjeta con el nombre o con una representación gráfica del concepto. En principio no parece que haya un efecto de carácter general sobre el beneficio o perjuicio que pudieran tener las palabras o las imágenes. Pero si atendemos a las interacciones que se dan con otras variables llegamos a apreciar su influencia. Por ejemplo, si nos centramos en la interacción con los niveles de la variable tipo de PREDICADO SEMÁNTICO, advertimos que el dibujo favorece las respuestas que tratan sobre rasgos perceptivos de los conceptos, se podría pensar que la imagen favorece la activación de los predicados perceptivos almacenados en el sistema o en la red semántica. También los dibujos parecen beneficiar a los conceptos de categorías no biológicas. No obstante, tenemos que tener en cuenta que las condiciones de estas variables interaccionan entre sí, de tal modo que vemos que la modalidad dibujo favorece las respuestas sobre predicados funcionales de categorías no biológicas. Este hallazgo apoyaría también lo que hemos comentado antes

sobre la distinta importancia que tienen los rasgos perceptivos y funcionales en la distinción y manejo de conceptos de categorías biológicas y no biológicas.

3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA TAREA DE PRODUCCIÓN DE PREDICADOS SEMÁNTICOS.

En los resultados de esta prueba observamos que los pacientes con demencia de tipo Alzheimer producían menos predicados semánticos de los conceptos que las personas mayores que formaban parte del grupo control. De forma similar a lo que ocurría en las pruebas de fluidez verbal de categorías, estos pacientes presentaron más dificultades para recuperar información procedente del almacén de memoria semántica.

La finalidad de administrar esta prueba a los pacientes con DTA era conocer qué tipo de información podían recuperar de las representaciones semánticas que tienen de los conceptos. Se han aplicado tareas parecidas (como la producción de asociados semánticos o el organizar por orden de importancia los atributos de los conceptos) que han mostrado que los pacientes con DTA presentan un déficit en la producción de asociados semánticos y un deterioro en la organización de los predicados de la red semántica (Abeysinghe, Bayles y Trosset, 1990; Chan, Butters, Paulsen, Salmon, Swenson y Maloney, 1993; Chan, Butters, Salmon y McGuire, 1993a; Grober, Buschke, Kawas y Fuld, 1985).

En nuestro estudio queríamos analizar si las variables que habíamos manipulado afectaban de igual forma o no a los dos grupos de participantes. En este sentido estábamos interesados en investigar si la modalidad de presentación del estímulo que incitaba la respuesta, o el tipo de categoría, o la familiaridad de los conceptos ejercían alguna influencia en el número de predicados semánticos correctos que emitían tanto los pacientes con demencia de tipo Alzheimer como las personas mayores sin enfermedades neurológicas o psiquiátricas importantes.

Para analizar qué condiciones experimentales afectan de forma diferente a la realización de esta prueba por parte de los pacientes con DTA y de los sujetos del grupo control, vamos a fijarnos principalmente en los efectos de interacción significativos que presenta la variable GRUPO con las demás variables independientes intrasujeto.

Variable MODALIDAD DE PRESENTACIÓN

Como comentamos en el capítulo anterior, no se observa un efecto de interacción significativo de primer orden entre la variable GRUPO y la variable MODALIDAD DE PRESENTACIÓN. En los análisis de comparación de medias se encontró que el grupo de pacientes con DTA se beneficiaba de la modalidad palabra, mientras que el grupo control no mostraba diferencias significativas a este respecto. Sin embargo estas variables presentan un efecto de interacción significativo de segundo orden con las variables CATEGORÍA y PREDICADO. El número de predicados semánticos correctos que emitían los dos grupos de sujetos estaba mediado por la interacción de los niveles de estas variables, y así:

* El grupo experimental producía más predicados con la modalidad palabra de conceptos de categorías no biológicas que de categorías biológicas. Por su parte, el grupo control producía más predicados con la modalidad dibujo de conceptos de categorías biológicas en comparación con los conceptos de categorías no biológicas.

* En relación con las categorías no biológicas los dos grupos emitían más predicados cuando el estímulo que se le presentaba era una palabra en comparación con el dibujo.

* El grupo de pacientes con DTA en la modalidad dibujo presentaba un número significativamente mayor de predicados perceptivos y funcionales con respecto a los predicados enciclopédicos. En la

modalidad palabra producían un número medio significativo mayor de predicados funcionales que predicados enciclopédicos.

Variable *CATEGORÍA.*

Los análisis estadísticos mostraron un efecto de interacción significativo entre ambas variables, por lo que la relación entre los niveles de ambas variables influyen en el número de predicados emitidos. Mientras que el grupo con DTA produjo más predicados en relación con conceptos de categorías no biológicas, el grupo control mostró la tendencia opuesta y emitió significativamente más predicados de conceptos de categorías biológicas. No obstante, hay que prestar atención al efecto de interacción con la variable PREDICADO. De este modo, los dos grupos en las categorías no biológicas nombraban significativamente más predicados perceptivos que enciclopédicos; en el grupo con DTA se observó también un número medio significativamente mayor de predicados funcionales que de enciclopédicos.

Variable *PREDICADO.*

Estas dos variables presentan un efecto de interacción significativo. Al analizar los resultados de las pruebas de comparación de medias a posteriori observamos que el grupo de pacientes con DTA producían significativamente más predicados perceptivos que enciclopédicos, mientras que en el grupo control no se observaba una actuación diferente en función del tipo de predicado semántico.

Variable *FAMILIARIDAD.*

También los análisis estadísticos arrojan un efecto de interacción significativo entre las variables GRUPO y FAMILIARIDAD. Si nos fijamos en los datos que ofrecen las comparaciones de medias a posteriori nos damos cuenta que los niveles de esta variable afectan de forma significativa a la actuación del grupo con DTA, ya que nombraron significativamente más predicados de conceptos de familiaridad alta que baja; sin embargo, no parece que estos niveles afecten de forma significativa al grupo control, de hecho, no

se observa una diferencia significativa entre la media de predicados semánticos que emiten sobre conceptos de alta y baja familiaridad.

Además de estos efectos de interacción significativos en los que participa la variable GRUPO, los análisis de datos nos ofrecieron otros efectos de interacción significativos que afectan de igual modo a la realización de la tarea por parte del grupo experimental y del grupo control. Uno de estos efectos interactivos lo ofrecen las variables PREDICADO y FAMILIARIDAD. Al analizar las comparaciones de medias a posteriori se observa que los individuos nombraban más predicados enciclopédicos cuando se les preguntaba sobre conceptos de familiaridad alta que sobre los conceptos menos familiares, y que dentro de los conceptos de baja familiaridad, los sujetos tendían a producir significativamente más predicados perceptivos y funcionales que enciclopédicos.

Aparecen también dos efectos de interacción de segundo orden en los que están implicados las variables MODALIDAD y PREDICADO con las variables CATEGORÍA y FAMILIARIDAD. En relación con los datos que ofrecen las comparaciones de medias efectuadas a posteriori podemos decir que:

- En las categorías no biológicas se producen más predicados perceptivos y funcionales cuando la modalidad de presentación es palabra. en general la modalidad palabra favorece más la producción de predicados enciclopédicos que la modalidad dibujo. Además este tipo de predicados aparece con más frecuencia en conceptos de alta familiaridad con la modalidad palabra.

3.1. CONCLUSIÓN.

Los resultados que hemos obtenido con esta prueba son similares a los que hemos comentado de la tarea de encuesta semántica. Destaca de nuevo la actuación significativamente mejor de los sujetos del grupo control con

respecto al grupo de pacientes con demencia de tipo Alzheimer. Las personas mayores sanas consiguen recuperar más predicados semánticos de su sistema de memoria semántica que los pacientes con DTA en etapas iniciales, pero éstos *sí muestran que mantienen un conocimiento* de las características semánticas de los conceptos, tal y como se ha encontrado en otras investigaciones que han empleado metodologías diferentes de valoración del conocimiento de los atributos por parte de esta población (Flicker, Ferris, Crook y Bartus, 1987; Huff, Corkin y Growdon, 1986; Nebes y Brady, 1988).

Cuando comparamos el número de predicados semánticos que han dado los dos grupos de personas en las distintas condiciones, observamos nuevamente que el grupo de pacientes con DTA:

- Les resulta más fácil responder a conceptos de categorías no biológicas (es decir, la media de predicados es significativamente mayor con respecto al número medio de producciones de las categorías biológicas).

- Producen significativamente menos predicados enciclopédicos que *predicados perceptivos o funcionales*.

- Son sensibles al efecto de la variable FAMILIARIDAD, de esta manera su actuación mejora cuando se le presentan conceptos de familiaridad baja.

Estos efectos no se ven en el grupo control, no muestran una actuación diferente en función de las distintas manipulaciones de estas variable intrasujeto salvo en el caso de la CATEGORÍA, en la que sí parece que presentan un número mayor de producciones en relación con las categorías biológicas (el patrón opuesto al del grupo con DTA).

Estos datos confirman los planteamientos y las hipótesis que hemos expuesto al hablar de la encuesta semántica, sobre la posible alteración de las conexiones de la red semántica o de las representaciones semánticas, con

especial relevancia en aquellas que resultan menos trascendentales para el individuo y que por tanto hace un menor uso de ellas.

En esta tarea de producción encontramos efectos de interacción parecidos con las variables de estudio a los que hallamos en una tarea de comprensión como la encuesta semántica. Por tanto, los comentarios que hicimos en el apartado anterior son aplicables ahora. Podemos destacar entonces a las variables CATEGORÍA, PREDICADO y FAMILIARIDAD de los conceptos, como aspectos fundamentales que inciden en el procesamiento semántico de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

Un aspecto novedoso de esta tarea es que señala, de forma general, que los pacientes con DTA obtienen mejores resultados cuando se les presenta una tarjeta con el nombre del concepto que cuando se les ofrece una representación gráfica del mismo. En principio podría sorprendernos este dato, sobre todo si tenemos en cuenta el "efecto de superioridad de los objetos sobre las palabras" que demostró Paivio (1978, 1983) o "el acceso privilegiado de las imágenes" que propone Caramazza y sus colegas (Caramazza, Hillis, Rapp y Romani, 1990; Hillis, Caramaza, 1995; Hillis, Rapp, Caramazza, 1995; Rapp, Hillis y Caramazza, 1993). Podríamos pensar como posible explicación, el que en general, solemos emplear más palabras que dibujos en nuestras interacciones sociales diarias y pudiéramos estar más acostumbrados a emplear palabras para acceder al sistema de memoria semántica. Sin embargo, debemos considerar cómo esta variable interacciona con las demás variables del estudio y observaremos como este primer efecto está mediado por el tipo de categoría, la familiaridad o el rasgo semántico que tengamos que manipular.

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS TAREAS DE FACILITACIÓN SEMÁNTICA.

El primer resultado que podemos destacar es la diferencia significativa en los tiempos de reacción del grupo experimental y del grupo control. Los

pacientes con demencia de tipo Alzheimer muestran unas latencias de respuesta superiores a las personas mayores sanas. Los pacientes con DTA necesitan más tiempo para decidir si la serie de letras o las líneas que aparecen en la pantalla como estímulo objetivo corresponde a un concepto real o no.

Con la finalidad de descubrir qué variables influyen a la hora de realizar estas tareas y saber si afectan de forma diferencial al procesamiento semántico del grupo experimental y control, vamos a analizar con más detalle cómo estos dos grupos realizaron estas tareas de facilitación semántica de modalidades cruzadas.

Encontramos una interacción significativa de la variable GRUPO con la variable PRIME. Las personas del grupo control muestran unos tiempos de reacción (TR) medios en los diferentes niveles de la variable significativamente menores que los que presentan en la condición neutra. No ocurre lo mismo en el grupo de pacientes con DTA; sólo muestran un TR medio menor significativo con respecto a la condición neutra en la condición de identidad dibujo. En las demás condiciones de la variable PRIME se observan TR inferiores, pero no llegan a ser significativos. Por tanto, los sujetos del grupo control muestran un efecto de facilitación semántica en todas las condiciones de la variable PRIME, es decir, la presentación previa de un estímulo vinculado semánticamente (ya sea palabra o dibujo) facilitaba el procesamiento del estímulo objetivo. En el grupo de pacientes con DTA este efecto sólo aparece en la condición identidad dibujo; es decir, la presentación previa del dibujo del concepto facilitaba su decisión posterior sobre su cualidad de objeto real o no.

Si comparamos los TR medios de las diferentes condiciones de la variable PRIME observamos, que ni el grupo experimental ni el grupo control, hay diferencias significativas. Así, las personas mayores sanas muestran efectos de facilitación claros para todos los tipos de relaciones semánticas que establecimos entre el *prime* (estímulo facilitador) y el *target* (estímulo objetivo), es decir, para la relación supraordenada (se presenta un ejemplar de la misma categoría) o cuando se presenta un atributo o predicado, con independencia de la modalidad de presentación. En el caso de los pacientes con DTA,

tampoco se observa una actuación estadísticamente diferente en relación con la clase de relación semántica establecida o la modalidad de presentación, pero sí presentan TR inferiores en la condición supraordenada o de la misma categoría con respecto a la condición de predicado o atributo.

También la variable GRUPO presenta un efecto de interacción significativo con la variable TARGET. De este modo, las personas del grupo control no muestran TR medios diferentes en función de si el estímulo objetivo es o no un concepto real. Sin embargo, los pacientes del grupo experimental presentan TR medios diferentes, siendo inferior en la condición de concepto. Este hallazgo es muy interesante porque estaría revelando la importancia del mecanismo postléxico (en el caso de las palabras, o "post acceso a la representación estructural del objeto") de emparejamiento semántico en los pacientes con DTA. La presentación previa de un estímulo activa la red semántica y favorece la propagación de la activación por la red hasta que uno de los nudos supera el umbral y el sujeto tiene que decidir su respuesta. Es bastante posible que los pacientes con DTA se basen más que los sujetos normales en este mecanismo de emparejamiento semántico, relacionado precisamente con el proceso de toma de decisiones que se ha mostrado deteriorado en estos pacientes (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie y Spinnler, 1991) Este fenómeno podría explicar la presencia de tiempos de reacción mayores en el grupo de pacientes con DTA (Silveri, Monteleone, Burani y Tabossi, 1996)

Podemos destacar también el efecto de interacción significativo entre las variables PRIME y TARGET. Al estudiar el análisis de comparación de medias a posteriori observamos que cuando la condición del TARGET es concepto, se produce una menor latencia de respuesta en la condición identidad palabra con respecto a la categoria palabra, atributo palabra y atributo dibujo Y en la condición identidad dibujo con respecto a categoria dibujo y atributo dibujo. Sin embargo estas diferencias dentro de los niveles de la variable PRIME no se dan cuando el TARGET es un no concepto.

Parece, por tanto, que estas dos variables PRIME y TARGET afectan de forma diferencial a los dos grupos de participantes. También resulta

interesante analizar cómo influyen, tanto en el grupo experimental como en el grupo control, las demás variables que manipulamos en el estudio.

La variable *TAREA* no afecta por sí sola a la actuación de los dos grupos; sin embargo hay que tener en cuenta la modulación de la variable PRIME. Un primer hecho que observamos es que al comparar los diferentes niveles de la variable PRIME en los dos tipos de tareas, se detecta un cierto efecto facilitador cuando coincide la modalidad del *prime* y del *target*, es decir, cuando el *prime* es una palabra (tanto en la condición de identidad como en la de categoría o atributo) entonces el sujeto tarda menos tiempo en responder a la tarea de decisión léxica que cuando es la tarea de decisión de objetos, y lo contrario ocurre cuando el *prime* es un dibujo, en este caso el tiempo de reacción medio es inferior en la tarea de decisión de objetos. Por tanto estamos hablando de una diferencia en el procesamiento de las palabras y de los dibujos: la presentación previa de una palabra facilita el procesamiento semántico posterior de otra palabra, y la presentación previa de un dibujo facilitaría el procesamiento posterior de un estímulo en la modalidad dibujo. Si tenemos en cuenta el carácter automático de estas pruebas podríamos pensar la existencia de sistemas (a nivel presemántico o semántico) especializados en el procesamiento de un determinado tipo de información: verbal o visual, ya que si las palabras o los dibujos se procesaran en un primer momento en el mismo sistema entonces no tendría porqué haber esta diferencia en los tiempos de reacción.

Otro aspecto que podemos comentar de esta interacción es que en la condición neutra de la variable PRIME existe una diferencia significativa en el TR medio entre la tarea de decisión léxica y de decisión de objetos. Los sujetos tardan menos en contestar cuando se trata de decidir sobre palabras. Se podría pensar en una interferencia entre el cambio de color de la pantalla del ordenador y la aparición posterior de un dibujo.

Esta variable TAREA presenta unos efectos de interacción significativos de segundo orden, por una parte, con las variables CATEGORÍA y FAMILIARIDAD, y por otra, con las variables CATEGORÍA y TARGET. En relación con la primera interacción de estas tres variables es interesante

comentar que si comparamos las diferentes condiciones de CATEGORÍA y FAMILIARIDAD en cada una de las tareas, observamos que en todos los casos el TR medio es inferior en la tarea de decisión léxica que en la tarea de decisión de objetos. Y lo mismo ocurre si al estudiar la interacción TAREA X CATEGORÍA X TARGET comparamos las diferentes condiciones de CATEGORÍA y TARGET en cada una de las tareas: de nuevo la latencia de respuesta media en la tarea de decisión léxica es inferior a la latencia de respuesta media en la tarea de decisión de objetos. Por lo tanto, estos efectos de interacción nos pueden hacer pensar en una mayor facilidad para decidir sobre la naturaleza real o no de una serie de letras que de líneas que configuran un objeto.

Otra variable a la que hay que prestar atención es la variable *CATEGORÍA*. Muestra un efecto principal significativo, los dos grupos de sujetos presentan un TR medio inferior cuando trabajan sobre conceptos pertenecientes a categorías no biológicas que cuando lo hacen sobre conceptos de categorías biológicas. En principio esta desigualdad no se podría explicar por una diferencia en el nivel de complejidad visual de ambos tipos de conceptos, como algunos autores habían propuesto (Warrington, 1975), ya que precisamente es una de las posibles variables contaminadoras que controlamos a la hora de decidir los estímulos de nuestro estudio. No obstante, sí podríamos pensar en que los elementos elegidos en las categorías no biológicas sean más frecuentes que los elementos pertenecientes a las categorías biológicas (es decir, tenemos más contacto diario con las prendas de vestir y con los utensilios de cocina que con animales como el mono y el oso). Si nos fijamos en la interacción precisamente con la variable FAMILIARIDAD, vemos que en los conceptos de categorías no biológicas apenas hay diferencias entre los conceptos de alta y baja familiaridad, pero en cambio sí encontramos un efecto diferencial de la familiaridad en las categorías biológicas; además si comparamos la actuación de los conceptos de alta familiaridad, observamos también que los conceptos no biológicos resultan más fáciles de responder (menor TR medio) que los conceptos biológicos. Por tanto podemos hablar más que de la influencia de la FAMILIARIDAD de los conceptos, del efecto de la FRECUENCIA DE USO de los mismos. Esta idea apoyaría en cierto modo la tesis que plantearon

Damasio, Damasio y Tranel (1990) de que los objetos artificiales pueden tener una ventaja sobre las cosas naturales por su tendencia a estar asociados con respuestas cinestésicas, de esta forma se podría explicar la superioridad de los conceptos no biológicos por la mayor variación de movimientos que están asociados a ellos.

Cuando se estudian más detenidamente los efectos de facilitación semántica que se observan en estas tareas de *priming,* se observa que son los sujetos del grupo control los que más se ven favorecidos por la relación semántica entre el *prime* (estímulo facilitador) y el *target* (estímulo objetivo).

En el primer análisis de varianza que realizamos teniendo en cuenta todos los niveles de la variable PRIME, la variable TAREA no mostraba un efecto principal significativo, sin embargo, cuando estudiamos los efectos de facilitación observamos que sí aparece este efecto en los análisis estadísticos, mostrando que la tarea de decisión de objetos se ve más favorecida que la tarea de decisión léxica. De nuevo tenemos que prestar atención a las condiciones de la variable PRIME por aparecer un efecto de interacción significativo entre ambas. Si estudiamos los análisis de comparación de medias a posteriori nos damos cuenta que en las condiciones en las que el *prime* es un dibujo (identidad dibujo, categoría dibujo y atributo dibujo) hay una diferencia significativa en el tiempo de reacción medio de facilitación entre los dos tipos de tarea, siendo significativamente mayor para el caso de la tarea de decisión de objetos; pero el efecto contrario no ocurre, es decir, no hay una mayor facilitación en la tarea de decisión léxica cuando el *prime* es una palabra. Por tanto no actúan de igual forma las palabras y los dibujos a la hora de activar las relaciones semánticas de la red y facilitar la respuesta de decisión.

En cuanto a la mediación de la variable TARGET en los efectos observados de la variable PRIME, podemos decir que las dos condiciones que presentan unos tiempos de reacción de facilitación mayores son las de identidad palabra concepto y la de identidad dibujo concepto. Luego la presencia de la misma modalidad de estímulo en el *prime* y en el *target* facilita considerablemente la decisión y la respuesta del sujeto. Además la aparición

en el *target* de la palabra o del dibujo del concepto reduce significativamente el tiempo de respuesta cuando en el *prime* se muestra o un ejemplar de la misma categoría o un atributo del concepto, pero no se observa un tiempo de reacción medio de facilitación significativamente diferente entre estos casos.

4.1. CONCLUSIÓN.

Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer tardan más en realizar estas tareas de facilitación semántica que las personas mayores del grupo control. Tardan más tiempo en procesar la información y decidir sobre la cualidad real de los estímulos objetivo. Los sujetos control normales muestran efectos de facilitación semántica, es decir, la presentación previa de un estímulo vinculado semánticamente al estímulo objetivo sobre el que tienen que decidir, lleva consigo una reducción significativa del tiempo de respuesta. Esta facilitación en el tiempo de reacción se observa, con independencia de la modalidad de presentación de ambos estímulos, tanto si la relación semántica entre el *prime* (estímulo facilitador) y el *target* (estímulo objetivo) tiene una naturaleza de identidad, como si se le presenta otro ejemplar de la misma categoría o un atributo o predicado semántico del concepto. Sin embargo, los pacientes del grupo experimental sólo presentaron este efecto de facilitación semántica cuando existía una relación de identidad entre el *prime* y el *target* y además los dos eran dibujos.

Neely (1991) propuso tres mecanismos que intervienen en la generación de los efectos de la facilitación semántica en una tarea de decisión léxica: la propagación automática de la activación, un mecanismo de expectativa (implica la atención consciente del sujeto al prime y no tiene lugar en las tareas automáticas, como las que empleamos en nuestra investigación) y un mecanismo de emparejamiento semántico postléxico. Los resultados de estas tareas apuntan a que la alteración del patrón de facilitación de los pacientes con DTA puede estar relacionado con este mecanismo de emparejamiento semántico que tiene lugar después de la activación del léxico (en el caso de las palabras) o del almacén estructural (en el caso de los dibujos). Precisamente este mecanismo depende del proceso de toma de decisiones que suele estar deteriorado en estos pacientes al inicio de la enfermedad. Este

fenómeno es similar al que comentábamos con anterioridad cuando nos referíamos al beneficio que estos pacientes obtenían de las claves fonéticas.

Los resultados de esta investigación apoyan los obtenidos por otros autores que también han empleado tareas de decisión léxica (por ejemplo, Glosser y Friedman, 1991; Ober y Shenaut, 1988). Estos hallazgos nos hacen pensar que con mucha probabilidad, la red asociada jerárquica que subyace al conocimiento semántico puede estar lo suficientemente deteriorada ya en los primeros estadios de la enfermedad, como para limitar la capacidad de las pistas disponibles para activar las huellas de los estímulos presentados previamente, es decir el patrón de activación que produce la presentación del *prime* no llega a provocar la activación suficiente de los lazos y nudos relacionados en la red semántica (Salmon y Chan, 1994).

Sin embargo, los estudios que se han realizado más recientemente con estos pacientes utilizando tareas de *priming* semántico automático han obtenido efectos claros de facilitación e incluso de "*hiperpriming*" (una facilitación mayor que la que obtienen los sujetos normales) (Chenery, Ingram y Murdoch, 1994; Chertkow y Bub, 1994; Chertkow, Bub y Seidenberg, 1989; Nebes, 1994). Esta discrepancia se podría explicar por el diferente grado de "automaticidad" de las tareas. Se ha comprobado que el procesamiento consciente lleva consigo una apreciable cantidad de tiempo para empezar, al menos 250 milisegundos. Por eso, si presentamos un *prime* y un *target* separados al menos 250 milisegundos, entonces la facilitación o la inhibición del *prime* que se produzca revelará la influencia de esos procesos conscientes. Y si se presentan seguidos de menos de 250 milisegundos se dirá que los procesos son inconscientes o automáticos (Ashcraft, 1994). Además, para considerar que una tarea está valorando procesos conscientes, tenemos que tener presente la proporción de ensayos en los que los estímulos estén relacionados. Si esta proporción es alta, entonces se podrían en marcha los mecanismos de expectativa de carácter más consciente. En nuestro estudio esta proporción era alta (50 por 100) y así, aunque el intervalo entre el prime y el target era menor a 250 milisegundos, podrían haberse activado estos mecanismos, por lo que los resultados que obtuvimos podrían reflejar también la mediación de este proceso consciente.

En relación con las diferentes variables que habíamos manipulado, tenemos que concluir que sólo las variables PRIME y TARGET muestran efectos diferenciales en los dos grupos de sujetos participantes. Por una parte, los sujetos control se benefician más de la relación semántica existente entre el *prime* y el *target* que los pacientes con DTA. Por otra, los niveles de la variable TARGET ejercen una influencia diferente en la actuación del grupo experimental, de modo que estos pacientes presentan tiempos de reacción significativamente menores en la condición concepto (este fenómeno se podría relacionar con los mecanismos de toma de decisiones que hemos comentado); esta discrepancia en los tiempos de reacción no se observa en el grupo control.

Es interesante comentar también los efectos que hemos observado sobre la influencia de la modalidad de presentación al estudiar el efecto de interacción significativo entre las variables PRIME y TAREA y PRIME y TARGET. Si nos fijamos en las comparaciones a posteriori parece que cuando el prime y el target son de la misma modalidad los tiempos de reacción son inferiores a cuando son de modalidades distintas. Se podría sospechar la actuación de sistemas de procesamiento visual y verbal diferentes en las primeras etapas del procesamiento semántico. Sería conveniente realizar un análisis más detenido para comprobar cómo y a qué nivel actuarían estos sistemas.

No debemos olvidar comentar los efectos que tienen los distintos niveles de las otras variables de nuestro estudio. En relación con la variable TAREA, los efectos de interacción significativos que muestra con los niveles de otras variables como CATEGORÍA, FAMILIARIDAD y TARGET, parecen mostrar que la tarea de decisión léxica resulta más fácil para los individuos (menor tiempo de reacción en el análisis de todas las condiciones de la variable PRIME) pero sin embargo, es la tarea de decisión de objetos la que se ve más favorecida por las condiciones semánticas de los estímulos (mayor tiempo de reacción de facilitación medio).

Los resultados que muestra la variable CATEGORÍA y el efecto de interacción significativo con la variable FAMILIARIDAD, son similares y

congruentes con los que hemos expuesto con anterioridad en relación con la encuesta semántica y la tarea de producción de atributos. En este caso, tanto los pacientes como los sujetos del grupo control muestran una menor latencia de respuesta cuando se presentan estímulos de familiaridad alta y de categorías no biológicas. También podríamos plantear una explicación basada en la mayor FRECUENCIA DE USO de estos objetos y en la relación cinéstesica que apuntaron Damasio, Damasio, Tranel y Brandt (1990).

En relación con la variable PRIME también es interesante comentar que la condición de identidad es la que más favorece a los individuos y la que menor tiempo de reacción presenta. Es un hallazgo claro y sólido en los diferentes estudios de *priming* semántico que se han realizado con sujetos de muy diferentes características, de hecho muchos autores utilizan esta condición como línea base para comparar los tiempos de reacción con respecto a condiciones en las que existen otro tipo de relaciones semánticas (Neely, 1991). En nuestro estudio no se observa una diferencia significativa entre la latencia media de respuesta de la condición de categoría y la de la condición predicado o atributo, aunque sí es cierto que esta última presenta un mayor tiempo de reacción. En general no podríamos plantear que haya diferencias en el procesamiento de estos dos tipos de relaciones semánticas, aunque se observa una tendencia en relación con la necesidad de emplear más tiempo para activar las huellas de la memoria semántica y responder a predicados semánticos.

5. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES.

En relación con las hipótesis que nos planteamos al inicio de la investigación podemos concluir:

Hipótesis: *Si se considera que las alteraciones de la memoria semántica constituyen un rasgo diagnóstico y característico de las primeras etapas de aparición clínica de la demencia de tipo Alzheimer, entonces los pacientes diagnosticados con este tipo de enfermedad en un grado de severidad leve o leve-moderado:*

a) *Obtendrán puntuaciones inferiores a las que obtienen las personas mayores sanas (con las que no difieren en edad, género y nivel socioeducativo) en las pruebas neuropsicológicas que valoran esta función cognitiva.*

b) *En la realización de las tareas neuropsicológicas aparecerán rasgos significativos de la alteración de la memoria semántica.*

Todos los resultados que hemos obtenido apoyan esta primera hipótesis sobre la consideración de las alteraciones de la memoria semántica como un rasgo diagnóstico y característico de las primeras etapas clínicas de la demencia de tipo Alzheimer. Los pacientes que formaban parte de nuestro grupo experimental obtuvieron puntuaciones sensiblemente inferiores a las que lograron las personas mayores que formaban parte de nuestro grupo control, en las diferentes pruebas de valoración explícita de la memoria semántica que aplicamos, entre las que se incluían los tests neuropsicológicos (tareas de fluidez verbal, test de vocabulario de Boston, tests de vocabulario y de semejanzas del WAIS), la encuesta semántica y la tarea de producción de predicados semánticos. Asimismo mostraron rasgos cualitativos de la afectación de esta función cognitiva como, por ejemplo:

- La presencia de respuestas que mostraban dificultades para encontrar la palabra exacta, como los circunloquios o los gestos sobre la forma o la función de los conceptos.
- Las respuestas que se referían o mencionaban otro concepto de la misma categoría del estímulo sobre el que debía responder.
- El ofrecer definiciones y descripciones de los conceptos incompletas, imprecisas, vagas y generales.

También esta primera hipótesis se ve confirmada por los datos que ofrecen las tareas de facilitación semántica, que valoraban esta capacidad de

forma implícita. Los pacientes no mostraron el patrón de facilitación semántica característico que sí se observó en los sujetos del grupo control.

Hipótesis: *Si el deterioro de la memoria semántica se debe a una alteración de las conexiones que existen entre los conceptos y sus predicados semánticos, entonces los pacientes con DTA tendrán más dificultad para recuperar la información concerniente a los predicados semánticos que mantienen lazos más débiles.*

Los resultados de nuestra investigación también nos permiten apoyar esta hipótesis. Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer han mostrado en la realización de la encuesta semántica y de la producción de atributos que tienen más dificultades para manejar información concerniente a conceptos de familiaridad baja y a aspectos enciclopédicos. Esta peor actuación con los términos menos frecuentes también se ha observado en el test de vocabulario de Boston y en las tareas de facilitación semántica. Estos hallazgos estarían en consonancia con la propuesta realizada por Warrington (1975) sobre la evolución del deterioro de la memoria semántica como un proceso "abajo-arriba".

Hipótesis: *Si la modalidad del estímulo que se presenta para incitar la respuesta de los individuos influye en el procesamiento semántico del mismo, entonces, tanto las personas mayores sin lesiones cerebrales como los pacientes con DTA, mostrarán un patrón de actuación diferente en las tareas semánticas y en las condiciones en las que se manipule esta variable:*

a) *Si en la realización de estas tareas se manifiesta "el efecto de superioridad de los dibujos", entonces, tanto los sujetos normales como los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, exhibirán una mejor actuación con estímulos que sean dibujos que con estímulos que sean palabras.*

Los datos que hemos obtenido no nos permiten apoyar de forma contundente esta hipótesis. En general, en la realización de las pruebas de carácter explícito, no se ha visto que los sujetos se beneficiaran de la modalidad dibujo con respecto a la modalidad palabra, e incluso en algunos casos se ha visto el efecto contrario. Pero sí se ha observado que la influencia

que pudiera tener esta variable está en función del tipo de información semántica que se tenga que manejar. Es decir, si los sujetos tienen que procesar información relacionada con rasgos perceptivos como color, forma, tamaño, etc., entonces la presencia de la imagen va a favorecer más su actuación, al igual que ocurriría si nos referimos a características funcionales de conceptos pertenecientes a categorías no biológicas.

En las tareas de carácter implícito sí parece que haya una influencia de la modalidad de presentación. Así se han observado menores tiempos de reacción en los ensayos en los que el *prime* y el *target* pertenecían a la misma modalidad, e incluso parece que la presentación de un dibujo en el *prime* puede producir mayores efectos de facilitación tanto en la tarea de decisión de objetos como en la tarea de decisión léxica.

Parece así que "el efecto de superioridad de las imágenes" está determinado por el tipo de tarea que tengan que realizar los sujetos. Resultan muy interesantes los datos de las tareas de facilitación semántica que sugieren una posible manifestación de este efecto en procesos automáticos. Sería conveniente realizar investigaciones específicas sobre estos hallazgos, ya que podrían aportar información relevante sobre la actuación de los mecanismos presemánticos y su posible carácter de modalidad específica.

Hipótesis: *Si los sistemas de memoria que regulan el procesamiento de forma implícita y explícita están afectados de forma diferente en los primeros momentos de desarrollo de la DTA, entonces los pacientes con un grado de severidad leve o leve-moderado presentarán un patrón de actuación diferente entre las tareas que valoran la memoria semántica de forma explícita y aquellas que lo hacen de modo implícito.*

Los hallazgos que hemos encontrado en nuestra investigación nos permiten apoyar esta hipótesis. Los pacientes con DTA han mostrado un patrón de deterioro en las tareas de encuesta semántica y de producción de atributos semánticos que muestra unas mayores dificultades para procesar información sobre predicados menos familiares o no comunes. Sin embargo, en las tareas de facilitación semántica, estos pacientes no han mostrado tiempos de reacción significativamente diferentes en función del tipo de

relación semántica que existía entre el estímulo facilitador y el estímulo objetivo: el mismo concepto, otro ejemplar de la misma categoría o una propiedad del concepto.

Al hacer un análisis global de los resultados que hemos obtenido en la aplicación de las diferentes pruebas, observamos que los pacientes con demencia de tipo Alzheimer muestran un deterioro leve (con respecto a las personas mayores de su misma edad y nivel educativo) en su capacidad de memoria semántica. Asimismo muestran que esta alteración afecta más al conocimiento referente a los predicados y conceptos menos familiares y reflejan una alteración de las conexiones de la red semántica que mantiene el conocimiento general del mundo.

Su capacidad para procesar la información es sensible a la modalidad de presentación, al tipo de rasgo semántico, a la clase de categoría y a la familiaridad de los conceptos que tiene que manipular. De forma general, podríamos decir que tienen menos dificultades cuando se trata de aspectos perceptivos, conceptos de categorías no biológicas y términos familiares o frecuentes. No hemos encontrado un efecto común de beneficio de las palabras o de los dibujos, sino que su influencia depende de las otras variables y del tipo de tarea que estemos analizando. Sin embargo, no debemos olvidar los efectos de interacción que hemos observado entre los niveles de estas variables.

Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer leve o leve-moderada necesitan más tiempo que los sujetos del grupo control para llevar a cabo las tareas automáticas de facilitación semántica de decisión léxica y de decisión de objetos en las que tienen que decidir sobre si el estímulo objetivo se corresponde a un concepto real o no. A diferencia de lo que ocurre con las personas mayores, no muestran claramente un patrón de facilitación semántica, lo que podría reflejar la dificultad para propagarse la activación a través de una red en la que puede haber una afectación de determinados tipos de asociaciones (por ejemplo, las que mantienen los conceptos con sus predicados semánticos).

Esta peor actuación (en comparación con el grupo control) de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer en las tareas de facilitación semántica podría estar relacionado con el mecanismo de emparejamiento semántico postléxico dependiente de los procesos de toma de decisiones que parecen estar afectados en estos pacientes. También habría que considerar la posible influencia de la "expectativa" del sujeto, en el sentido de que una alta proporción de ensayos con los dos estímulos relacionados, puede hacer que el sujeto mantenga una atención "consciente" al prime. No cabe duda que son necesarios nuevos experimentos en los que se manipulen las condiciones de la tarea para probar estos efectos.

Uno de los objetivos generales que nos habíamos planteado al inicio de la investigación era valorar cuál de los modelos teóricos sobre la memoria semántica propuestos desde el campo de la neuropsicología, explicaba mejor los déficit que sobre esta función cognitiva presentaban los pacientes con DTA al inicio de la enfermedad. La relación tan importante que hemos encontrado entre la modalidad de presentación de los estímulos y las otras variables del estudio en las tareas de valoración explícita parece sugerir que tanto los nombres como los dibujos o las imágenes utilizan un almacén común de información más que dos almacenes independientes de modalidad específica (por ejemplo, la evidencia de nuestros pacientes parece mostrar que el conocimiento al que pueden acceder desde los ejemplares visuales va más allá de los atributos perceptivos). En este sentido, los datos apoyarían más a los modelos unitarios o amodales de almacén semántico que a los modelos de modalidad específica. Además, el patrón de deterioro semántico que hemos observado en los pacientes de nuestro grupo experimental parece apoyar uno de los principios en los que se basa el modelo híbrido que propusieron Chertkow y colegas: la pérdida selectiva de la información asociativa (o enciclopédica) con la preservación relativa de la información semántica que permite la identificación de los conceptos. Parecería entonces que los resultados que hemos obtenido en nuestra investigación, serían mejor explicados por un modelo híbrido como el que han propuesto Chertkow y colegas. No obstante, para poder llegar a unas conclusiones más sólidas, sería conveniente realizar estudios con un mayor número de pacientes y

diseñar una metodología más específica para este fin (por ejemplo, estudios de casos múltiples).

6. CONCLUSIONES FINALES.

Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer muestran alteraciones de la memoria semántica como rasgo característico de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Este tipo de demencia suele ser difícil de diagnosticar en su etapa más temprana; sin embargo, como hay un deterioro en el conocimiento semántico asociado con la demencia de tipo Alzheimer en su fase inicial, los tests en los que los sujetos dependan de lo intacto que se encuentre este almacén para realizarlos bien (como por ejemplo los tests neuropsicológico) pueden ser útiles en este diagnóstico precoz y diferencial.

En este sentido, y teniendo en cuenta que es imprescindible la aplicación al campo clínico de los datos más teóricos, puede ser interesante la propuesta que hemos realizado entorno a la tarea de encuesta semántica. Los resultados que hemos obtenido en esta Tesis Doctoral reflejan cómo los pacientes con demencia de tipo Alzheimer muestran una afectación más temprana de la información menos frecuente y menos relevante para el sujeto. Y este rasgo distingue claramente a estos pacientes de las personas mayores sanas. Por ello, la aplicación de una prueba como la encuesta semántica, que valore este conocimiento más específico de las características y propiedades de los conceptos puede ser muy eficaz.

Una de las líneas más prometedoras de investigación son los estudios de facilitación semántica de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer. Mediante este paradigma y con el control de las condiciones que pueden afectar al procesamiento automático de la información, se pueden plantear investigaciones que traten de conocer qué conexiones o asociaciones pueden estar más afectadas dentro de la red semántica, si existen sistemas de

procesamiento específicos de modalidad e incluso determinar qué peso tienen variables como el tipo de categoría o la familiaridad de los conceptos.

Este conocimiento puede ser importante para comprobar los principios en los que se basan los modelos de memoria semántica que se han propuesto desde el campo de la neuropsicología. Pero también puede facilitar el desarrollo de programas de rehabilitación neuropsicológica para estas personas. Precisamente se está aplicando un enfoque nuevo que se basa en las capacidades implícitas que están preservadas en estos pacientes para favorecer o mejorar otras capacidades y funciones que están afectadas. Por ello, el conocer qué aspectos del procesamiento semántico de estos pacientes pueden estar preservados y cuáles afectados en las distintas etapas de evolución de la demencia puede ser fundamental para plantear programas que traten de mantener las capacidades menos afectadas el mayor tiempo posible. Por ejemplo, en el diseño de las tareas y de los estímulos que vamos a emplear con estos pacientes podemos tener en cuenta que les va a resultar más fácil trabajar con conceptos frecuentes o familiares pertenecientes a categorías no biológicas.

Por último señalar que otra línea de investigación que puede ofrecer datos importantes, en cuanto a la especificidad y generalización del patrón de deterioro que presentan los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, son los estudios que comparan poblaciones afectadas por diferentes tipos de lesiones cerebrales, en particular, los pacientes que padecen otro tipo de procesos neurodegenerativos o que presentan un daño cerebral de carácter difuso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abeysinghe, S.C., Bayles, K.A., y Trosset, M.W. (1990). Semantic Memory Deterioration in Alzheimer's Subjects: Evidence from Word Association, Definition, and Associate Ranking Tasks. *Journal of Speech and Hearing Research,* 33, 574-582.

Adarraga, P. (1991). Memoria semántica. En J.M. Ruiz Vargas (Ed.), *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza Psicología.

Alberoni M., Baddeley A., Della Sala S., Logie R., y Spinnler H. (1992). Keeping Track of a Conversation: Impairments in Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psyhiatry, 7*, 639-646.

Albert, M., Smith, L.A., Scherr, P.A., et al. (1991). Use of brief cognitive tests to identify individuals in the community with clinically diagnosed Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience, 57*, 167-178.

Albert, M., y Cohen, C. (1992). The test for severe impairment: An instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *Journal of American Geriatric Society, 40*, 449-453.

Albert, M., y Milberg, W. (1989). Semantic Processing in Patients with Alzheimer's Disease. *Brain and Language, 37*: 163-171.

Alexander, G.E., Prohovnik, I., Stern, Y., y Mayeux, R. (1994). WAIS-R subtest profile and cortical perfusion in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition, 24*, 24-43.

Algarabel, S. (1996). Índices de interés psicolingüístico de 1.917 palabras castellanas. *Cognitiva, (8)*, 1: 43-88.

Algarabel, S., Ruiz, J.C., Sanmartín, J. (1988). The University of Valencia's computerized word pool. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers, 20 (4)*: 398-403.

Almárcegui, C. (1997). El EEG cuantificado en el diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Drug Farma.

Almkvist, O. (1993). *Alzheimer's disease and related dementia disorders: identification, differentiation, and progression.* [Dissertation]. Stockholm: Karolinska Institute.

Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurologica Scandinavica 165* (Suppl.), 63-71.

Almkvist, O., Wahlund, L., Andersson-Lundman, G., Basun, H., y Bäckman, L. (1992). White-Matter Hiperintensity and Neuropsychological Functions in Dementia and Healthy Aging. *Archives of Neurology 49*, 626-632.

Almkvist, O., y Bäckman, L. (1993). Detection and staging of early clinical dementia. *Acta Neurologica Scandinavica 88*, 10-15.

Almkvist, O., y Bäckman, L. (1993a). Progression in Alzheimer's disease: sequencing of neuropsychological decline. *International Journal of Geriatric Psychhiatry, 8*, 755-763.

Alzheimer, A. (1907). Übber eine eigenartige Erkrankung der Himrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin, 64*, 146-148.

Alzheimer, A. (1911). Über eidenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 4*, 356-385 (véase también la traducción de Förstl H. y Levy R. (1991) en *History of Psychiatry, 2*, 71-101).

Allport, A. (1985). Distributed memory, modular subsystems and dysphasia. En S.K. Newman y R. Epstein (Eds.), *Current perspectives in dysphasia*. Edimburgo: Churchill Livingstone.

Allport, A., y Funnell, E. (1981). Components of the mental Lexicon. *Phil. Trans. of the Royal Society of London, B295*, 397-410.

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer's Disease. (1995). Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease. *JAMA, 274*, 1627-1629.

American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III*. Washington: APA.

American Psychiatric Association (1990). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III-R*. Washington: APA.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. Washington: APA.

Amit, D. (1989). *Modeling Brain Function: the World of Attractor Neural Networks*. Cambridge: Cambridge University Press.

Amouyel, P., Vidal, O., Launay, J.M., y Laplanche, J.L. (1994). The apolipoprotein E alleles as major susceptability factor for Creutzfeldt-Jakob disease. The French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Lancet, 344*, 1315-1318.

Anderson, J.R. (1976). *Language, memory and thought*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Arai, H., Lee, V.M., Otvos, L., Greenberg, B.D., Lowery, D.E., Sharma, S.K., Schmidt, M.L., y Trojanowski, J.Q. (1990). Defined neurofilament, tau, and beta-amyloid precursor protein epitopes distinguish Alzheimer from non-Alzheimer senile plaques. *Proc Natl Acad Sci USA, 87*, 2249-2253.

Arbuckle, T.Y., Gold, D., y Andres, D. (1986). Cognitive functioning of older people. *Psychology of Aging, 1*, 55-62.

Arendt, T., Bigl, V., Tennstedt, A., y Arendt, T. (1985). Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience, 14*, 1-14.

Arendt, T., Bigl, V., y Teenstedt, A. (1983). Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathologica (Berl), 61*, 101-108.

Armstrong, R.A., Myers, D., y Smith, C.U. (1993). The spatial patterns of plaques and tangles in Alzheimer's disease do not support the "cascade hypothesis". *Dementia, 4*, 16-20.

Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T., y Hyman, B.T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology, 42*, 631-639.

Ashcraft, M.H. (1994). *Human Memory and Cognition*. 2nd edition. Nueva York: HarperCollins College Publishers.

Atkinson, R.C., y Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed sustem and its control processes. En K.W. Spence y J.T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: advances in research and theory*. Nueva York: Academic Press.

Bäckman, L. (1992). Memory training and memory improvement in Alzheimer's diseae: rules and exceptions. *Acta Neurologica Scandinavica 132* (Suppl.), 84-89.

Baddeley, A. (1990). Knowledge. En A. (Ed.) Human Memory: Theory and Practice. LEA.

Baddeley, A.D., Bressi S., Della Sala S., Logie R., y Spinnler H. (1991). The Decline of Working Memory in Alzheimer's Disease. *Brain 114*: 2521-2542.

Baiget Bastús, M. (1996). Aspectos neurogenéticos. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Bajo, M.T. (1988). Semantic Facilitation With Pictures and Words. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 14* (4), 579-589.

Bajo, M.T. y Cañas, J.J. (1991). Las imágenes mentales. En J.M. Ruiz Vargas (Ed.), *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza Editorial.

Bakchine, S., Chain, F., y Lhermitte, F. (1986). Syndrome de Kluver-Bucy humain complet apres une encephalite a herpes simplex type 2. *Revue Neurologique, 142*, 126-132.

Balota D.A., y Duchek J.M. (1991). Semantic priming effects, and contextual disambiguation effects in healthy aged individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer's type. *Brain and Language, 40*, 181-201.

Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B., y Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of genetic memory dysfunction. *Science, 217*, 408-417.

Basso, A., Capitani, E., y Laiacona, M. (1988). Progressive language impairment without dementia: A case with isolated category specific semantic defect. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 51*, 1201-1207.

Battig, W.F., y Montague, W.E. (1969). Category norms for verbal items in 56 categories: A replication and extension of the Conneticut category norms. *Journal of Experimental Psychology Monograph, 80* (3), Part 2: 1-46.

Baumgarten, M., Becker, R., y Gauthier, S. (1990). Validity and reliability of the Dementia Disturbance Scale. *Journal of American Geriatric Society, 38*, 221-226.

Bayle, A.L.J. (1822). *Recherches sur les Maladies Mentales*. Thèse de Médicine. Paris.

Bayles K., Tomoeda C., Kaszniak A.W., y Trosset M. (1991). Alzheimer's Disese Effects on Semantic Memory: Loss of Structure or Impaired Processing? *Journal of Cognitive Neuroscience,.3* (2), 166-182.

Bayles K., Tomoeda C., y Trosset M. (1990). Naming and Categorial Knowledge in Alzheimer's Disease: The Process of Semantic Memory Deterioration. *Brain and Language 39*, 498-510.

Bayles, K., y Kaszniak, A.W. (1987). *Communication and Cognition in Normal Aging and Dementia*. Boston: Little Brown and Company.

Bayles, K., y Tomoeda, C. (1983). Confrontational naming impairment in dementia. *Brain and Language, 19*, 98-114.

Beach, F.A., Hebb, D.D., Morgan, C.T. y Nissen, N.W. (1960). *The neuropsychology of Lashley*. New York: McGraw-Hill.

Beatty, W.W., Salmon, D.P., Butters, N., Heindel, W, y Granholm, E. (1988). Retrograde Amnesia in Patients with Alzheimer's Disease or Huntington's Disease. *Neurobiology of Aging, 9*, 181-186.

Beauvois, M.F. (1982). Optic aphasia: a process of interaction between vision and language. *Phil. trans Royal Society of London, B298*, 35-47.

Beauvois, M.F., y Saillant, B. (1985). Optic aphasia for colours and colour agnosia: A distinction between visual and visuo-verbal impairments in the processing of colour. *Cognitive Neuropsychology, 2*, 1-48.

Behrmann, M., y Bub, D. (1992). Surface dyslexia and dysgraphia: dual routes, single lexicon. *Cognitive Neuropsychology, 9*, 209-251.

Beljahow, S. (1889). Pathological changes in the brain in dementia senilis. *Journal of Mental Science, 35*, 261-262.

Benedet, M.J., Alejandre, M.A., y Garriga, A.J. (1998). Discusión sobre la frecuencia de uso de las palabras seleccionadas para la elaboración de una versión española del California Verbal Learning Test (TAVEC). *Neuropsychologia Latina, 4* (1), 28-37.

Benedet, M.J., y Alejandre, M.A. (1995). *Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC).* Comunicación presentada en el II Simposio de la Sociedad Española de Neuropsicología. Oviedo, 18 de noviembre.

Benton, A.L. (1987). Evolution of a clinical speciality. *The Clinical Neuropsychologist, 1* (1), 5-8.

Benton, A.L., Van Allen, M.W., y Fogel. M.L. (1964). Temporal orientation in cerebral disease. *Journal of Nervous Mental Disorders, 139*, 110-119.

Berg, J.M., Brandon, M.W.G., y Kirman, B.H. (1959). Atropine in mongolism. *Lancet, 2*, 441-442.

Bergener, M., y Reisberg, B. (1989). *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia.* Heidelberg: Springer-Verlag.

Bergman, H., Chertkow, H., Wolfson, C., et al. (1997). HM-PAO (CERETEC) SPECT brain scanning in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatric Society, 45*, 15-20.

Bergson, H. (1911). *Matter and memory.* Londres: Allen y Unwin.

Bermejo, F. (1996). Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la demencia. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Bermejo, F., Rivera, J., Trincado, R., Olazarán, J., y Morales, J.M. (1998). *Aspectos sociales y familiares del paciente con demencia.* Madrid: Díaz de Santos.

Bermejo, F., Vega, S., y Oliet, C. (1992). La epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. Situación al comienzo de una década. *European Journal of Gerontology (supl) 5*, 5-18.

Bermejo, F., y del Ser, T. (1993). Concepto de demencia y deterioro cognitivo. En F. Bermejo y T. del Ser (Eds.) *Demencias*. Madrid. Ed. Díaz de Santos.

Berrios, G.E. (1989). Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia. Historical and clinical aspects. *British Journal of Psychiatry, 154*, (supplement 4), 11-16.

Berrios, G.E. (1990). Memory and the cognitive paradigm of dementia during the nineteenth century: a conceptual history. En R. Murray y T. Turner (Eds.), Lectures on the History of Psychiatry. Londres: Gaskell.

Berrios, G.E. (1994). Dementia and aging since the nineteenth century. En Felicia A. Huppert, Carol Brayne, Daniel W. O'Connor (Eds.) *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press.

Berrios, G.E. (1994a). Dementia: Historical overview. En A. Burns y R. Levy (Eds.), *Dementia*. Londres: Chapman Hall.

Beyer, K., Lao, J.I., y Cacabelos, R. (1996). Molecular genetics and genotyping in Alzheimer's disease. *Annals of Psychiatry, 6*, 173-187.

Beyreuther, K., y Masters, C.L. (1991). Amyloid precursor protein (APP) and beta-A4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal functional. *Brain Pathology, 1*, 241-151.

Bianchi, L. (1906). *A Textbook of Psychiatry*. Londres: Baillière, Tindall and Cox.

Bick, K.L. (1994). The Early Story of Alzheimer's Disease. En R.D. Terry, R. Katzman, K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press.

Binder, L.I., Frankfurter, A., y Rebhun, L.I. (1985). The distribution of tau in the mammalian central nrevous system. *J Cell Biol. 101*, 1371-1378.

Birecree, E., Whetsell, W.O., Stoscheck, C., King, L.E., y Nanney, L.B. (1988). Immunoreactive epidermal growth factor receptors in neuritic plaques from patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 47*, 549-560.

Black, S.E. (1996). Focal cortical Atrophy Syndromes. *Brain and Cognition, 31*, 188-229.

Blancard, S. (1726). *The Physical Dictionary wherein the Terms of Anatomy, the Names and Causes of Diseases, Chirurgical Instruments, and their Use, are Accurately Described*. Londres: John and Benjamin Sprint.

Blass, P. (1996). Cerebral Metabolic Impairments. En Z.S. Khachaturian and T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease. Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Blesa, R. (1992). Tomografía de emisión de positrones. En A. Arboix (Ed.), *Exploraciones complementarias en patología vascular cerebral.* Barcelona: Grupo de estudio de las enfermedades vasculares cerebrales. Sociedad Española de Neurología.

Blesa, R. (1997). PET y SPECT cerebral en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid: Drug Farma.

Blesa, R. (1998). La neuroimagen en la demencia. *Alzheimer, 8*, 1-4.

Blesa, R., Adroer, R., Santacruz, P., et al. (1996). High Apolipoprotein E ε4 allele frequency in age-related memory decline. *Annals of Neurology, 39*, 548-551.

Blesa, R., Mohr, E., Miletich, R., et al. (1997). Limbic system dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 59*, 450-451.

Blessed G, Tomlinson B.E., y Roth M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry, 114*, 797-811.

Blocq, O., y Marinesco, G. (1892). Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. *Sem. Med., 12*, 445.

Boller, F., y Vignolo, L.A. (1966). Latent sensory aphasia in hemisphere-damaged patients: An experimental study with the Token Test. *Brain, 89*, 815-831.

Bondi, M., Kaszniak, A.W., Rapsak, S.Z., y Butters, N. (1993). Implicit and explicit memory following anterior communication artery aneurysm rupture. *Brain and Cognition, 22*, 213-229.

Bonte, F., Weiner, M., Bigio, E., y White, C. (1997). Brain flood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology, 202*, 793-797.

Borod, J.C., Goodglass, H., y Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology, 2*, 209-216.

Bousfield, W.A., Esterson, J., y Whitmarsh, G.A. (1957). The effects of concomitant colored and uncolored pictorial representations on the learning of stimulus words. *Journal of Applied Psychology, 41*, 165-168.

Bowen, D.M:, Smith, C.B., White, P., y Davison, A.N. (1976). Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain, 99*, 459.

Bowles, N.L., Obler, L.K., y Albert, M.L. (1987). Naming Errors in Healthy Aging and Dementia of the Alzheimer Type. *Cortex, 23*: 519-524.

Braak, H., y Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica (Berl), 82*, 239-259.

Bracco, L., Gallato, R., Grigoletto, F., Lippi, A., Lepore, V., Bino, G., Lazzaro, M.P., Carella, F., Piccolo, T., Pozzilli, C., Giometto, B., y Amaducci, L. (1994). Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease: 9-year longitudinal study. *Archives of Neurology, 51*, 1213.

Brandt, J., Spencer, M., McSorley, P., y Folstein, M.F. (1988). Semantic activation and implicit memory in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 2*, 112-119.

Brandt, J., Spencer, M., y Folstein, M. (1988). The telephone interview for cognitive status. *Neuropsychology and Behavioral Neurology, 1*, 111-117.

Brazzelli, M., Capitani, E., Della Sala, S., Spinnler, H., y Zuffi, M. (1994). A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: the Milan overall dementia assessment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 57*, 1510-1517.

Breitner, J.C., y Welsh, K.A. (1995). Genes and recent developments in the epidemiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Epidemiology Review, 17*, 39-47.

Breteler M.M., Claus J.J., van Duijn C.M., Launer L.J., y Hofman A. (1992). Epidemiology of Alzheimer's Disease. *Epidemiologic Reviews, 14*, 59-82.

Breteler, M.M.B., van Duijn, C.M., Chandra, V., et al. (1991). Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology, 20* (suppl), S36-42.

Breyreuther, K., y Masters, C.L. (1991). Amyloid precursor protein (APP) and beta-A4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal function. *Brain Pathology, 1*, 241-251.

Brion, J.P., Passareiro, H., Nunez, J., y Flament-Durand, J. (1985). Mise en evidence immunologique de la proteine tau au niveau des lesions de degenerescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol, 95*, 229.

Broadbent, D.E. (1958). *Perception and communication*. Nueva York: Pergamon Press.

Broadbent, D.E. (1984). The maltese cross: A new simplistic model for memory. *The Behavioral and Brain Sciences, 7*, 55-94.

Brooks, D.J., y Baddeley, A. (1976). What can amnesic patients learn?. *Neuropsychologia, 14*, 111-122.

Bruce, D. (1985). On the origin of the term "neuropsychology". *Neuropsychologia, 23*, 813-814.

Brun, A. (1983). An overview of light and electron microscopic changes. En B. Reisberg (Ed.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: The Free Press.

Bub, D.N, Black, S., Hampson, E, y Kertesz, A. (1988). Semantic Encoding of Pictures and Words: Some Neuropsychological Observations. *Cognitive Neuropsychology, 5 (1):* 27-66.

Bub, D.N., Cancelliere, A., y Kertesz, A. (1985). Whole-word and analytic translation of spelling to sound in a nonsemantic reader. En K. Patterson, J. C. Marshall y N. Coltheart (Eds.), *Surface dyslexia*. Londres: Erlbaum.

Budinger, T.F. (1996). Neuroimaging Applications for the Study of Alzheimer's Disease. En Z.S. Khachaturian and T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease. Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Bullido, M.J., Artiga, M.J., Recuero, M., Sastre, I., García, M.A., Aldudo, J., Lendon, C., Woo Han, A., Morris, J.C., Frank, A., Vázquez, J., Goate, A., y Valdivieso, F. (1998). A polymorphism in the regulatory region of APOE associated with risk for Alzheimer's dementia. *Nature Genetics, 18*, 69-71.

Burke, D.M., White, H., y Diaz, D.L. (1987). Semantic Priming in Young and Older Adults: Evidence for Age Constancy in Automatic and Attentional Processes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 13* (1), 79-88.

Burns, T., Mortimer, J.A., y Merchak, P. (1994). Cognitive Performance Test: A New Approach to Functional Assessment in Alzheimer's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 7*, 46-54.

Buschke, H., y Fuld, P.A. (1974). Evaluation of storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology, 11*, 1019-1025.

Butters N., Granholm E., Salmon D., Grant I., y Wolfe, J. (1987). Episodic and Semantic Memory: A Comparison of Amnesic and Demented Patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 9* (5), 470-497.

Butters, N., Salmon, D.P., Cullum, C.M., Cairns, P., Moss, M., y Cermak, L.S. (1988). Differentiation of Amnesic and Demented Patients with the Wechsler Memory Scale-Revised. *The Clinical Neuropsychologist, 2* (2), 133-148.

Butters, N., Salmon, D.P., Heindel, W.C., y Granholm, E. (1988). Episodic, semantic and procedural memory: Some comparisons of Alzheimer and Huntington disease patients. En R.D. Terry (ed.), *Aging and the brain*. Nueva York: Raven Press.

Cacabelos, R. (1997). Enfermedad de Alzheimer: Diagnóstico molecular y tratamiento farmacológica. En *Daño cerebral y calidad de vida: demencias*. Madrid: Fundación Mapfre Medicina.

Callahan, L.M. y Coleman, P.D. (1995). Neurons bearing neurofibrillary tangles are responsible for selected synaptic deficits in Alzheimer's disease. *Neurobiology and Aging, 16*, 311-314.

Camp, C.J. (1989). Facilitation of new learning in Alzheimer's disease. In G. Gilmore, P. Whitehouse y M. Wykle (Eds.), *Memory and aging: Theory, research and practice*. New York: Springer.

Camp, C.J. y Stevens, A.B. (1990). Spaced-retrieval: a memory intervention for dementia of the Alzheimer's type (DAT). *Clinical Gerontologist, 10*, 658-661.

Camp, C.J., Judge, K.S., Bye, C.A., Fox, K.M., Bowden, J., Bell, M., Valencic, K., y Mattern, J.M. (1997). An Intergenerational Program for Persons With Dementia Using Montessori Methods. *The Gerontologist, 37* (5).

Camp, C.J., y McKitrick, L.A. (1992). Memory interventions in Alzheimer's -type dementia populations: Methodological and theoretical issues. In R.L. West y J.D. Sinnott (Eds.), *Everyday memory and aging: Current research and methodology*. New York: Springer-Verlag.

Camp, C.J., y Schaller, J.R. (1989). Epilogue: spaced-retrieval memory training in an adult day-care center. *Educational Gerontology, 15*, 641-648.

Campbell, R. (1987). Cognitive neuropsychology. En G. Claxton (ed.), *New directions in cognition*. Londres: Routledge and Kegan Paul.

Caplan, D. (1992). *Language: Structure, Processing and Disorders*. Cambridge, MA: MIT, Press.

Caramazza, A., Hills, A., Rapp, B.C., y Romani, C. (1990). The Multiple Semantics Hypothesis: Multiple Confusions? *Cognitive Neuropsychology, 7 (3)*: 161-189.

Carlessimo, G.A. (1994). Perceptual and conceptual priming in amnesic and alcoholic patients. *Neuropsychologia, 32*, 903-921.

Carmichael, L., Hogan, H., y Walter, A. (1932). An experimental study of the effect on language on the reproduction of visually perceived form. *Journal of Experimental Psychology, 15*, 73-86.

Carr, A.T., Woods, R.T., y Moore, B.J. (1986). Developing a micro-computer based automated testing system for use psychogeriatric patients. *Bulletin of Royal College of Psychiatrist, 10*, 309-312.

Cassirer, E. (1981). *Kant's life and thought*. New Haven: Yale University Press.

Cermak, L.S., Lewis, R., Butters, N., y Goodglass, H. (1973). Role of verbal mediation in performance of motor tasks by Korsakoff patients. *Perceptual dn Motor Skills, 37*, 259-262.

Cermak, L.S., Talbot, N., Chandler, K., y Wolbarst, L.R. (1985). The perceptual priming phenomenon in amnesia. *Neuropsychologia, 23*, 615-622.

Clark, C.M., Leach, K.L., Trojanowski, J.Q., y Lee, V.M.Y. (1991). Characterization and differential distribution of three major human protein kinase C (PKC) isozymes (PKCalpha, PKCbeta, PKCgamma) of the central nervous system in normal and Alzheimer's disease brain. *Lab Invest, 64*, 35-44.

Clark, E.V. (1977). Strategies and the mapping problems in first language acquisition. En J. Macnamara (ed.), *Language, learning and thought*. Nueva York: Academic Press.

Claus, J.J., van Harskamp, F., Breteler, M.M.B., et al. (1994). The diagnostic value of SPECT: with Tc 99m HMPAO in Alzheimer's disease: a population-based study. *Neurology, 44*, 454-461.

Coben, L.A., Chi, D., Snyder, A.Z., y Storandt, M. (1990). Replication of a study of frecuency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroenceph Clinical Neurophysiology, 75*, 148-154.

Coburn, K.L., Ashford, J.W., y Moreno, M.A. (1991). Visual evoked potentials in dementia: Selective delay of flash P2 in probable Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 3*, 431-435.

Coburn, K.L., Parks, R.W., y Pritchard, W.S. (1993). Electrophysiological Indexes of Cortical Deterioration and Cognitive Impairment in Dementia. En Randolph, W. Parks, Ronald F. Zec, and Robert S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Oxford University Press.

Coen, R.F., Swanwick, G.R.J., O'Boyle, C.A., y Coakley, D. (1997). Behavior disturbance and other predictors of carer burden in Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 12*, 331-336.

Coffey, C.E., Wilkinson, W.E., Parashos, I.A., Soady, S.A.R., Sullivan, R.J., Patterson, L.J., Figiel, G.S., Webb, M.C., Spritzer, C.E., y Djang, W.T. (1992). Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: A cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology, 42*, 524-536.

Cohen, N., y Squire, L. (1980). Preserved learning and retention of pattern analyzing skills in amnesia: Dissociations of knowing how and knowing that. *Science, 210*, 207-210.

Cohen-Mansfield, J. (1996). Inappropriate Behavior. En Z. S. Khachaturian y T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease, Cause(s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Cole, G.M., Masliah, E., Shelton, E.R., Chan, H., Terry, R.D., y Saitoh, T. (1991). Accumulation of N-terminal sequence but not C-terminal sequence of beta-protein precursor in the neuritic component of Alzheimer disease senile plaque. *Neurobiology of Aging, 12*, 85-91.

Cole, M., y Dastoor, D. (1983). The Hierarchic Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical and Experimental Gerontoly, 5*, 219-234.

Coltheart, M. (1986). Cognitive Neuropsychology. En M. Posner y O.S.M. Marin (Eds.), *Attention and Performance, XI*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.

Collins, A.M. y Loftus, E.F. (1975) A Spreading-Activation Theory of Semantic Processing. *Psychological Review, 82* (6), 407-428.

Copeland, J.T.M., Kelleher, M.J., Kellett, J.M. (1976). A semistructured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: The Geriatric Mental State Schedule.I: Development and reliability. *Psychological Medicine, 6*, 439-444.

Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics, 7*, 180-184.

Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J. et al. (1995). Apolipoprotein E survival in Alzheimer's disease patients and the competing risks of death and Alzheimer's disease. *Neurology, 45*, 1323-1328.

Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schemechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., y Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science, 261*, 921-923.

Coria Balanzat, F. (1996). Fundamentos neuroquímicos de las demencias. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Coria Balanzat, F. (1997). Proteínas amiloidogénicas como marcadores biológicos de la EA. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Drug Farma.

Coria, F., Moreno, A., Rubio, I., García, M.A., Morato, E., y Mayor, F. (1993). The cellular pathology associated with β-amyloid deposits in non-demented elderly individuals. *Neuropathol Appl Neurobiol, 19*, 261-268.

Coria, F., Rubio, I., y Bayon, C. (1994). Alzheimer's disease, beta-amyloidosis, and aging. *Rev Neurosci, 5*, 275-292.

Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skills after bilateral medial temporal lobe excision. *Neuropsychologia, 6*, 225-265.

Coslett, H.B., y Saffran, E.M. (1989). Preserved object recognition and reading comprehension in optic aphasia. *Brain, 112*, 1091-1110.

Cotman, C.W., y Pike, C.J. (1994). β-Amyloid and its Contributions to Neurodegeneration in Alzheimer Disease. En R.D. Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press.

Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin, 104*, 163-191.

Cowburn, R.F. (1995). Membrane alterations in Alzheimer's disease and aging. *Trends in Neuroscience, 18*, 483-484.

Coyle, J.P., Price, D.L., y Delong, M.R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science, 219*, 1184-1190.

Coyle, J.P., y Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science, 262*, 689-700.

Craik, F.I.M., y Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 11*, 671-684.

Cras, P., Kawai, M., Lowery, D., Gonzalez-DeWhitt, P., Greenberg, B., y Perry, G. (1991). Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA, 88*, 7552-7556.

Crawford, JG. (1998). Alzheimer's disease risk factors as related to cerebral blood flow: additional evidence. *Medical Hypotheses, 50*(1), 25-36.

Crichton-Browne, J. (1874). Senile dementia. *British Medical Journal, I*, 601-603, 640-643.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., y Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*, 2308-2314.

Cummings, S.M. (1996). Spousal Caregivers of Early Alzheimer's Patients: A Psychoeducational Support Group Model. *Journal of Gerontological Social Work 26* (3/4), 83-98.

Chan A., Butters N., Paulsen J., Salmon D., Swenson M., y Maloney L. (1993). An Assessment of the Semantic Network in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience 5:*, No. 2: 254-261.

Chan A., Butters N., Salmon D., y McGuire, K.A. (1993a). Dimensionality and Clustering in the Semantic Network of Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Psychology and Aging, 8* (3), 411-419.

Chan, A.S., Butters, N., Salmon, D.P., Johnson, S.A., Paulsen, J.S., y Swenson, M.R. (1995). Comparison of the Semantic Network in Patients with Dementia and Amnesia. *Neuropsychology, 9* (2), 177-186.

Chandra V., Ganguli M., Ratcliff G., Pandav R., Sharma S., Gilby J., Belle S., Ryan C., Baker C., y Seaberg E. (1994). Studies of the epidemiology of dementia: comparisons between developed and developing countries. *Aging 6* (5), 307-21.

Chang, T.M. (1986). Semantic Memory: Facts and Models. *Psychological Bulletin, 99* (2), 199-220.

Charletta D., Bennett D., y Wilson R. (1993) Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. En R.W. Parks, R.F. Zec, R.S. Wilson (Eds.) *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Nueva York: Oxford University Press.

Chen, X., Xia, Y., Alford, M., et al. (1995). The CYP2D6B allele is associated with a milder synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 38*, 653-658.

Chenery, H.J., Ingram, J.C., y Murdoch, B.E. (1994). The Effect of Repeated Prime-Target Presentation in Manipulating Attention-Induced Priming in Persons with Dementia of the Alzheimer's Type. *Brain and Cognition, 25*: 108-127.

Chertkow H., Bub D., Bergman H., Bruemmer A., Merling A., y Rothfleisch J. (1994). Increased Semantic Priming in Patients with Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 4*: 608-622.

Chertkow, H., Bub, D., y Caplan, D. (1992). Constraining Theories of Semantic Memory Processing: Evidence from Dementia. *Cognitive Neuropsychology, 9 (4)*: 327-365.

Chertkow, H., Bub, D., y Seidenberg M. (1989). Priming and Semantic Memory Loss in Alzheimer's Disease. *Brain and Language, 36*: 420-446.

Chertkow, H., y Bub, D. (1990). Semantic Memory Loss in Dementia of Alzheimer's Type: What do Various Measures Measure?. *Brain, 113*: 397-417.

Chui, H.C., Lyness, S., Sobel, E., y Schneider, L.S. (1994). Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster rate of progression in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology, 51*, 676.

Chui, H.C., Teng, E.L., Henderson, V.W., y Moy, A.C. (1985). Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology, 35*, 1544.

Chui, H.C., Victoroff, J.I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., y Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology 42*, 473-480.

Dale, P.M. (1993). *Medical biographies. The ailments of thirty-three famous persons.* Norman and London: University of Oklahoma Press.

Damasio, A.R., Damasio, H., Tranel, D., y Brandt, J.P. (1990). Neural regionalisation of knowledge access: preliminary evidence. En *Symposia on Quantitative Biology, 55*, 1039-1047. Laboratory Press, Cold Spring Harbor.

Damasio, A.R., Damasio, H., y Tranel, D. (1990). Impairments of visual recognition as clues to the process of memory. En G.M. Edelman,. W.E. Gall y W.M. Cowan (Eds.), *Signal and Sense: Local and Global Order in Perceptual Maps.* Nueva York: Wiley-Liss.

Damasio, A.R., Eslinger, P., Damasio, H., Van Hoesen, G.W., y Cornell, S. (1985). Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Archives of Neurology, 42*, 252-259.

Damasio, H., Eslinger, P., Damasio, A.R., Rizzó, M., Huang, H.K., y Demeter, S. (1983). Quantitative Computed Tomographic analysis in the Diagnosis of Dementia. *Archives of Neurology, 40*, 715-719.

Davies, P., y Maloney, A.J.R. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet, 2*, 1403.

Davis, K.L., Thal, L.J., Gamzu, E., et al. (1992). Tacrine in patients with Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *New England Journal of Medicine, 327*, 1253-1259.

De Kosky, S.T., Shilh, W.J., Schmitt, F.A., et al. (1990). Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders, 4*, 14-23.

De Quincey, T. (1854). *Last days of Immanuel Kant and other writings*. Edimburgo: Adam and Charles Black.

De Renzi, E., Liotti, M., y Nichelli, P. (1987). Semantic amnesia with preservation of autobiographic memory: a case report. *Cortex, 23*, 575-597.

De Renzi, E., y Vignolo, L.A. (1962). The Token Test: A sensitive test to detect disturbances in aphasics. *Brain, 85*, 665-678.

Delacourte, A., y Defossez, A. (1986). Alzheimer' disease: tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Biol Chem, 261*, 6084-6089.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Fridlund, A.J., y Kaplan, E. (1990). A cognitive science approach to neuropsychological assessment. En P. McReynolds, J.C. Rosen y G.J. Chelune (Eds.), *Advances in Psychological Assessment (vol. 7)*. Nueva York: Plenum Press.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., y Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation (versión en castellano, Benedet y Alejandre, 1995; Benedet, Alejandre y Garriga, 1998).

Delis, D.C., Kramer, J.H., y Kaplan, E. (Manuscrito no publicado). *California discoursive memory test*.

Denes, G., y Semenza, C. (1975). Auditory modality-specific anomia: Evidence from a case of pure word deafness. *Cortex, 11*, 401-411.

Detoledo-Morrell, L., Sullivan, M.P., Wilson, R.S., Bennett, D.A., y Spencer, S. (1997). Alzheimer's disease: in vivo detection of differential vulnerability of brain regions. *Neurobiol Aging, 18*, 463-468.

Devanand DP, Brockington CD, Moody BJ, et al. (1992). Behavioral syndromes in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatry, 4*, 161-184.

Devlin, J.T., Gonnerman, L.M., Andersen, E.S., y Seidenberg, M.S. (1998). Category Specific Semantic Deficits in Focal and Widespread Brain Damage: A Computational Account. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10 (1)*, 77-94.

Deweer, B., Ergis, A.M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., y Dubois, B. (1994). Explicit Memory, Procedural Learning and Lexical Priming in Alzheimer's disease. *Cortex, 30*: 113-126.

Dewji, N.N., y Singer, S.J. (1996). Genetic clues to Alzheimer's disease. *Science, 271*, 159-160.

Diderot, D., y d'Alambert, J. (1754). *Encyclopédie ou Dictionnaire Raisonné des Sciences, des Arts et des Métires, par une Societé de Gens de Lettres*, vol. 4, pp. 807-8. París: Briasson, David, Le Breton, Durand.

Divry, P. (1947). Cerebral ageing. *Journal Belge Neurology and Psichiatry, 47*, 65.

Drachman, D.A., y Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. *Archives of Neurology, 30*, 113.

Dresse, A., Marechal, D., Scuvee-Moreau, J., y Seutin, V. (1994). Towards a pharmacological approach of Alzheimer's disease based on the molecular biology of the amyloid precursor protein (APP). *Life Science, 55*, 2179-2187.

Duara, R. (1992). Dementia. En J.C. Mazziotta y S. Gilman (Eds.), *Clinical Brain Imaging: Principles and imaging*. Philadelphia: F.A. Davis Company.

Duara, R. (1994). Neuroimaging with CT and MRI in Alzheimer disease. En R.D.Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press.

Duncan, M.W., Marini, A.M., Watters, R., Kopin, I.J., y Markey, S.P. (1992). Zinc, a neurotoxin to cultured neurons, contaminates cycad flour prepared by traditional guamanian methods. *Journal of Neuroscience, 12*, 1523-1537.

Durson, F.T., y Johnson, M. (1979). Facilitation in naming and categorizing repeated pictures and words. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 5*, 449-459.

Eagger, S.A., Levy, R., y Sahakian, B.J. (1991). Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet, 337*, 989-992.

Earnest, M.P., Heaton, R.K., Wilkinson, W.E., y Manke, W.F. (1979). Cortical atrophy, ventricular enlargement and intellectual impairment in the aged. *Neurology, 29*, 1138-1143.

Eastwood, R., Amaducci, L., Brayne, C., et al. (1996). (Writing Comittee Lancet Conference 1996). The Challenge of the Dementias. *Lancet, 347*, 1303-1307.

Eberling, J.L., Jagust, W.J., Reed, B., et al. (1992). Reduced temporal lobe floow in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 13*, 483-491.

Ellis, A.W. (1983). Syndromes, slips and structures. *Bulletin of the British Psychological Society, 36*, 372-374.

Ellis, A.W., y Young, A.W. (1996). *Human Cognitive Neuropsychology. A Textbook with Readings*. Hove: Lawrence Erlbaum Publishers.

Erkinjuntti, T. (1987). Differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia: evaluation of common clinical methods. *Acta Neurologica Scandinavica, 76*, 433.

Erkinjuntti, T., Larsen, T., Sulkava, R., Ketonen, L., Laaksonen, R., y Palo, J. (1988). EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica, 76*, 36-43.

Erzigkeit H. (1989). The SKT -a short cognitive performance test as an instrument for the assessment of clinical efficacy of cognitive enhancers. En W. Bergener, B. Reisberg (Eds.), *Diagnosis and treatment of senile dementia*. Heidelberg: Springer-Verlag.

Eslinger, P.J., Damasio, A.R., Benton, A.L., y Van Allen, M. (1985). Neuropsychologic detection of abnormal decline in older persons. *Journal of American Medical Association, 253*, 670-674.

Espert, R., Bertolín, J.M., Navarro, J.F., y González, A. (1995). Demencia: situación actual y perspectivas futuras (I). Diagnóstico diferencial, epidemiología y factores de riesgo. *Revista de Neurología, 23* (119), 70-76.

Espert, R., Bertolín, J.M., Navarro, J.F., y González, A. (1995a). Demencia: situación actual y perspectivas futuras (II). Marcadores biológicos. *Revista de Neurología, 23* (119), 77-85.

Esquirol, E. (1838). *Des Maladies Mentales*. París: Baillière.

Etienne, P., Robitaille, Y., Wood, P., et al. (1986). Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in avanced Alzheimer's disease. *Neuroscience, 19*, 1279-1291.

Evans, D.A. (1996). Descriptive Epidemiology of Alzheimer's Disease. En Z.S. Khachaturian y T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease, Cause(s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Evans, J.J., Heggs, A.J., Antoun, N., y Hodges, J.R. (1995). Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy: a new syndrome?. *Brain, 118*, 1-13.

Eysenck, M. (1984). *Handbook of cognitive psychology*. Londres: Lawrence Erlbaum Associate, Ltd.

Farah, M.J., Hammond K.M., Mehta, Z., y Ratcliff, G. (1989). Category-specificity and Modality-specificity in Semantic Memory. *Neuropsychologia, 27* (2), 193-200.

Farah, M.J., Mclelland, J.L. (1991). A Computational Model of Semantic Memory Impairment: Modality Specificity and Emergent Category Specificity: *General, 120* (4): 339-357.

Farrer, L.A., Brin, M.M., Elsas, L., et al. (1995). (American College of Medical Genetic/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer's disease. Consensus Statement): Statement on use of Apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease. *JAMA, 274*, 1627-1629.

Faust, D., y Fogel, B.S. (1989). The Development and Initial Validation of a Sensitive Bedside Cognitive Screening Test. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 177* (1), 25-31.

Fennema-Notestine, C., Butters, N., Heindel, W.C., y Salmon, D.P. (1994). Semantic Homophone Priming in Patients with Dementia of the Alzheimer's Type. *Neuropschology, 8,* 579-587.

Fenton, G.W. (1986). Electrophysiology of Alzheimer's disease. *British Medical Bulletin, 42*, 29-33.

Fernández Guinea, S. y Muñoz Céspedes, J.M. (1997b) . Programa de intervención en daño cerebral adquirido: las familias y la falta de conciencia de las limitaciones en el proceso de rehabilitación. *Mapfre Medicina 8*, 191-200.

Fernández Guinea, S., Hens, M., Muñoz Céspedes, J.M., Pérez, M., y Laserna, J.A. (1997). La evaluación neuropsicológica en el diagnóstico diferencial de la demencia de tipo Alzheimer y la afasia progresiva primaria. Poster presentado en la Conferencia Nacional de Alzheimer. Pamplona, 6-9 de noviembre de 1997.

Fernández Guinea, S., Hens, M., y Muñoz Céspedes, J.M. (1997). Language disturbances and neuropsychological evaluation in neurodegenerativa disease: a case study. Poster presentado en el Congreso Europeo EUROBRAIN 97. Aalborg, Dinamarca, 26-29 de noviembre de 1997.

Fernández Guinea, S., Muñoz Céspedes, J.M., Pelegrín, C., y Hens, M. (1997). *How do patients with dementia of the Alzheimer type perform the Clock Drawing Test?*. Poster presentado en el Congreso Europeo EUROBRAIN 97. Aalborg, Dinamarca, 26-29 de noviembre de 1997.

Fernández Guinea, S., Muñoz Céspedes, J.M., Pelegrín, C., y Marta, E. (En prensa). La evaluación neuropsicológica en las demencias: descripción de las funciones mentales superiores e instrumentos más eficaces en su exploración. En A. Chinchilla (ed.), *Psiquiatría y Demencia*. Barcelona: Masson.

Fernández Guinea, S., Muñoz Céspedes, J.M., y Pelegrín, C. (1997). *El test del reloj en el diagnóstico precoz y diferencial de la demencia de tipo Alzheimer*. Poster presentado en la Conferencia Nacional de Alzheimer. Pamplona, 6-9 de noviembre de 1997.

Fernández Guinea, S., Muñoz Céspedes, J.M., y Pelegrín, C. (en prensa). Evaluación y rehabilitación neuropsicológica de las personas con demencia. En A. Ruano y J.M. Muñoz-Céspedes (Eds.), *Psicología de la Rehabilitación en las deficiencias y discapacidades físicas*. Madrid: Mapfre editorial.

Fernández Guinea, S., y Muñoz Céspedes, J.M. (1997). Aproximación al conocimiento de la demencia. En *Daño cerebral y calidad de vida: demencias*. Madrid: Mapfre editorial.

Fernández Guinea, S., y Muñoz Céspedes, J.M. (1997a). El estudio de la memoria semántica en la demencia de tipo Alzheimer. En *Daño cerebral y calidad de vida: demencias*. Madrid: Mapfre editorial.

Fernández, C.D. (1991). *La población mundial*. Madrid: Editorial Granada.

Ferrer Abizanda, I. (1996). Neuropatología de las demencias. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Fewster, P.H., Griffin-Brooks, S., MacGregor, J., Ojalvorose, E., y Ball, M.J. (1991). A topographical pathway by which histopathological lesions disseminate through the brain of patients with Alzheimer's disease. *Dementia, 2*, 121-132.

Fiksel, J.R., y Bower, G.H. (1976). Question-answering by a semantic network of parallel automata. *Journal of Mathematical Psychology, 13*, 1-45.

Finger, S. (1994). *Origins of Neurocience. A History of Explorations into Brain Function*. Nueva York: Oxford University Press.

Fischer, B., Lehrl, S., Woelk, H., y Fischer, U. (1995). *Diagnóstico precoz de los trastornos causantes de demencia en individuos de edad avanzada*. Barcelona: Profomarco.

Fischer, O. (1907). Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmaessege Verandaerung der Hirnrinde bei seniler Demenz. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie, 22*, 361-372.

Flicker, C., Ferris, S.H., Crook, T., y Bartus, R.T. (1987). Implications of memory and language dysfunction in the naming deficit of senile dementia. *Brain and Language, 31*, 187-200.

Flicker, C., Ferris, S.H., y Reisberg, B. (1991) Mild Cognitive Impairment in the Elderly: Predictors of Dementia. *Neurology 41*: 1006-1009.

Flórez Lozano, J.A. (1996). *Enfermedad de Alzheimer. Aspectos psicosociales*. Barcelona: EdikaMed.

Fodor, J. (1983). *The modularity of mind*. Cambridge, Mass: M.I.T. Press.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., y McHugh, P.R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research, 12*, 189.

Folstein, M.F., y McHugh, P.R. (1978). Dementia syndrome of depression. En R. Katzman. R.D. Terry, K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press.

Ford, J.M., Woodward, S.H., Sullivan, E.V., Isaacks, B.G., et al. (1996). N400 evidence of abnormal responses to speech in Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 99*(3, 235-246.

Forster, D.P., Newens, A.J., Kay, D.W., y Edwardson, J.A. (1995). Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *Journal of Epidemiology of Community Health, 49*, 253-258.

Frank, A. (1997). Apo-E y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid: Drug Farma.

Frank, A. (1997a). *Abordaje diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad de Alzheimer.* I Conferencia Nacional de Alzheimer. Pamplona, 4-6 noviembre 1997.

Frank, A., Bullido, M.J., Santana, M., et al, (1995). Expresión clínica del genotipo APO-E en la enfermedad de Alzheimer (resumen). *Neurología, 10*, 448.

Fratiglioni, L., Viitanen, M., von Strauss, E., Tontodonati, V., Herlitz, A., y Winblad, B. (1997). Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology, 48*(1), 132-8.

Frolich, L., y Riederer, P. (1995). Free radical mechanisms in dementia of Alzheimer type and the potencial for antioxidative treatment. *Arzneimietteforschung, 45*, 443-446.

Fuld, P., Katzman, R., Davies, P., y Terry, R.D. (1982). Intrusions as a sign of Alzheimer's dementia: chemical and pathological verification. *Annals of Neurology, 11*, 155-159.

Fuld, P.A. (1984). Test profile of cholinergic dysfunction and of Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical Neuropsychologist, 6*, 393-400.

Fuller, S.C. (1907). A study of the neurofibrils in dementia paralytica, dementia senilis, chronic alcoholism, cerebral lues and microcephalic idiocy. *American Journal of Insanity, 63*, 415-468.

Fuller, S.C. (1912). Alzheimer's disease (senium praecox): the report of a case and review of published cases. *Journal of Nervous and Mental Disease, 39*, 440-455; 536-557.

Funnell, E., y Hodges, J.R. (1991). Progressive Loss of Access to Spoken Word Forms in a Case of Alzheimer's Disease. *Proc. R. Soc. Lond., 143*, 173-179.

Funnell, E., y Sheridan, J. (1992). Categories of Knowledge? Unfamiliar Aspects of Living and Nonliving Things. *Cognitive Neuropsychology, 9 (2):* 135-153.

Gainotti, G. (1993). Mechanisms underlying semantic-lexical disorders in Alzheimer's disease. En F. Boller and J. Grafman (Eds.) *Handbook of Neuropsychology*, Vol. 8. Elsevier Science Publishers.

Gainotti, G., Di Betta, A.M., y Silveri, C. (1996). The Production of Specific and Generic Associates of Living and Nonliving, High- and Low-Familiarity Stimuli in Alzheimer's Disease. *Brain and Language, 54*, 262-274.

Gainotti, G., Miceli, G., Caltagirone, C., Silveri, M.C., y Masullo, C. (1981). The relationship between type of naming error and semantic-lexical discrimination in aphasic patients. *Cortex, 17*, 401-409.

Gajdusek, D.C. (1987). A new recognized mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease, Amyotrophic lateral sclerosis and other degenerative neurological diseases: the beta-fibrillosis of brain. En R.J. Jarihawara y S.L. Schowoebi (Eds.), *Nutrition, Health and Peace*. Palo Alto (California): Linus Pauling Institute.

Gajdusek, D.c. (1994). Spontaneous generation of infectious nucleating amyloids in the transmissible and nontransmissible cerebral amyloidoses. *Molecular Neurobiology, 8*, 1-13.

Gardner, H., Boller, F., Moreines, J., y Butters, N. (1973). Retrieving information from Korsakoff patients: Effects of categorial cues and reference to the task. *Cortex, 9*, 165-175.

Garrard, P., Perry, R., y Hodges, J.R. (1997). Disorders of semantic memory. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 62*, 431-435.

Gearing, M., Mirra, S.S., Hansen, L.A., Hedreen, J.C., Sumi, S.M., y Heyman, A. (1995). Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease: CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). *Neurology, 45*, 461.

Geddes, J.W., Tekirian, T.L., Soultanian, N.S., Ashford, J.W., Davis, D.G., y Markesbery, W.R. (1997). Comparison of neuropathologic criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 18* (4) (Suppl. 1), S99-S105.

Geldmacher, D.S., y Whitehouse, P.J. (1997). Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology, 48* (Suppl 6), S2-S9.

George-Hyslop, P.H. (1994). The Molecular Genetics of Alzheimer's Disease. En R.D.Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press.

Geschwind, N. (1975). The apraxias: Neural mechanisms of disorders of learned movement. *American Scientist, 63* (2), 188-195.

Giacobini, E. (1993). Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: new drugs and novel strategies. En B. Corain, K. Iqbal, M. Nicolini, B. Winblad, H. Wisniewski, P. Zatta (Eds.), *Alzheimer's disease: Advances in clinical and basic research*. Chichester: John Wiley & Sons.

Giacobini, E. (1996). Alzheimer Insight, 2, 1-4.

Giustolisi, L., Bartolomeo, P., Daniele, A., Marra, C., y Gainotti, G. (1993). Category-specific semantic impairment for living things in the early stages of Alzheimer's disease: Further evidence from a study on singles cases. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15*, 403.

Glass, A.L., y Holyoak, K.J. (1975). Alternative conceptions of semantic memory. *Cognition, 3*, 313-339.

Glenner, G.G. (1979). Congophilic microangiopathy in the pathogenesis of Alzheimer's syndrome. *Medical Hypotheses, 5*, 1231-1236.

Glenner, G.G., y Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun, 120*, 885-890.

Glenner, G.G., y Wong, C.W. (1984a). Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun, 122*, 1131-1135.

Glosser, G., y Friedman, R. (1991) Lexical but Semantic Priming in Alzheimer's Disease. *Journal of Psychology and Aging, 6* (4), 522-527.

Glucksberg, S. (1984). The functional equivalence of common and multiple codes. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 23*, 100-104.

Goate, A., Hardy, J.A., Owen, M.J., et al. (1990). Genetics of Alzheimer's disease. En R.J. Wurtman, S. Corkin, J.H. Growdon, E. Ritter-Walker (Eds.), *Advances in Neurology, vol. 51*. Nueva York: Raven Press.

Goedert, M., Spillantini, M.G., y Crowther, R.A. (1991). Tau proteins and neurofibrillary degeneration. *Brain Pathology, 1*, 279-286.

Goldgaber, D., Lerman, M.I., McBride, O.W., Saffiotti, U., y Gajdusek, D.C. (1987). Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science, 235*, 877.

Goldstein, K. (1942). *After effects of brain injuries in war.* New York: Grune & Stratton.

Goldstein, F.C., Green, J., Presley, R., y Green, R. (1992). Dysnomia in Alzheimer's disease: An evaluation of neurobehavioral subtypes. *Brain and Language, 43,* 308-322.

Gómez, E., del Barrio, A., y Jiménez-Alfaro, I. (1997). Respuesta pupilar a tropicamida en la demencia de tipo Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid: Drug Farma.

Gonnerman, L.M., Andersen, E.S., Devlin, J.T., Kempler, D., y Seidenberg, M.S. (1997). Double Dissociation of Semantic Categories in Alzheimer's Disease. *Brain and Language 57*, 254-279.

González Montalvo, JA. (1991). *Creación y validación de un test de lectura para el diagnóstico del deterioro mental en el anciano.* Tesis Doctoral. Universidad Complutense, Madrid, 1991.

Goodglass H, y Kaplan E. (1983). *Test de Boston para el diagnóstico de la afasia.* Philadelphia: Lea and Febiger (Traducción y adaptación en castellano de García-Albea y Sánchez, en Editorial Médica Panamericana, 1986).

Goodglass H, y Kaplan E. (1983a). *Assessment of aphasia and related disorders* (2 ed). Philadelphia: Lea and Febiger.

Goodglass, H., Klein, B., Carey, P., y James, K.J. (1966). Specific semantic word categories in aphasia. *Cortex, 2*, 74-89.

Gordon, N. (1995). Apoptosis (programmed cell death) and other reasons for elimination of neurons and axons. *Brain Dev, 17*, 73-77.

Gotz, J., Probst, A., Spillantini, M.G., Schafer, T., Jakes, R., Burki, K., y Goedert, M. (1995). Somatodendritic localization and hyperphosphorylation of tay protein in transgenic mice expressing the longest human brain tau isoform. *EMBO Journal, 14*, 1304-1313.

Gotz, M.E., Kunig, G., Riederer, P., y Youdim, M.B. (1994). Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmacol Therapy, 63*, 37-122.

Gowers, W.R. (1902). A lecture on abiotrophy. *Lancet, I*, 1003-1007.

Grady C.L., Haxby J.V., Horwitz B., SundaramM., Berg G., Schapiro M., Friedland R.P., y Rapoport S.I. (1988). Longitudinal Study of the Early Neuropsychological and Cerebral Metabolic Changes in Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 5*: 576-596.

Graf, P., Squire, L., y Mandler, G. (1984). The information that amnesic patients do not forget. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory, 10*, 164-178.

Graf, P., y Schacter, D.L. (1985). Implicti and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 11*, 501-518.

Graf, P., y Schacter, D.L. (1987). Selective effects of interference on implicit and explicit memory for new associations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 13*, 45-53.

Graff-Radford, N.R., Damasio, A.R., Hyman, B.T., Hart, M.N., Tranel, D., Damasio, H., et al. (1990). Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: a neuropsychological, radiologic, and anatomic study. *Neurology, 40*, 620-626.

Graham, K., y Hodges, J.R. (1997). Differentiating the Roles of the Hippocampal Complex and the Neocortex in Long-Term Memory Storage: Evidence From the Study of Semantic Dementia and Alzheimer's Disease. *Neuropsychology, 11*, (1), 77-89.

Graves, A.B., van Duijn, V., Chandra, V., et al. (1991). Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology, 20* (supp), S48-S57.

Green, R. (1997). *Treatment of Cognitive Symptoms in Alzheimer's Disease.* I Conferencia Nacional de Alzheimer. Pamplona, 4-6 noviembre 1997.

Greenamyre, J.T., y Young, A.B. (1989). Excitatory aminoacids and Alzheimer's disease. *Neurobiology and Aging, 10*, 593-602.

Greene, J.D.W., Hodges, J.R., y Baddeley, A. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia, 12*, 1647-1670.

Greene, J.D.W., y Hodges, J.R. (1996). Semantic processing. En R.G. Morris (Ed.), *The Cognitive Neuropsychology of Alzheimer-Type Dementia.* Oxford University Press.

Greene, J.D.W., y Hodges, J.R. (1996b). Identification of famous faces and names in early Alzheimer's disease. *Brain, 119*, 111-128.

Grober, E., Buschke, H., Kawas, C., y Fuld, P. (1985). Impaired Ranking of Semantic Attributes in Dementia. *Brain and Language, 26*: 276-286.

Gronwall, D.M.A. (1977). Paced Auditory Serial-Addition Task: A measure of recovery from conscious. *Perceptual and Motos Skills, 44*, 367-373.

Gronwall, D.M.A., y Sampson, H. (1974). *The psychological effects of concussion.* Auckland: University Press/Oxford University Press.

Grosse, D.A., Wilson, R.S., y Fox, J.H. (1990). Preserved Word-stem Completion Priming of Semantically Encoded Information in Alzheimer's Disease. *Journal of Psychology and Aging, 5* (2), 304-306.

Gude Ruiz, R., Calvo Mauri, J.F., y Carrasco López, F.J. (1994). Adaptación española y estudio piloto de una prueba telefónica de estado cognitivo para la evaluación y despistaje en la valoración y seguimiento de la demencia. *Atención Primaria, 13*, 61-66.

Guzman, E. (1993). Rehabilitación de las funciones mentales superiores: contribuciones de la neuropsicología. *Archivos de Neurobiología, 56* (2), 89-99.

Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zilhka, E., DuBoulay, G.H., McAllister, V.L., Marshall, J., Russell, R.W.R., y Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology, 32*, 632-637.

Hakkéboutsch, B.M., y Geier, T.A. (1913). De la maladie d'Alzheimer. *Annales Médico-Psychologiques, 71*, 358.

Halstead, W.C. (1947). *Brain and Intelligence.* Chicago: University of Chicago Press.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23*, 56-62.

Hamos, J.E., DeGennaro, L.J., y Drachman, D.A. (1989). Synaptic loss in Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology, 39*, 355.

Hansen, L., Salmon, D., Galasko, D., Masliah, E., Katzman, R., DeTeresa, R., Thal, L., Pay, M.M., Hofstetter, R., Klauber, M., Rice, V., Butters, N., y Alford, M. (1990). The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology, 40*, 1.

Hardy, J. (1997). Amyloid, presinilins and Alzheimer's disease. *Trens in Neuroscience, 20*, 154-158.

Hardy, J., Goate, A., Owen, M., y Rossor, M. (1989). Presenile dementia associated with mosaic trisomy 21 in a patient with a Down syndrome child. *Lancet, 2*, 743-744.

Hart, J., Bernt, R.S., y Caramazza, A. (1985). Category-specific naming deficit following cerebral infarction. *Nature, 316*, 439-440.

Hart, J., y Gordon, B. (1990). Delineation of single-word semantic comprehension deficits in aphasia, with anatomical correlation. *Annals of Neurology, 27*, 226-231.

Hart, J., y Gordon, B. (1992). Neural subsystems for object knowledge. *Nature, 359*, 60-64.

Hartman, M. (1991). The Use of Semantic Knowledge in Alzheimer's Disease: Evidence for Impairments of Attention. *Neuropsychologia, 29* (3), 213-228.

Hasselmo, M.E. (1997). A computational model of the progression of Alzheimer's disease. *M D Computing, 14* (3), 181-191.

Hassoun, M. (1995). *Fundamentals of Artificial Neural Networks*. Cambrige, MA: The MIT Press.

Hayward, P.A., Bell, J.E., e Ironside, J.W. (1994). Prion protein immunocytochemistry reliable protocols for the investigation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Appl Neurobiol, 10*, 593-602.

Hebb, D.O. (1949). *The Organization of behavior.* New York: John Wiley & Sons.

Hefti, F., Lapchak, P.A., y Denton, T.L. (1992). Growth factors and neurotrophic factors in neurodegenerative disease. En Z.K. Khachaturian y J.P. Blass (Eds.), *Alzheimer's disease. New treatment strategies*. Nueva York: Marcel Dekker.

Heindel, W.C., Salmon, D.P., Shults, C.W., Walicke, P.A., y Butters, N. (1989). Neuropsychological Evidence for Multuple Implicit Memory Systems: A Comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's Disease Patients. *The Journal of Neuroscience, 9* (2), 582-587.

Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., y Riekkinen, P.J. (1991). Slow-wave activity in the spectral analysis of the electroencephalogram is associated with cortical dysfunctions in patients with Alzheimer's disease. *Behavioral Neuroscience, 105*(3), 409-415.

Henderson,V.W., Watt, L., y Buckwalter, J.G. (1996). Cognitive skills associated with estrogen replacement in women with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology, 21*(4), 421-430

Herch, E.L., Kral, V.A., y Palmer, R.B. (1978). Clinical value of the London Psychogeriatric Rating Scale. *Journal of American Geriatric Society, 26*, 348-354.

Hernanz Macías, A. (1997). Proteína tau y diagnóstico de la EA. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid: Drug Farma.

Hersch, E.L., Kral, V.A., y Palmer, R.B. (1978) Clinical value of the London Psychogeriatric Rating Scale. *Journal of American Geriatr Society, 26*, 348-354.

Heun, R., Schlegel, S., Graf-Morgenstern, M., Tintera, J., Gawehn, J., y Stoeter, P. (1997). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Dementia of Alzheimer Type. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 12*, 349-358.

Heyman, A. (1996). Heterogeneity of Alzheimer's Disease. In Z.S. Khachaturian and T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease. Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care*. CRC Press.

Heyman, A., Wilkinson, W.E., Hurwitz, B.J., Helms, M.J., Haynes, C.S., Utley, C.M., y Gwyther, L.P. (1987). Early-onset Alzheimer's disease: clinical predictors of institutionalization and death. *Neurology, 37*, 980.

Hillis, A.E., Rapp, B., y Caramazza, A. (1995). Constraining Claims about Theories of Semantic Memory: More on Unitary Versus Multiple Semantics. *Cognitive Neuropsychology, 12, (2)*, 175-186.

Hillis, A.E., Rapp, B.C., Romani, C., y Caramazza, A. (1990). Selective Impairment of Semantics in Lexical Processing. *Cognitive Neuropsychology, 7 (3)*: 191-243.

Hillis, A.E., y Caramaza, A. (1995). Cognitive and Neural Mechanisms Underlying Visual and Semantic Processing: Implications from "Optic Aphasia". *Journal of Cognitive Neuroscience, 7*, 4: 457-478.

Hillis, A.E., y Caramazza, A. (1991). Category-specific Naming and Comprehension Impairment: A Double Dissociation. *Brain, 114*: 2081-2094.

Hodges J.R., Patterson K., Oxbury S., y Funnell E. (1992) Semantic Dementia: Progressive Fluent Aphasia with Temporal Lobe Atrophy. *Brain 115*: 1783-1806.

Hodges J.R., Salmon D.P., y Butters N. (1990) Differential Impairment of Semantic and Episodic Memory in Alzheimer's and Huntington's Diseases: A Controlled Prospective Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 53*: 1089-1095.

Hodges J.R., Salmon D.P., y Butters N. (1991) The Nature of Naming Deficit in Alzheimer's and Huntington's Disease. *Brain 114*: 1547-1558.

Hodges J.R., Salmon D.P., y Butters N. (1992) Semantic Memory Impairment in Alzheimer's Disease: Failure of Access or Degraded Knowledge? *Neuropsychologia, 30* (4), 301-314.

Hodges J.R., Salmon D.P., y Butters N. (1993). Recognition and Naming of Famous Faces in Alzheimer's Disease: A Cognitive Analysis. *Neuropsychologia, 31* (8), 775-788.

Hodges, J.R., Graham, N., y Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organisation of semantic memory. Memory, 3, 463-495.

Hodges, J.R., Patterson, K., Graham, N., y Dawson, K. (1996). Naming and Knowing un Dementia of Alzheimer's Type. *Brain and Language 54*, 302-325.

Hoffman, M., Hock, C., Kühler, A., y Müller-Spahn, F. (1996). Interactive computer-based cognitive training in patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Psychiatry Research 30*, (6), 493-501.

Hofman, A., Rocca, W.A., Brayne, C., et al. (1991). The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *International Journal of Epidemiology, 20*, 736-748.

Holden, U.P., y Woods, R.T. (1988). Reality Orientation. *Psychological Approaches to the "Confused" Elderly*. Churchill Livingstone (2ª edición).

Holland, A. (1980). *Communicative abilities in daily living. A test of functional communication for aphasia adults*. Baltimore: University Park Press.

Hooper, H.E. (1982). *Hooper Visual Organization Test (VOT)*. Los Angeles: Western Psychological Services.

Hopfield, J. (1982). Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciencie, USA. 79*, 2554-2558.

Horwitz, B., McIntosh, A., Haxby, J., et al. (1995). Network analysis of PET-mapped visual pathways in Alzheimer type dementia. *Neuroreport, 6*, 2287-2292.

Huberman, M., Moscovitch, M., y Freedman, M. (1994). Comparison of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease on different explicit and implicit tests of memory *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 7*, 185-193.

Huff, F.J. (1988). The Disorder of Naming in Alzheimer's Disease. En L., Light, y D.M. Burke (Eds.). *Language, memory and aging*. Cambridge University Press.

Huff, F.J., Corkin, S., y Growdon, J.H. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain and Language, 28*, 235-249.

Hughes, C.P., Berg, L., Danzinger, W.L., et al. (1988). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry, 140*, 5666-5672.

Hulette, C., Mirra, S.S., Wilkinson, W.E., Heyman, A., Fillenbaum, G., y Clark, C.M. (1995). A prospective clinicalneuropathological study of parkinson's features in Alzheimer's disease, IX. *Neurology, 45*, 1991.

Humphreys, G.W, Riddoch, M.J., y Quinlan, P.T. (1988). Cascade Processes in Picture Identification. *Cognitive Neuropsychology, 5 (1):* 67-103.

Humphreys, G.W., y Riddoch, M.J. (1988a). On the Case for Multiple Semantic Systems: a Reply to Shallice. *Cognitive Neuropsychology, 5 (1):*143-150.

Huntington, G. (1872). On Chorea. *Medical and Surgical Reporter (Philadelphia), 26*, 317-321.

Iragui, V., Kutas, M., y Salmon, D.P. (1996). Event-related brain potentials during semantic categorization in normal aging and senile dementia of the Alzheimer's type. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Evoked-Potentials, 100*(5), 392-406.

Irwin, D.I., y Lupker, S.L. (1983). Semantic priming of pictures and words: A level of processing approach. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 2*, 361-379.

Ishii, K., Kitagaki, H., Kono, M., y Mori, E. (1996). Decreased medial temporal oxygen metabolism in Alzheimer disease shown by PET. *Journal of Nuclear Medicine, 37*, 159-165.

Ishii, T., Kametani, F., Haga, S., y Sato, M. (1989). The immunohistochemical demonstration of subsequences of the precursor of the amyloid A4 protein in senile plaques in Alzheimer's disease. *Neuropathology Applied Neurobiology, 15*, 135-147.

Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., et al. (1994). Visualization of Aβ42 (43) and Aβ40 in senile plaques with end-specific monoclonals: evidence that an initially deposited species is Aβ42(43). *Neuron, 13*, 45-52.

Jacoby, L.L. (1983). Remembering the data: Analyzing interactive processes in reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 22*, 485-508.

Jaffe,A.B., Toran-Allerand, C.D., Greengard, P., y Gandy, S.E. (1994). Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *Journal of Biology and Chemistry, 269*, 13065-13068.

Jarvik, L.F. (1978). Genetic Factors and Chromosomal Aberrations in Alzheimer's Disease, Senile Dementia, and Related Disorders. En R. Katzman, R.D. Terry, K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's disease*. Nueva York: Raven Press.

Jeffrey, M., Goodbrand, I.A., y Goodsir, C.M. (1995). Pathology of the transmissible spongiform encephalopathies with special emphasis on ultrastructure. *Micron, 26*, 277-298.

Jensen, M., et al. (1995). Neuroscience Letter, 188, 189-191.

Jernigan T., Archibald S., Berhow M., Sowell E., Foster D., y Hesselink J. (1991). Cerebral Structure on MRI, Part I: Localization of Age-Related Changes. *Biol. Psychiatry 29*: 55-67.

Jernigan T., Press G., y Hesselink J. (1990). Methods for Measuring Brain Morphologic Features on Magnetic Resonance Images: Validation and Normal Aging. *Arch. Neurol. 47*: 27-32.

Jernigan T., Salmon D.P., Butters N., y Hesselink J. (1991). Cerebral Structure on MRI, Part II: Specific Changes in Alzheimer's and Huntington's Diseases. *Biol. Psychiatry 29*: 68-81.

Joachim, C.L., Games, D., Morris, J., Ward, P., Frenkel, D., y Selkoe, D. (1991). Antibodies to non-beta regions of the beta-amyloid precursor protein detect a subset of senile plaques. *American Journal of Pathology, 138*, 373-384.

Joachim, C.L., Morris, J.H., Selkoe, D.J., y Kosik, K.S. (1987). Tau epitopes are incorporated into a range of lesions in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 46*, 611-622.

Jobst, K.A. (1994). Rapidly progressing atrophy of medial temporal lobe in Alzheimer's disease. *Lancet, 343*, 829-830.

Johnston, M.V., McKinney, M., y Coyle, J.R. (1979). Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in the basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA, 76*, 5392.

Jorm, A.F. (1985). Subtypes of Alzheimer's dementia: a conceptual analysis and critical review. *Psychological Medicine, 15*, 543.

Jorm, A.F. (1990). *Epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders*. Londres: Chapman y Hall.

Jorm, A.F. (1994). A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychological Medicine, 24*, 145-153.

Jorm, A.F., Mackinnon, A.J., Christensen, H., Henderson, A.S., Jacomb, P.A., y Korten, A.E. (1997). The psychogeriatric assessment scales (PAS): further data on psychometric properties and validity from a longitudinal study of the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry 12*, 93-100.

Jorm, A.F., Mackinnon, A.J., Henderson, A.S., Christensen, H., Korten, A.E., Cullen, J.S., y Mulligan, R. (1995). The psychogeriatric assessment scales (PAS): a multidimensional alternative to categorical diagnoses of dementia and depression in the elderly. *Psychological Medicine, 25*, 447-460.

Josephsoon, S., Bäckman, L., Borell, L., Nygard, L. y Bernspang, B. (1991). *Training of ADL functions and procedural skills in dementia.* Paper presented at the International Conference on Memory. Lancaster, Inglaterra.

Junqué, C. (1994). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué y J. Barroso, *Neuropsicología.* Madrid: Síntesis.

Junqué, C., y Jurado, M.A. (1994). *Envejecimiento cerebral y demencias.* Barcelona: Martínez Roca.

Kahn, R.L., Goldfarb, A.I., Pollack, M., y Peck, A. (1960). Brief objective measures for the determination of mental status in the aged. *American Jorunal of Psychiatry, 117*, 326-328.

Kallmann, F.J. (1956). Genetic aspects of mental disorders in later life. En O.J. Kaplan (Ed.), *Mental Disorders in Later Life, vol. II.* Stanford: Stanford University Press.

Kang, J., Lemaire, H.G., Unterbeck, A., Salbaum, M.J., Masters, C.L., Grzeschik, K.H., Multhaup, G., Beyreuther, K., y Müller-Hill, B. (1987). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature, 325*, 733.

Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., y Delis, D. (1991). *WAIS-RNI Manual. WAIS-R as a Neuropsychological Instrument.* The Psychological Corporation.

Kaplan, E., Goodglass, H., y Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2 ed.). Philadelphia: Lea and Febiger. (Traducción y adaptación en castellano de García-Albea y Sánchez, en Editorial Médica Panamericana, 1986).

Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., y Jaffe, M.W. (1963). Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA, 185*, 914.

Katz, S., y Akpom, C.A. (1976). A measure of primary sociobiological functions. *International Health Services. 6*, 493-507.

Katzman, R. (1996). Current Research on Alzheimer's Disease in a Historical Perspective. En Z.S. Khachaturian and T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease. Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care.* Florida: CRC Press.

Katzman, R., Terry, R.D., y Bick, K.L. (1978). Recommendations of nosology, epidemiology and pathophysiology commisions of the Workshops-Conference on Alzheimer's dementia and related disorders. En R. Katzman, R.D. Terry, K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's disease: Senile dementia and related disorders.* Nueva York: Raven Press.

Katzman, R., y Jackson, J.E. (1991). Alzheimer's disease: basic and clinical advances. *JAGS, 39*, 516.

Kawawura, J. (1993). Leucoaraiosis and cerebral perfusion in normal aging. *Experimental Aging Research, 19*, 225-240.

Keane M.M., Gabrieli J.D.E., Fennema A.C., Growdon J.H., y Corkin S. (1991) Evidence for a Dissociation Between Perceptual and Conceptual Priming in Alzheimer's Disease. *Behavioral Neuroscience, 105* (2), 326-342.

Keil, F. (1987). Conceptual development and category structure. En U. Neisser (ed.), *Concepts and Conceptual Development*. Cambridge, MA: Cambridge University Press.

Keil, F. (1989). *Concepts, Kinds, and Cognitive Development*. Cambridge, MA: Cambridge University Press.

Keppell, G. (1982). *Design and analysis: A researcher's Handbook*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.

Kesner, R.P., y Novak, J.M. (1982). Serial position curve in rats: role of the dorsal hippocampus. *Science, 218*, 173-175.

Khachaturian, Z.S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology, 42*, 1097.

Khachaturian, Z.S. (1992). An overview of scientific issues associated with the heterogeneity of Alzheimer's disease. En F. Boller et al. (Eds.), *Heterogeneity of Alzheimer's Disease*. Berlin: Springer-Verlag.

Khachaturian, Z.S., y Radebaugh, T.S. (1996). Synthesis of Critical Topics in Alzheimer's Disease. En Z.S. Khachaturian y T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease, Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Kidd, M. (1963). Paired helical filaments in electron microscopy in Alzheimer's disease. *Nature, 197*, 192.

Kiloh, L.G. (1961). Pseudodementia. *Acta Psychiatric Scandinavica, 37*, 336.

Killiany, R.J., Moss, M., Albert, M.S., Sandor, T., Tieman, J., y Jolesz, F. (1993). Temporal Lobe Regions on Magnetic Resonance Imaging Identify Patients with Early Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology, 50*, 949-954.

Kirshener, H.S., Webb, W.G., y Kelly, M.P. (1984). The naming disorder of dementia. *Neuropsychologia, 22*, 23-30.

Kløve, H. (1963). Clinical neuropsychology. En F.M. Forster (Ed.), *The medical clinics of North America*. Nueva York: Saunders.

Knopman, D.S., y Ryberg, S.A. (1989). Verbal Memory test with high predictive Accuracy for Dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology, 46*, 141-145.

Kohn, S.E., y Goodglass, H. (1985). Picture-naming in aphasia. *Brain and Language, 24*, 266-283.

Kolb, B., y Whishaw, I.Q. (1990). Methods in human neuropsychology. En A.A. Boultin, G.B. Baker y M. Hiscock (Eds.), *Neuropsychology*. New Jersey: Humana Press.

Kosik, K.S., y Greenberg, S.M. (1994). Tau Protein and Alzheimer Disease. En R.D. Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press, Ltd.

Koss, E., Edland, S., Fillenbaum, G., Mohs, R., Clark, C., Galasko, D., y Morris, J.C. (1996). Clinical differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: a CERAD analysis. XIII. *Neurology, 46*, 136.

Kraepelin, A. (1910). *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Äartze*. Leipzig: Verlag v Johann Ambrosius Barth.

Krafft-Ebing, R. (1873). De la démence sénile. *Annales Médico-Psychologiques, 34*, 306-307.

Kroll, J.F., y Potter, M.C. (1984). Recognizing Words, Pictures, and Concepts: A Comparison of Lexical, Object, and Reliaty Decisions. *Journal of Verbal, Learning and Verbal Behavior, 23*, 39-66.

Kutas, M., y Hillyard, S.A. (1980). Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science, 207*, 203-205.

Kutas, M., y Hillyard, S.A. (1983). Event relatd brain potentials to grammatical errors and semantic anomalies. *Memory and Cognition, 11*, 539-550.

Kutas, M., y Hillyard, S.A. (1984). Brain potentials during reading reflect work expectancy and semantic association. *Nature, 307*, 161-163.

Lambert, C.I. (1916). The clinical and anatomical features of Alzheimer's disease. *Journal of Mental and Nervous Disease, 44*, 169-170.

Lambert, J.C., Pasquier, F., Cottel, D., Frigard, B., Amouyel, P., Chartier-Harlin, M.C. (1998). A new polymorphism in the APOE promoter associated with risk of developing Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetic, 7*(3), 533-40.

Landsberg, J.P., McDonald, B., y Watt, F. (1992). Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature, 360*, 65-68.

Lanska, D.J. (1998). Dementia mortality in the United States. Results of the 1986 National Mortality Followback Survey. *Neurology, 50*(2), 362-367.

Larner, A.J. (1995). The cortical neurtic dystrophy of Alzheimer's disease: nature, significance and possible pathogenesis. *Dementia, 6*, 218-224.

Larson, E.B., Reifler, B.V., Sumi, S.M., Canfield, C.G., y Chinn, N.M. (1985). Diagnostic evaluation of 200 elderly outpatients with suspected dementia, *Journal of Gerontology, 40*, 536.

Larsson, T., Sjögren, H., y Jacobson, G. (1963). Senile dementia: a clinical, sociomedical and genetic study. *Acta Psychiatric Scandinavica, 39* (Suppl 167), 1.

Larumbe, R. (1997). Detección de casos incipientes de enfermedad de Alzheimer. Aplicación de la batería Neuropsicológica CERAD. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, enero-marzo, 6-11.

Lauder, J.M. (1993). Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second mensengers. *Trends in Neuroscience, 16*, 233-239.

Lawton, M.P., y Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist, 9*, 179-186.

Lehtovirta, M., Soinien, H., Laasko, M.P., et al. (1996). SPECT and MRI analysis in Alzheimer's disease: relation to Apolipoprotein E ε4 allele. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 60*, 644-649.

Leon de M.J., George, A.E., Reisberg, B., Ferris, S.H., Kluger, A., Stylopoulos, L.A., Miller, J.D., La Regina, M.E., Chen, C., y Cohen, J. (1989). Alzheimer's disease: Longitudinal CT studies of ventricular change. *American Journal of Neuroradiology, 10*, 371-376.

Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., et al. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science, 269*, 973-977.

Levy-Lahad, E., Wijsman, E.M., Nemens, E., et al. (1995). A candidate gene for chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science, 269*, 970-972.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assesment* (3rd ed). New York: Oxford University Press.

Lhermitte, F., y Beavious, M.F. (1973). A visual-speech disconnexion syndrom. *Brain, 96*, 695-714.

Liberski, P.P. (1994). Transmissible cerebral amyloidoses as a model for Alzheimer's disease. An ultraestructural perspective. *Mol Neurobiol, 8*, 67-77.

Lin, F.H., Lin, R., Wisniewski, H.M., Hwang, Y.W., Gundke-Iqbal, I., Healy-Lovie, G., et al. (1992). Detection of point mutations in codon 331 of mitochondrial NADH deshidrogenase subunit 2 in Alzheimer's brain. *Biochem Biophys Res Commun, 182*, 238-246.

Linn, M.W., y Linn, B.S. (1982). The rapid disability rating scale. Part 2. Journal of American Geriatric Society, 139, 1136-1139.

Lishman, W.A. (1994). The history of research into dementia and its relationship to current concepts. En F. A. Huppert, C. Brayne y D.W. O'Connor (Eds.), *Dementia and normal aging*. Cambridge University Press.

Lobo, A. (1997). El estudio Zaragoza y el nuevo proyecto ZARADEMP: prevalencia de las demencias. I Conferencia Nacional de Alzheimer. Pamplona, 4-6 noviembre 1997.

Lobo, A., Dewey, M., Copeland, J., Día, J.L., y Saz P. (1992). The prevalence of dementia among elderly living in Zaragoza and Leverpool. *Psychological Medicine, 22*, 239-243.

Lobo, A., Ezquerra, J., Gómez, F.B., Sala, J.M., Seva, A. (1979). El Mini Examen Cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso Españolas de Neurología y Psiquiatría, 7*, 189-202.

López-Pousa, S. (1996). Epidemiología analítica de las demencias. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

López-Pousa, S., y Fernández de Pinedo, L. (1996). Enfermedad de Alzheimer. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Lugaro, E. (1916). La psichiatria tedesca nella storia e nell'attualita. *Rivista di Patalogia Nervosa e Mentale, 21*, 337-386.

Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in men.* Londres: Pergamon Press. Versión en castellano (1983): Las funciones corticales superiores en el hombre. Barcelona: Fontanella.

Luria, A.R. (1973). The working brain, Londres: Penguin. Versión en castellano (1979): Cerebro en acción. Barcelona: Fontanella.

Llinás Reglá, J. (1996). Epidemiología descriptiva. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Madigan, S., McCabe, L., e Itatani, E. (1972). Immediate and delayed recall of words and pictures. *Canadian Journal of Psychology, 26*, 407-414.

Mahoney, F.I., y Barthel, DW. (1965). Functional evaluation: The Barthel ADL Index. *Md State Medicine, 14*, 61-65.

Mahurin, R.K., DeBettignies, B.H., y Pirozzolo, F.J. (1991). Structured assessment of Independent Living Skills: Preliminary report of performance measure of functional abilities in dementia. *Journal of Gerontoly, 46*, P58-66.

Malouf, A.T. (1992). Effect of beta amyloid peptides on neurons in hippocampal slices cultures. *Neurobiology of Aging, 13*, 543-551.

Malt, B., y Smith, E. (1984). Correlated properties in natural categories. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 23*, 250-269.

Mann, D.M., Jones, D., Prinja, D., y Purkiss, M.S. (1990). The prevalence of amiloid (A4) protein deposits within the cerebral and cerebellar cortex in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica (Berl), 80*, 318-327.

Manning, L. (1992). Introducción a la neuropsicología clásica y cognitiva del lenguaje: Teoría, evaluación y rehabilitación de la afasia. Madrid: Trotta.

Manning, L., y Martín, P. (1993). *El test de las capacidades comunicativas en vida diaria*. Madrid: MEPSA.

Manubens, J.M., Martínez Lage, J.M., Lacruz, F., et al. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology, 14*, 155-164.

Marcé, L.V. (1863). Recherches cliniques et anatomo-pathologiques sur la démence sénile et sur les différences qui la separent de la paralysie générale. *Gazette Médicale de Paris, 34*, 433-435; 467-469; 497-502; 631-632; 761-764; 797-798; 831-833; 855-858.

Marie, A. (1906). *La Démence*. Doin, Paris.

Markman, E. (1989). *Categorization and naming in children: Problems of induction*. Cambridge, MA: MIT Press.

Marr, D. (1976). Early processing of visual information. *Philosophical Transactions of the Royal Society (London), B275*, 483-524.

Marr, D. (1982). *Vision*. San Francisco: W.H. Freeman.

Martin A. (1987). Representation of Semantic and Spatial Knowledge in Alzheimer's Patients: Implications for Models of Preserved Learning in Amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 9, 2*: 191-224.

Martin, A. (1992). Degraded Knowledge Representations in Patients with Alzheimer's Disease: Implications for Models of Semantic and Repetition Priming. En Larry R. Squire and Nelson Butters, Eds.). *Neuropsychology of Memory. 2nd. edition*. Nueva York.Ed. The Guilford Press.

Martin, A., y Fedio, P. (1983). Word Production and Comprehension in Alzheimer's Disease: The Breakdown of Semantic Knowledge. *Brain and Language, 19*: 124-141.

Martin, O., y Saffran, E. (1975). Agnosic behavior in anomia: A case of pathological verbal dominance. *Cortex, 11*, 83-89.

Martín-Loeches, M., Gil, P., Jiménez, F., et al. (1991). Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. *Biol Psychiatry, 29*, 211-223.

Martínez Lage, J.M. (1996). *Enfermedad de Alzheimer. Proteínas y genes*. Discurso de Recepción en la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Editado por la Real Academia de Medicina, Zaragoza.

Martínez Lage, J.M., y Martínez-Lage Álvarez, P. (1994). Apolipoproteína E y Enfermedad de Alzheimer. *Neurología, 9*, 246-251.

Martínez Lage, J.M., y Martínez-Lage Álvarez, P. (1996). Concepto, criterios diagnósticos y visión general de las demencias. En S. López-Pousa (Ed.), *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science.

Mas, J.L., Alperovitch, A., y Derousné, C. (1987). Epidémiologie de la démence de type Alzheimer. *Rev Neurol. 3*, 161-171.

Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., Alford, M., Albright, T., DeTeresa, R., Terry, R.D., Baudier, J., y Saitoh, T. (1992). Patterns of aberrant srpouting neurites in Alzheimer's disease. *Brain Research, 574*, 312-316.

Masliah, E., Terry, R.D., Alford, M., DeTeresa, R., y Hansen, L.A. (1991). Cortical and subcortical patterns of synaptophysin-like immunoreactivity in Alzheimer's disease. *American Journal of Pathology, 138*, 235.

Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L., y Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA, 82*, 4245-4249.

Masur, D.M., Fuld, P.A., Blau, A.D., Thal, L., Levin, H.S., y Aronson, M.K. (1989). Distinguishing normal and demented elderly with the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11*, 615-630.

Masur, D.M., Sliwinski, M., Lipton, R.B., Blau, A.D., y Crystal, H.A. (1994). Neuropsychological Prediction of Dementia and the Absence of Dementia in Healthy Elderly Persons. *Neurology, 44:* 1427-1432.

Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. En L. Bellack, T.B. Larasu (Eds.), *Geriatric psychiatry: A handbook for psychiatrists and primary care physicians*. Nueva York: Grune and Stratton.

Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale professional manual.* Nueva York: Odessa Psychological Assessment Resources.

Mattson, M.P. (1992). Calcium as sculptor and destroyer of neural circuitry. *Exp Gerontol, 27*, 29-49.

Maurer, K., y Dierks, T. (1992). Functional imaging procedures in dementias. Mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurologica Scandinavica (Suppl 139)*, 40-46.

Mayeux R., Stern Y., y Spanton S. (1985). Heterogeneity in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence of Subgroups. *Neurology 35*: 453-461.

Mayor, J., Sainz, J., y González Marqués, J. (1988). Stroop and priming effects in naming and categorizing task using word and pictures. En M.D. Denis, J. Engelkamp y J. Richardson (Eds.), *Neuropsychological and cognitive approach to mental imagery*. Amsterdam: Martinus Nijhoff.

Mayor, J., y González Marqués, J. (1996). Efectos de facilitación e interferencia en el procesamiento de palabras y dibujos. *Revista de psicología del lenguaje, 1*, 9-58.

McCarthy, R.A., y Warrington, E.K. (1985). Category specificity in an agrammatic patient: The relative impairment of verbs retrieval and comprehension. *Neuropsychologia, 23*, 709-727.

McCarthy, R.A., y Warrington, E.K. (1986a). Phonological reading: Phenomena and paradoxes. Cortex, 22, 359-380.

McCarthy, R.A., y Warrington, E.K. (1986b). Visual associative agnosia: a clinico-anatomical study of a single case. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 49*, 1233-1240.

McCarthy, R.A., y Warrington, E.K. (1988). Evidence for Modality-specific Meaning Systems in the Brain. *Nature, 334*: 428-430.

McCarthy, R.A., y Warrington, E.K. (1992). Actor but not scripts: the dissociation of people and events in retrograde amnesia. *Neuropsychologia, 30* (7), 633-644.

McCloskey, M., y Glucksberg, S. (1979). Decision process in verifying category membership statements: Implications for models of semantic memory. *Cognitive Psychology, 11*, 1-37.

McEvoy, C.L., y Patterson, R.L. (1986). Behavioral treatment of deficit skills in dementia patients. *The Gerontologist, 26* (5), 939-944.

McKeith, I.G., Perry, R.H., Fairbairn, A.F., Jabeen, S., y Perry, E.K. (1992). Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychological Medicine, 22*, 911.

McKenna, P., y Warrington, E.K. (1978). Category specific naming preservation: A single case study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 41*, 571-574.

McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., y Stadlan E.M. (1984) Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group Under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Forces on Alzheimer's Disease. *Neurology 34*: 939-944.

McRae, K., deSa, V.R., y Seidenberg, M.S. (1997). On the nature and scope of featural representations of word meaning. *Journal of Experimental Psychology: General, 126*(2): 99-130.

Meiri, H., Banin, E., y Roll, M. (1991). Aluminium ingestion -is it related to demetia?. *Rev Environ Health, 9*, 191-205.

Mesulam, M.M. (1985). *Principles of behavioral neurology*. Philadelphia: F.A. Davis.

Meyer, D.E. (1970). On the representation and retrieval of stored semantic information. *Cognitive Psychology, 1*, 242-299.

Miceli, G., Silveri, M., Villa, G., y Caramazza, A. (1984). On the basis for the agrammatic's difficulty in producing main verbs. *Cortex, 20*, 207-220.

Mielke, R., Schroeder, R., Fink, G.R., Kessler, J., Herholz, K., y Heiss, W.D. (1996). Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica, 91*, 174-179.

Migheli, A., Butler, M., Brown, K., y Shelanski, M.L. (1988). Light and electron microscope localization of the microtubule-associated tau protein in rat brain. *Journal of Neuroscience, 8*, 1846-1851.

Miller, E.D. (19969. The assessment of dementia. En R.G. Morris (ed.), *The Cognitive Neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford: Oxford University Press.

Miquel, J. (1991). An integrated theory of aging as the result of mitochondrial-ADN mutation on differentiated cells. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 12*, 99-117.

Mirra S.S. y Markesbery, W.R. (1996). The Neuropathology of Alzheimer's Disease: Diagnostic Features and Standardization. En Z.S. Khachaturian and T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease. Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Mirra S.S., Hart N., y Terry R. (1993) Making the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Primer for Practicing Pathologists. *Arch. Pathol. Lab Med., 117*, 132-144.

Mirra, S.S, Gearing, M., Hughes, J., et al. (1994). Inter-laboratory comparison of neuropathology assessments in Alzheimer's disease: a multicenter study of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 53*, 303.

Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., et al. (1991). CERAD II. Standarization of the neuropathological assessment of AD. *Neurology, 41*, 479.

Mishkin, M.A., Malamut, B., y Bachevalier, J. (1984). Memories and habits: two neural systems. En g. Lynch, J.L. McGaugh y N.M. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of Learning and Memory*. Nueva York: Guilford Press.

Mittelman, M.S. y Ferris, S.H. (1996). Psychosocial Interventions. En Z. S. Khachaturian y T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease, Cause(s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Miyauchi, T., Hagimoto, H., Ishii, M., Endo, S., Tanaka, K., Kajiwara, S., Endo, K., Kajiwara, A., y Kosaka, K. (1994). Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurologica Scandinavica, 89*, 56-64.

Mohr E., y Chase, T. (1991). Treatment strategies in primary degenerative dementias. En F. Boller and J. Grafman (Eds.) *Handbook of Neuropsychology, Vol. 5*. Elsevier Science Publishers.

Mohs, R.C., Rosen, W.G., y Davis, K.L. (1983). The Alzheimer's disease assessment scale: An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacological Bulletin, 19*, 448 450.

Monsch A., Bondi M., Butters N., Salmon D., Katzman R., y Thal L. (1992) Comparisons of Verbal Fluency Tasks in the Detection of Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol. 49*: 1253-1258.

Montalvo, J.I., Rodríguez, L., y Ruipérez, I. (1992). Validación del cuestionario de Pfeiffer y la escala de incapacidad mental de la Cruz Roja en la detección del deterioro mental en los pacientes externos de un servicio de geriatría. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 27*, 129-133.

Montanes, P., Goldblum, M.C., y Boller, F. (1995). The naming impairment of living and nonliving items in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 1*, 39-48.

Morales, J.M., González-Montalvo, J.I., Bermejo, F., y del Ser, T. (1995). The Screening of Mild Dementia with a Shortened Spanish Version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 9* (2), 105-111.

Morales, J.M., González-Montalvo, J.I., del Ser, T., y Bermejo, F. (1992). Estudio de validación del S-IQCODE: la versión española del Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *Archives of Neurobiology, 55*, 262-266.

Morris R.G., y Baddeley A.D. (1988). Primary and Working Memory Functioning in Alzheimer-type Dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 2*: 279-296.

Morris, R.G., Evenden, J.L., Sahakian, B.J., y Robins, T.W. (1987). Computer assisted assessment of dementia: comparative studies of neuropsychological deficits in Alzheimer's type and Parkinson's diseases. En S. Stahl, S. Iverson y E. Goodman (Eds.), *Cognitive neurochemistry*. Oxford: Oxford University Press.

Morton, J., y Patterson, K. (1980). A new attempt at an interpretation, or an attempt a new interpretation. En M. Coltheart, K. Patterson y J. Marshall (Eds.), *Deep dislexia*. Londres: Routledge.

Moss, M.B., Albert, M.S., Butters, N., y Payne, M. (1986). Differential Patterns of Memory Loss Among Patients with Alzheimer's Disease, Huntington's Disease, and Alcoholic Korsakoff's Syndrome. *Archives of Neurology, 43*, 239-246.

Moss, M.B., y Albert, M.S (1988). Alzheimer's Disease and Other Dementing Disorders. En M.S. Albert and M.B. Moss (Eds.) *Geriatric Neuropsychology*.

Mowry, B.J., y Burvill, P.W. (1988). A study of mild dementia in community using a wide range of diagnostic criteria. *British Journal of Psychiatry 153*, 328-334.

Muñoz Céspedes, J.M., Fernández Guinea, S., Pelegrín, C., y Carrero, P. (en prensa). Consideraciones generales en la evaluación neuropsicológica de las demencias. En A. Chinchilla (ed.), *Psiquiatría y Demencia*. Barcelona: Masson.

Muñoz Céspedes, J.M., y Fernández Guinea, S. (1997). Evaluación neuropsicológica y funcional de los adultos con traumatismo craneoencefálico. En C. Pelegrín, J.M. Muñoz Céspedes y J.I. Quemada (eds.), *Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático. Aspectos clínicos y terapeúticos*. Barcelona: Prous Science.

Muñoz, D.G. (1991). Chromogranin A-like immunoreactive neurites are major constituents of senile plaques. *Lab Invest, 64*, 826-832.

Myhrer, J. (1993). Animals models of Alzheimer's disease: glutamatergic denervation as an alternative approach to cholinergic denervation. *Neuroscience Biobehavioral Rev, 17*, 195-202.

Nagai, T., Mc Geer, P., Peng, J.H., et al. (1983). Choline acetyltransferase immunohistochemistry in brains of Alzheimer's disease patients and controls. *Neuroscience Letters, 36*, 195-199.

Neary, D. (1994). Classification of the dementias. *Reviews in Clinical Gerontology, 4*, 131-140.

Neary, D., Snowden, J.S., y Mann, D.M.A. (1993). The clinical pathological correlates of lobar atrophy. *Dementia, 4*, 154-159.

Nebes R.D. (1994). Contextual Facilitation of Lexical Processing in Alzheimer´s Disease: Intralexical Priming or Sentence-Level Priming?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 4*:489-497.

Nebes R.D., Brady C.B., y Huff F.J. (1989). Automatic and Attentitional Mechanisms of Semantic Priming in Alzheimer´s Disease?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11, 2*:219-230.

Nebes, R.D. (1989). Semantic Memory in Alzheimer's Disease. *Psychological Bulletin, 106,* (3), 377-394.

Nebes, R.D. (1992). Semantic Memory Dysfunction in Alzheimer's Disease: Disruption of Semantic Knowledge or Information-Processing Limitation?. En Larry R. Squire and Nelson Butters, (Eds.). *Neuropsychology of Memory. 2nd. edition.* Nueva York: The Guilford Press.

Nebes, R.D., Martin, D.C., y Horn, L.C. (1984). Sparing of Semantic Memory in Alzheimer's Disease. *Journal of Abnormal Psychology, 93* (3), 321-330.

Neely, J.H. (1991) Semantic Priming Effects in Visual Word Recognition: A Selective Review of Current Findings and Theories. En D. Besner y G. Humphreys. (Eds.), *Basic Processes in Reading: Visual Word Recognition.* New Jersey: LEA.

Neils, J., Brennan, M.M., Cole, M., Boller, F., y Gerdeman, B. (1988). The Use of Phonemic Cueing with Alzheimer's Disease Patients. *Neuropsychologia, 26 (2)*, 351-354.

Nelson, D.L., Reed, V.E., y McEvoy, C.L. (1977). Learning to order pictures and words: A model of sensory and semantic encoding. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory, 3*, 485-497.

Nelson, H.E., y O'Conell. (1978). Dementia: The estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex, 44*, 234-244.

Neve, R.L., Harris, P., Kosik, K.S., Kurnit, D.M., y Donlon, T.A. (1986). Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein, tau, and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Mol Brain Res, 1*, 271-280.

Newman, S.K., Warrington, E.K., Kennedy, A.M., y Rossor, M.N. (1994). The earliest cognitive change in a person with familial Alzheimer's disease: presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer's disease confirmed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 57*, 967-972.

Newton, R.D. (1948). The identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relationship in senility. *Journal of Mental Science, 94*, 225.

Nickerson, R.S. (1965). Short-term memory for complex meaningful visual configurations: A demonstration of capacity. *Canadian Journal of Psychology, 19*, 155-166.

Nicholas, M., Barth, C., Obler, L.K., Au, R., y Albert, M.L. (1997). Naming in Normal Aging and Dementia of the Alzheimer's Type. En H. Goodglass y A. Wingfield (Eds.), *Anomia. Neuroanatomical and Cognitive Correlates*. Nueva York: Academic Press.

Ober, B.A., Dronkers, N.F., Koss, E., Delis, D.C., y Friedland, R.P. (1986). Retrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 8*, 75-92.

Ober, B.A., Koss, E., Friedland, R.P., y Delis, D.C. (1985). Processes of Verbal Memory Failure in Alzheimer-Type Dementia. *Brain and Cognition, 4*: 90-103.

Ober, B.A., Shenaut, G.K., Jagust, W.J., y Stillman, R.C. (1991). Automatic Semantic Priming with Various Category Relations in Alzheimer's Disease and Normal Aging. *Journal of Psychology and Aging, 6* (4), 647-660.

Ober, B.A., y Shenaut, G.K. (1988). Lexical Decision and Priming in Alzheimer Disease. *Neuropsychologia, 26* (2), 273-286.

Obler, L.K., y Albert, M.L. (1984). Language in aging. En M.L. Albert (Ed.), *Clinical neurology of aging*. Nueva York: Oxford University Press.

Olichney, J.M., Hansen, L., Hofstetter, C.R., Grundman, M., Katzman, R., y Thal, L.J. (1995). Cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension. *Archives of Neurology, 92*, 702.

Organización Mundial de la Salud (OMS), CIE-10. (1992). *Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico.* Ginebra: OMS. Madrid: Meditor.

Organización Mundial de la Salud (OMS), CIE-9 (1978). *Glosario y guía para la clasificación de acuerdo con la novena revisión de la clasificación internacional de las enfermedades*. Ginebra: OMS. Madrid: Meditor.

Ott, A., Breteler, M.M., van Harskamp,F., Stijnen, T., y Hofman, A. (1998). Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology, 147*(6), 574-80.

Overall, J.E., y Gorham, D.R. (1962). The Brief Psychiatr Rating Scale. *Psychological Report, 10*, 799-812.

Paivio, A. (1971). *Imagery and verbal process*. New York: Holt, Rinehart & Winston.

Paivio, A. (1977). Perceptual comparisons through the mind's eye. *Memory and cognition, 30*, 635-647.

Paivio, A. (1978). The relationship between perceptual and verbal codes. En C. Carterette y M. P. Friedman (Eds.), *Handbook of perception, vol. 19*. New York: Academic Press.

Paivio, A. (1983). The empirical case for a dual coding. En J.C. Yuille (Ed.), *Imagery, memory and cognition: Essays in honor of Allan Paivio*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Paivio, A., y Yarmey, A.D. (1966). Pictures versus words as stimuli and responses in paired-associate learning. *Psychonomic Science, 5*, 235-236.

Panisset, M., Roudier, M., Saxton, J., y Boller, F. (1994). Severe Impairment Battery. A Neuropsychological Test for Severely Demented Patients. *Archives of Neurology, 51*, 41-45.

Parkin, A.J. (1996). *Exploration in Cognitive Neuropsychology*. Cambridge: Blackwell Publishers.

Partridge, F., Knight, R., y Feehan, M. (1990). Direct and indirect memory performance in patients with senile dementia. *Psychological Medicine, 20*, 111-118.

Pascual, J., y Musitu, G. (1980). Normas categoriales. *Psicológica, 1* (2), 157-174.

Pascual, L.F. (1997). Necesidad de marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Drug Farma.

Pascual, L.F., Saz, P., Larumbe, R., Martínez-Lage, P., Muruzábal, J., Morales, F., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Sastre y Hernández, M. (1997). Estandarización en una población española de la escala ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale). *Neurología, 12* (6), 24-32.

Patterson, K., Graham, N., y Hodges, J.R. (1994). The Impact of Semantic Memory Loss on Phonological Representations. *Journal of Cognitive Neuroscience, 6* (1), 57-69.

Patterson, K., Graham, N., y Hodges, JR. (1994). Reading in Dementia of the Alzheimer Type: A Preserved Ability?. *Neuropsychology, 8*(3), 395-407.

Patterson, K., y Hodges, J.R. (1995). Disorders of semantic memory. En A. Baddeley, B.A. Wilson y F. Watts (Eds.), *Handbook of memory disorders*. Chichester: John Wiley & Sons.

Pattie, A.H., y Gilleard, C.J. (1979). *Manual of the Clifton Assessment Procedures for the Elderly (CAPE)*. Londres: Hodder and Stoughton.

Paykel, E.S., Brayne, C., Huppert, F.A., Gill, C., Barkley, C., Gehlhaar, E., Beardsall, L., Girling, D.M., Pollitt, P., y O'Connor, D. (1994). Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Archives of General Psychiatry 51*(4), 325-32.

Pearson, R.C.A., y Powell, T.P.S. (1989). The neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Rev Neurosci, 2,* 101-122.

Peña Casanova, J. (1991). *Perfil integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona". Normalidad, semiología y patologías neuropsicológicas*. Masson, Barcelona.

Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J.M., Pujol, A., Blesa, R y grupo NORMACODEM. (1997). Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia (NORMACODEM)(I): objetivos, contenidos y población. *Neurología, 12* (2),61-68.

Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J.M., Pujol, A., Blesa, R y grupo NORMACODEM. (1997b). Adaptación y normalización españolas de la Alzheimer's Disease Assessment Sclae (ADAS)(NORMACODEM)(II). *Neurología, 12* (2),69-77.

Pepeu, G., y Pepeu, I.M. (1994). Dysfunction og the brain cholinergic system during aging and after lesions of the nucleus basalis of Meynert. *J Neural Transm, 44* (supl), 189-194.

Perani, D., Bressi, S., Cappa, S.F., Vallar, G., Alberoni, M., Grassi, F., Caltagirone, C., Cipolotti, L., Franceschi, M., Lenzi, G.L., y Fazio, F. (1993). Evidence of Multiple Memory Systems in the Human Brain: a (18 F) FDG PET Metabolic Study. *Brain, 116*: 903-919.

Pericak-Vance, M.A., Bass, M.P., Yamaoka, L.H., Gaskell, P.C., Scott, W.K., Terwedow, H.A., Menold, M.M., Conneally, P.M., Small, G.W., Vance, J.M., Saunders, A.M., Roses, A.D., y Haines, J.L. (1997). Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. *JAMA, 278*(15), 1237-1241.

Pericak-Vance, M.A., Bebout, J.L., Gaskell, P.J., et al. (1991). Linkage studies in famial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 link-age. *American Journal of Human Genetics, 48*, 1034-1050.

Pericak-Vance, M.A., y Haines, J.L. (1995). Genetics susceptibility to Alzheimer disease. *Trends in Genetics, 11*, 504-508.

Perry, E.K., Johnson, M., Kerwin, J.M., Piggott, M.A., Court, J.A., Shaw, P.J., et al. (1992). Convergent cholinergic activities in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 13*, 393-400.

Perry, E.K., Tomlison, B.E., Blessed, G. et al. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental score in dementia. *British Medical Journal (Clinical Research), 2*, 147-159.

Perry, G., Friedman, R., Shaw, G., y Chau, V. (1987). Ubiquitin is detected in neurofibrillary tangles and senile plaque neurites of Alzheimer's brain. *Proc Natl Acad Sci USA, 84*, 3033-3036.

Perusini, G. (1911). Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologicè caratteristici per la senilitá. *Rivista Italiana di Neuropatologia, 4*, 193-213.

Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H., Chance, J.M., Bates, D., Detels, R., Filos, S., y Butzke, C. (1981). A survey diagnostic tool for senile dementia. *American Journal of Epidemiology, 114*, 115-127.

Pfeiffer E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of American Geriatric Society, 23*, 433-441.

Pietrini, V., Nertempi, P., Vaglia, A., Revello, M., Pinna, V., y Ferro-Milone, F. (1988). Recovery from herpes simplex encephalitis: Selective impairment of specific categories with neuroradiological correlation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 51*, 1284-1293.

Pinel, Ph. (1806). *A Treatise of Insanity*. (Traducido por D.D. Davis). Sheffield: Cadell and Davies.

Plaut, D., y Shallice, T. (1993). Deep dyslexia -a case study of connectionist neuropsychology. *Cognitive Neuropsychology, 10*, 377-500.

Pollock, V.E., Schneider, L.S., Chui, H.C., Henderson, V., Zemansky, M., y Sloane, R.B. (1989). Visual evoked potentials in dementia: A meta-analysis and empirical study of Alzheimer's disease patients. *Biological Psychiatry, 25,* 1003-1013.

Porch, B.E. (1983). *Porch Index of Communicative Ability. Manual.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Potter, H. (1991). Review and hypothesis: Alzheimer disease and Down syndrome - chromosome 21 nondisjunction may underlie both disorders. *American Journal of Human Genetic, 48,* 1192-1200.

Potter, M.C., y Faulconer, B.M. (1975). Time to understand pictures and words, *Nature, 253,* 437-438.

Price, J.L., Davis, P.B., Morris, J.C., y White, D.L. (1991). The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 12,* 295-312.

Prigatano, G.P., y Fordyce, D.J. (1986). Cognitive dysfunction and psychosocial adjustment after brain injury. En G.P. Prigatano, D.J. Fordyce, H.K. Zeiner, J.R. Roueche, M. Pepping y B.C. Wood (Eds.). *Neuropsychological rehabilitation after brain injury.* Baltimore: John Hopkins University Press.

Probst, A., Langui, D., y Ulrich, J. (1991). Alzheimer's disease: a description of the structural lesions. *Brain Pathology, 1,* 229-239.

Quayhagen, M.P. y Quayhagen, M. (1989). Differential effects of family-based strategies on Alzheimer's disease. *The Gerontologist, 29* (2), 150-155.

Quillian, M.R. (1966). *Semantic memory.* Ph.D. Dissertation. Carnegie Institute of Technology.

Quillian, M.R. (1968). Semantic memory. En M. Minsky (Ed.), *Semantic information processing.* Cambridge, Mass: MIT Press.

Quillian, M.R. (1969). The Teachable Language Comprehender: A simulation program and the theory of language. *Communications of the Association for computing machinery, 12,* 459-476.

Raff, M.C., Barres, B.A., Buine, J.F., Coles, H.S., Ishizaki, Y., y Jacobson, M.D. (1993). Programmed cell death and the control of cell survival: lesson from the nervous system. *Science, 262,* 695-700.

Randolph, C. (1991). Implicit, Explicit, and Semantic Memory Function in Alzheimer's Disease and Huntington's Disease?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13, 4*:479-494.

Rapoport, S.I. (1988). Brain evolution and Alzheimer disease. *Rev Neurol, 144*, 79-90.

Rapoport, S.I. (1991). Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease in Relation to Disease Pathogenesis: A Critical Review. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews, 3*, 297-335.

Rapp, B.C., Hillis, A.E., y Caramazza, A. (1993). The Role of Representations in Cognitive Theory: More on Multiple Semantics and Agnosias. *Cognitive Neuropsychology, 10 (3):* 235-249.

Rapp, B.C., y Caramazza, A. (1993). On the Distinction Between Deficits of Access and Deficits of Storage: a Question of Theory. *Cognitive Neuropsychology, 10 (2):* 113-141.

Ratcliff, G., y Newcombe, F. (1982). Object recognition: Some deductions from the clinical evidence. En A. Ellis, (ed.), *Normality and pathology in cognitive functions*. Londres: Academic Press.

Read, S., Miller, M., Mena, I., Kim, R., Itabashi, H., y Darby, A. (1995). SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *Journal of American Geriatric Society, 43*, 1243-1247.

Recarte, M.A. (1992). Memoria Semántica. En J. Mayor y J.L. Pinillos (Eds.) *Tratado de Psicología General, vol. 4, Memoria y representación*. Ed. Alhambra Universidad.

Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., et al. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the ε4 allele for Apolipoprotein. *New Englend Journal of Medicine, 334*, 752-758.

Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., y Crook, T. (1975). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry, 12*, 189-198.

Reitan, R.M., y Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

Relkin, N R. (1996). Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. Consensus statement. National Institute on Aging/ Alzheimer's Association Working Group. *Lancet, 347*, 1091-1095.

Reuben, D.D., Laliberte, L., Hiris, J.M., y Mor, V. (1990). A hierarchical exercise scale to measure function at the advanced activities of daily living (AADL) level. *Journal of American Geriatric Society, 38*, 855-861.

Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe*. Paris: CPA. Madrid: TEA (versión en castellano), 1975.

Rey, A. (1964). *L'examen clinique en sychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.

Richardson-Klavehn, A., y Bjork, R.A. (1988). Measures of memory. *Annual Review of Psychology, 39*, 475-543.

Riddoch, M.J., Humphreys, G.W., Coltheart, M., y Funnell, E. (1988). Semantic Systems or System? Neuropsychological Evidence Re-examined. *Cognitive Neuropsychology, 5 (1):* 3-25.

Riddoch, M.J., y Humphreys, G.W. (1987). Visual Object Processing in Optic Aphasia: A Case of Semantic Access Agnosia. *Cognitive Neuropsychology, 4 (2):* 131-185.

Rissenberg, M., y Glanzer, M. (1987). Free Recall and Word Finding Ability in Normal Aging and Senile Sementia of the Alzheimer's Type: The Effect of Item Concreteness. *Journal of Gerontology, 42* (3), 318-322.

Robakis, N., Wisniewski, H.M., Jenkins, E.C., Devine-Gage, E.A., Houck, E., Yao, X.L:, Ramakrishma, N., Wolfe, G., Silverman, W.P., y Brown, W.T. (1987). Chromosome 21q21 sublocalization of gene encoding β-amiloide peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Lancet, 2*, 384.

Robakis, N.K. (1994). β-Amyloid and Amyloid Precursor Protein: Chemistry, Molecular Biology, and Neuropathology. En R.D. Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease*. Nueva York: Raven Press, Ltd.

Robles, A., Turiño, R., Gude, F., y Noya, M. (1997). Experiencia con el test pupilar de tropicamida en la enfermedad de Alzheimer. En *Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Drug Farma.

Rocca, W.A., Hoffman, A., Brayne, C., et al. (1991). Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Annals of Neurology, 30*, 381-390.

Roediger, H.L., Weldon, M.S., y Challis, B.H. (1989). Explaining dissociations between implicit and explicit measures of retention: a processing account. En H.L. Roediger y F.I.M. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Rogaev, E.I., Luvik, W.J., Vaula, G., et al. (1993). Analysis of the c-fos gene on chromosome 14 and the promoter of the amyloid precursor protein gene in familial Alzheimer's disease. *Neurology, 43*, 2275-2279.

Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., y Friedhoff, L.T. (1998). A 24-Week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology, 50*, 136-145.

Roher, A., Lowenson, J., Clarke, S., et al. (1993). Structural alterations of the peptide backbone of β-amyloid core protein may account for its deposition and stability in Alzheimer's disease. *J Bio Chem, 268*, 3072-3080.

Roman, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., Amaducci, L., Orgogozo, J.M., Brun, A., Hofman, A., Moody, D.M:, O'Brien, M.D., Yamaguchi, T., Grafman, J., Drayer, B.P., Bennet, D.A., Fisher, M., Ogata, J., Kokmen, E., Bermejo, F., Wolf, P.A., Gorelick, P.B., Bick, K.L., Pajeau, A.K., Bell, M.A., DeCarli, C., Culebras, A., Korczyn, A.D., Bogousslavsky, J., Hartmann, A., y Scheinberg, P. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology 43*, 250-260.

Ron, M.A., Toone, B.K., Garralda, M.E., y Lishman, W.A. (1979). Diagnostic accuracy in presenile dementia. *British Journal of Psychiatry, 134*, 161.

Rorsman, B., Hagnell, O., y Lanke, J. (1986). Prevalence and incidence of senile and multi-infarct dementia in the Lundby study: a comparison of the time periods 1947-1957 and 1957-1972. *Neuropsychobiology, 15*, 122-129.

Rosch, E. (1975). Cognitive Representations of Semantic Categories. *Journal of Experimental Psychology: General, 104* (3), 192-233.

Rosch, E., y Mervis, C.B. (1975). Family resemblances: Studies in the internal structure of categories. *Cognitive Psychology, 7*, 573-605.

Rosen, W. (1980). Verbal fluency in ageing and dementia. *Journal of Clinical Neuropsychology, 2*, 135-146.

Rosen, W.G., Terry, R.D., Fuld, P.A., Katzman, R., y Peck, A. (1980). Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Annals of Neurology, 7*, 486.

Roses, A.D. (1994). Alzheimer's Disease. *Current Neurology, 14*. Chicago: Mosby.

Roses, A.D. (1995). Apoipoprotein E genotyping in the differentia diagnosis, no prediction of Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 38*, 6-14.

Roses, A.D. (1996). Apolipoprotein E in Neuology. *Current Opinion in Neurology, 9*, 265-270.

Roses, A.D., Saunders, A.M., Corder, E.H., et al. (1995). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. En K. Iqbal, J.A. Mortimer, B. Winblad y H.M. Wisniewski (Eds.), *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Chichester: Wiley.

Roses, A.D., Strittmatter, W.J., Pericak-Vance, M.A., et al. (1994). Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet, 343, 1564-1565.*

Rosser, A., y Hodges, J.R. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neosurgery and Psychiatry, 57*, 1389-1394.

Rossor, M., e Iversen, L.L. (1986). Non-cholinergic neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. *British Medical Bulletin, 42*, 70.

Roth, M, Huppert, F.A., Tym, E., y Mountioy, C.Q. (1988). *CAMDEX: The Cambridge examination for mental disorders of the elderly*. Cambridge University Press, Cambridge.

Roth, M. (1955). The natural history of mental disorder in old age. *Journal of Mental Science, 101*, 281-301.

Roth, M. (1966). Correlation between scores for dementia and counts of "senile plaques" in cerebral fray matter of elderly subjects. *Nature, 209*, 109.

Rothschild, D. (1937). Pathologic changes in senile psychoses and their psychobiologic significance. *American Journal of Psychiatry, 93*, 757.

Royall, D.R., Mahurin, R.K., y Gray, K.F. (1992). Bedside assesment of the executive cognitive impairment: the executive interview. *JAGS. 40*, 1221-1226.

Royo, A., y Arjonilla, A. (1997). Marcadores neurradiológicos en enfermedad de Alzheimer. *En Semiología y especificidad en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid: Drug Farma.

Rozin, P., y Kalat, J.W. (1971). Specific hungers and poison avoidance as adaptive specializations of learning. *Psychological Review, 78*, 459-486.

Ruano, A. (1996). Una visión histórica de la rehabilitación: pensando en la neuropsicología real. En *Daño cerebral traumático y calidad de vida.* Madrid: Fundación Mapfre Medicina.

Rubin, E.H., Drevets, W.C., y Burke, W.J. (1988). The nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type. *Journal of Geriatry, Psychology and Neurology, 1*, 16.

Ruiz Vargas, J.M.. (1991). El estudio científico de la memoria. En J.M. Ruiz Vargas (Ed.), *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza Editorial.

Rybash, J.M. (1996). A Taxononmy of Priming: Implications for Aging. En D. Herrmann, C. McEvoy, C. Hertzog, P. Herterl, M.K. Johnson (Eds.), *Basic and Applied Memory Research. Practical Applications.* Volume 2. New Jersey: LEA.

Sabbagh, M., Lynn, P., Jhingran, S., et al., (1997). Correlations between SPECT regional cerebral blood flow and psychometric testing in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 9*, 68-74.

Sacchet, C., y Humphreys, G.W. (1992). Calling a squirrel a squirrel but a canoe a wigwam: A category specific deficit for artifactual objects and body parts. *Cognitive Neuropsychology, 9*, 73-86.

Sacks, B., y Smith, S. (1989). People with Down's syndrome can be distinguished on the basis of cholinergic-1295. dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 52*, 1294- 1205.

Saffran, E.M., y Schwartz, M.F. (1994). Of cabbages and things: semantic memory from a neuropsychological perspective -a tutorial review. En C. Umilta y M. Moscovitch (Eds.), *Attention and performance XV*. Hove: Lawrence Erlbaum.

Saitoh, T., Xia, Y., Chen, X., et al. (1995). The CYP2D6B mutant allele is overrepresented in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 37, 110-112.

Salib, E., y Hillier, V. (1997). Head Injury and the risk of alzheimer's Disease: A case control study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 12*, 363-368.

Salmon D.P., Shimamura A., Butters N., y Smith S. (1988) Lexical and Semantic Priming Deficits in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10* (4), 477-494.

Salmon D.P., y Butters N. (1995). Neurobiology of skill and habit learning. *Current Opinion in Neurobiology, 5*, 184-190.

Salmon D.P., y Heindel W.C. (1992) Impaired Priming in Alzheimer's Disease: Neuropsychological Implications. En L.R. Squire, N. Butters (Eds.) *Neuropsychology of Memory*. Nueva York: The Guilford Press.

Salmon, D.P., Heindel, W.C., y Butters, N. (1992). Semantic Memory, Priming, and Skill Learning in Alzheimer's Disease. En L. Bäckman (Ed.) *Memory Functioning in Dementia*. Elsevier Science Publishers.

Salmon, D.P., y Chan, A.S. (1994). Semantic memory deficits associated with Alzheimer's disease. En L.S. Cermak (Ed.), *Neuropsychological explorations of memory and cognition: Essays in honor of Nelson Butters*. Nueva York: Plenum Press.

Salmon, D.P., y Fennema-Notestine, C. (1996). Implicit memory. En R.G. Morris (Ed.), *The Cognitive Neuropsychology of Alzheimer-Type Dementia*. Oxford University Press.

Salom, J., Pérez, B., Climent, I., Guerola, M., y Moreno, E. (1995). Rehabilitación en la demencia senil. *Geriátrika 11* (4), 174-177.

Sandor, T., Jolesz, F., Tieman, J., Kikinis, R., Jones, K., y Albert, M. (1992). Comparative Analysis of Computed Tomographic and Magnetic Resonance Imaging Scans in Alzheimer Patients and Controls. *Archives of Neurology, 49,* 381-384.

Sanfeliu M.C., y Fernández, A. (1996). A set of 254 Snoodgrass-Vanderwart's pictures standarized for Spanish: Norms for name agreement, image agreement, familiarity and visual complexity. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers, 28* (4), 537-555.

Sanjuan Arias, J., y Leal Cercos, C. (1990). Evolución histórica y confusión sobre el término de demencia. *II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría*. Oviedo, 31 de mayo, 1 y 2 de junio, 1990. Ed. ELA.

Santana, M.A., Frank, A., Barreiro, P., et al. (1996). Neuropsychology and Apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease (abstract). *Journal of Neurology, 243,* (Supplement 2), S91.

Sartori, G., Job R., Miozzo M., Zago S., y Marchiori G. (1993). Category-Specific Form-Knowledge Deficit in a Patient with Herpes Simplex Virus Encephalitis?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15,* 2:280-299.

Sartori, G., y Job, R. (1988). The Oyster with Four Legs: A Neuropsychological Study on the Interaction of Visual and Semantic Information. Cognitive Neuropsychology, 5 (1), 105-131.

Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., et al. (1993). Association on Apolipoprotein E allele epsilo 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology, 43,* 1367-1472.

Saz, P., Pascual, L.F., y Morales, F. (1993). Utilización de la versión en castellano del SIDAM en el diagnóstico de demencia. XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Psicosomática y II Symposium Internacional sobre Demencias. Zaragoza, Noviembre 1993.

Scacchi, R., Bernardini, L.D., Mantuano, E., Donini, L.M., Vilardo, T., y Corbo, R.M. (1995). Apolipoprotein E (APOE) allele frequencies in late-onset sporadic Alzheimer's disease, mixed dementia and vascular dementia: lack of association of ε4 allele with AD in Italin octogenarian patients. *Neuroscience Letters, 201,* 231-234.

Scinto, L.F.M, Daffner, K.R., Dressler, D., Ransil, B.I., Weintraub, S., y Mesulam, M., et al. (1994). A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science, 266,* 1051-1054.

Scinto, L.F.M., Daffner, K.R., Dressler, D., Rentz, D., Ransil, B.I. y Potter, H. (1995). Hypersensitive pupillary dilation to a cholinergic antagonist as a diagnostic test for Alzheimer's disease. En K. Iqbal, J.A. Mortimer, B. Winblad y H. Wisniewski (Eds.), *Research advances in Alzheimer's disease and related disorders*. Chichester: John Wiley and sons.

Sclan, S.G., y Reisberg, B. (1992). Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *International Psychogeriatry, 4*, 55-69.

Schacter, D.L. (1985). Multiple forms of memory in human and animals. En N.M. Weinberger, J.L. McGaugh y G. Linch (Eds.), *Memory systems of the brain*. Nueva York: Guilford.

Schacter, D.L. (1987). Implicit memory: history and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 13*, 501-518.

Schacter, D.L. (1989). On the relation between memory and consciousness: Dissociable interactions and conscious experience. En H.L. Roediger y F.M.I. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness*. Hillsdale, NJ: LEA.

Schacter, D.L. (1992). Priming and Multiple Memory Systems: Perceptual Mechanisms of Implicit Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 4* (3), 244-256.

Schawrtz, G.E. (1983). Development and validation of the Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI). *Psychological Report, 53*, 479-488.

Schellenberg, G.D., Bird, T.D., Wijsman, E.M. et al. (1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science, 258*, 668-671.

Scheneider, L.S. (1993). Clinical pharmacology of aminoacridines in Alzheimer's disease. *Neurology, 43 (suppl 4)*. S64-S79.

Schupf, N., Kapell, D., Nightingale, B., Rodriguez, A., Tycko, B., y Mayeux, R. (1998). Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology, 50*(4), 991-995.

Schwartz, M.F., Marin, O.S.M., y Saffran, E.M. (1979). Dissociations of Language Function in Dementia: A Case Study. *Brain and Language, 7*: 277-306.

Schwartz, T.J., Kutas, M., Butters, N., Paulsen, J.S., et al. (1996). Electrophysiological insights into the nature of the semantic deficit in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 34*(8), 827-841.

Seisdedos, N., y Cordero, A. (1986). *Manual de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos: WAIS*. Madrid: TEA.

Selkoe, D.J., Ihara, Y., y Salazar, F.J. (1982). Alzheimer's disease: insolubility of partially-purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. *Science, 215*, 1243.

Seltzer, B., Vasterling, J.J., Hale, M.A., y Khurana, R. (1995). Unawareness of Memory Deficit in Alzheimer's Disease: Relation to Mood and Other Disease Variables. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 8* (3), 176-181.

SEN. Grupo de Estudio de Demencias-Sociedad Española de Neurología (1989). *Definición, clasificación y estudio del paciente demente*. Barcelona: Prous Science.

Shah, S.A., Doraiswamy, P.M., Husain, M.M., Figiel, G.S., Boyko, O.B., McDonald, W.M:, Ellinwood, E.H., y Krishnan, K.R.R. (1991). Assessment of posterior fossa structures with midsagital MRI: The effects of age. *Neurobiology of Aging, 12* (4), 371-374.

Shallice, T. (1987). Impairments of Semantic Processing: Multiple Dissociations. In R. Job, G. Sartori, & M. Coltheart (Eds.). *The cognitive neuropsychology of language*. Londres: LEA Ltd.

Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.

Shallice, T. (1988a). Specialisation Within the Semantic System. *Cognitive Neuropsychology, 5 (1):* 133-142.

Shallice, T. (1993). Multiple Semantics: Whose Confusions? *Cognitive Neuropsychology, 10 (3):* 251-261.

Shen Y.C., Li G., Li Y.T., Chen C.H., Li S.R., Zhao Y.W., y Zhang W.X. (1994). Epidemiology of age-related dementia in China. *Chinnesse Medical Journal 107* (1),60-64.

Shepard, R.N. (1967). Recognition memory for words, sentences and pictures. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 6*, 156-163.

Sheridan, J., y Humphreys, G.W. (1993). A verbal-semantic category-specific recognition impairment. *Cognitive Neuropsychology, 10*, 143-184.

Sherrington, R., Rogaer, E.I., Liang, Y., et al. (1995). Cloning of age bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature, 375*, 754-760.

Sherry, D.F., y Schacter, D.L. (1987). The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review, 94*, 439-454.

Shimamura, A.P. (1986). Priming effects in amnesia: Evidence for a disociable memory function. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (A), 38*, 619-644.

Shimamura, A.P., Salmon, D.P., Squire, L., y Butters, N. (1987). Memory Dysfunction and Word Primig in Dementia and Amnesia. *Behavioral Neuroscience, 101* (3), 347-351.

Shimamura, A.P., y Squire, L. (1984). Paired-associate learning and priming effects in amnesia: A neuropsychological study. *Journal of Experimental Psychology: General, 113*, 556-570.

Silver, J. (1994). Inhibitory molecules in development and regeneration. *Journal Neral, 242* (supl 1), S22-S24.

Silveri, M.C., Daniele, A., Giustolisi, L., y Gainotti, G. (1991). Dissociation between knowledge of living and nonliving things in dementia of the Alzheimer type. *Neurology, 41*, 545-546.

Silveri, M.C., y Gainotti, G. (1988). Interaction Between Vision and Language in Category-specific Semantic Impairment. *Cognitive Neuropsychology, 5 (6)*, 677-709.

Silveri, M.C., Monteleone, D., Burani, C., y Tabossi, P. (1996). Automatic Semantic Facilitation in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18*, 3, 371-382.

Simchowicz, T. (1911). Histologische Studien uber die Senile Demenz. *Histologische und histopathologischen Arbeiten uber der Grosshirnrinde, 4*, 267-444.

Simchowicz, T. (1924). Sur la signification des plaques séniles et sur la formule sénile de l'écorce cérébrale. *Revue Neurologique, 31*, 221-227.

Sims, N.R., Smith, C.C.T., Davison, A.N., et al. (1980). Glucose metabolism and acetylcholine synthesis in relation to neuronal activity in Alzheimer's disease. *Lancet, 1*, 333-335.

Sivan, A.B. (1992). *Benton Visual Retention Test* (5 ed). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Sjögren, T., Sjögren, H., y Lingren, G.H. (1952). Morbus Alzheimer and morbus Pick. *Acta Psychiatric Neurol Scandinavica, Suppl 52*.

Small, G.M., Komo, S., La Rue, A., et al. (1996). Early detection of Alzheimer's disease by combining apolipoprotein E and neuroimaging. *Annals of New York Academic Science, 802*, 70-78.

Small, S.L., Hart, J., Nguyen, T., y Gordon, B. (1995). Distributed representations of semantic knowledge in the brain. *Brain, 118*, 441-453.

Smith, E.E., Shoben, E.J., y Rips, L.J. (1974). Structure and process in semantic memory: A featural model for semantic decisions. *Psychological Review, 81*, 214-241.

Smith, M.C., y Magee, L.E. (1980). Tracing the time course of picture-word processing. *Journal of Experimental Psychology: General, 109*, 373-392.

Smith, S.R., Murdoch, B.E., y Chenery, H.J. (1989). Semantic abilities in dementia of the Alzheimer type: 1. Lexical semantics. *Brain and Language, 36*, 314-324.

Smyth, M.M., Morris, P.E., Levy, P., y Ellis, A.W. (1987). *Cognition in action*. Londres: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.

Snodgrass, J.G. (1980). Towards a model for pictures and word processing. En P.A. Kolers, M.E. Wrolstead H. Bouma (Eds.), *Processing of Visible Language, vol. 2*. Nueva York: Plenum Press.

Snodgrass, J.G. (1984). Concepts and their surface representations. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 23*, 3-22.

Snodgrass, J.G., y Vanderwart, M. (1980). A Standardized Set of 260 Pictures: Norms for Name Agreement, Image Agreement, Familiarity, and Visual Complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory, 6* (2), 174-215.

Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M.A., Goulding, P.J., y Testa, H.J. (1992). Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Annals of Neurology, 31*, 174-183.

Sohlberg, M.M., y Mateer, C.A. (1989). *Introduction to Cognitive Rehabilitation. Theory and Practice*. Nueva York: The Guilford Press.

Soininen, H., Partanen, J., Paakonen, A., Koivisto, E., y Riekkinen, P.J. (1991). Changes in absolute values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, 83*, 133-136.

Soto, P., Sebastián, M.V., García, E., y del Amo, T. (1994). *Las categorías y sus normas*. Madrid: Aprendizaje Visor.

Spencer, P.S., Kisby, G.E., y Ludolph, A.C. (1991). Slow toxins, biologic markers, and long-latency neurodegenerative disease in the western Pacific region. *Neurology, 41* (supl. 2), 62-66.

Squire, L.R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annual Review of Neuroscience, 5*, 241-273.

Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain.* Nueva York: Oxford University Press.

Squire, L.R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 3,* 232-240.

Squire, L.R., y Cohen, N.J. (1984). Human memory and amnesia. En G. Lynch, J.L. McGaugh y N.M. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of Learning and Memory.* Nueva York: Guilford Press.

St. George-Hyslop, P.H. (1994). The Molecular Genetics of Alzheimer's Disease. En R.D.Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease.* Nueva York: Raven Press.

St. George-Hyslop, P.H., Haines, J., Rogaev, E., et al. (1992). Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Natural Genetics, 2,* 330-334.

St.George-Hyslop, P.H., Tanzi, R.E., Polinsky, R.J., Haines, J.L., Nee, K., Watkins, P.C., Myers, R.H., Feldman, R.G., Pollen, D., Drachman, D., Growdon, J., Bruni, A., Foncin, J.F., Salmon, D., Frommelt, P., Amaducci, L., Sorbi, S., Placentini, S., Stewart, G.D., Hobbs, W.J., Conneally, P.M., y Gusella, J.F. (1987). The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science, 235,* 885.

Standing, L., Conezio, J., y Haber, R. (1970). Perception and memory for pictures: Single trial learning of 2.500 visual stimuli. *Psychonomic Science, 19,* 73-74.

Starr, J.M., Thomas, B.M., y Whalley, LJ. (1997). Familial or sporadic clusters of presenile Alzheimer's disease in Scotland: II. Case kinship. *Psychiatric Genetic, 7*(4), 147-152.

Stevens, A.B. (1993). *A staff-implmented interactive reading program for adult day care centers.* Paper presented at The Gerontological Society of America, 46th Annual Scientific Meeting, New Orleans, LA.

Stevens, A.B., O'Hanlon, A.M. y Camp, C.J. (1993). Strategy training in Alzheimer's disease: a case study. *Clinical Gerontologists, 13,* 106-109.

Stewart, F., Parkin, A.J. y Hunkin, N.M. (1992). Naming impairments following recovery from Herpes Simplex Encephalitis: Category-Specific?. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 44A,* 261-284.

Straumanis, J.J., Shagass, C., y Schwartz, M. (1965). Visually evoked cerebral response changes associated with chronic brain syndromes and aging. *Journal of Gerontology, 20,* 498-506.

Strittmatter, W.J., Saunders, A.M:, Schmechel, D., et al. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to betañamyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proceedings of National Academy of Science USA, 90*, 1978-1981.

Strub, R.L., y Black, F.W. (1985). *The mental status examination in neurology, 2º ed.* Philadelphia: F.A. Davis company.

Strub, R.L., y Black, F.W. (1988). *Neurobehavioral Disorders: A clinical approach.* Estados Unidos: F.A. Davis Company.

Summers, W.K., Majovski, L.V., Marsh, G.M., et al. (1986). Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia of Alzheimer type. *New England Journal of Medicine, 315*, 1241-1245.

Sunderland, T., Alterman, I.S., Yount, D. et al. (1988). A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *American Journal of Psychiatry, 148*, 955-959.

Suzuki, K., y Terry, R.D. (1967). Fine structural localization of acid phosphatase in senile plaques in Alzheimer's presenile dementia. *Acta Neuropathologica, 8*, 276.

Swanwick, G.R., Rowan, M., Coen, R.F., Lawlor, B.A., y Coakley, D. (1997). Measuring cognitive deterioration in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry, 170*, 580.

Swanwick, G.R., Rowan, M., Roen, R.F, y O'Mahony, D. (1996). Longitudinal visual evoked potentials in Alzheimer's disease: A preliminary report. *Biological Psychiatry, 39*(6), 455-457.

Tanabe, H., Nakagawa, Y., Ikeda, M., Kazui, H., Yamamoto, H., Ikejiri, Y., et al. (1993). The neural substrate of the semantic memory for words. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15*, 395.

Tárraga, L. (1997). Tecnología blanda para la enfermedad de Alzheimer: programa de psicoestimulación integral. En *Daño cerebral y calidad de vida: demencias.* Madrid: Fundación Mapfre Medicina.

Tárraga, Ll. (1994). Estrategia no farmacológica del deterioro cerebral senil y demencia. *Medicine, 6*: 44-53.

Tatemichi, T.K., Desmond, D.W., Paik, M., Figueroa, M., Gropen, T.I., Stern, Y., Sano, M., Remien, R., Williams, J.B., Mohr, J.P., et al. (1993). Clinical determinants of dementia related to stroke. *Annals of Neurology, 33*, 568.

Tato, E., Frank, A., y Hernanz, A. (1995). Tau protein levels in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neuroloy, Neurosurgery and Psychiatry, 59*, 280-283.

Taussig, I.M., u Fernández-Guinea, S. (1995). Los tests de fluidez verbal como predictores de la demencia de tipo Alzheimer: Una comparación entre sujetos angloparlantes e hispanohablantes. *Clínica y Salud, 6*(3), 283-296.

Te Linde, J. (1982). Picture-word differences in decision latency: A test of common coding assumption. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 8,* 584-598.

Teresi, J.A., y Holmes, D. (1997). Reporting source bias in estimating prevalence of cognitive impairment. *Journal of Clinical Epidemiology, 50* (2), 175-84.

Terry, R.D. (1963). Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 22,* 629.

Terry, R.D., Gonatas, N.K., y Weiss, M. (1964). Ultraestructural studies in Alzheimer's presenile dementia. *American Journal of Pathology, 44,* 269.

Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, L.R., Hansen, L.A., y Katzman, R. (1991) Physical bases of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitve impairment. *Annals of Neurology, 30,* 572.

Terry, R.D., Masliah, E., y Hansen, L.A. (1994). Structural Basis of the Cognitive Alterations in Alzheimer's Disease. En R.D. Terry, R. Katzman y K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer's Disease.* Nueva York: Raven Press, Ltd.

Terry, R.D., y Katzman, R. (1983). Senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology, 14,* 497-506.

Terry, R.D., y Katzman, R. (1992). Alzheimer's disease and cognitive loss. En R. Katzman y J. Rowe (Eds.), *Principles of Geriatric Neurology.* Philadelphia: F.A. Davies.

Terry, R.D., y Wisniewski, H.M. (1970). The ultraestructure of the neurofibrillary tangle and the senile plaque. En G.E.W. Wolstenholme, M. O'Connor (Eds.), *CIBA Foundation symposium on Alzheimer's disease and related conditions.* Londres: J & A Churchill.

Teunisee, S., Derix, M.M., y Crever, H. (1991). (IDDD). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology, 48,* 274-277.

The Canadian Study of Health and Aging. (1994). Risks factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology, 44,* 2073-2080.

Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science, 270,* 593-598.

Tikofsky, R.S., Hellman, R.S., y Parks, R.W. (1993). Single Photon Emission Computed Tomography and Applications to Dementia. En R.W. Parks, R.F. Zec, R.S. Wilson (Eds.) *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Ed: Oxford University Press.

Toledano, A. (1988). Hypothesis concerning the aetiology of Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry, 21*, 17-25.

Toledano, A. (1992). Modelos animales para el estudio de la enfermedad de Alzheimer: aportaciones al conocimiento de la etiopatogenia y la terapéutica. *An Real Acad Farm, 58*, 7-16.

Toledano, A. (1993). Mitochondria, brain aging and degenerative disorders. *Aging Clinical and Experimental Research, 15*, 459-461.

Toledano, A. (1994). Growth factors and aging factors in Alzheimer's disease. En S. Selmes, J. Selmes, A. Portera, A. Toledano (Eds.), *Updating of Alzheimer's disease*. Madrid: Meditor.

Toledano, A., Díaz, M.G., y Álvarez, I. (1996). La comunicación celular base del funcionamiento del SNC. *An Real Acad Farm* (en prensa).

Toledano, A., Toledano-Díaz, M.G. (1997). Etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer. Daño cerebral y calidad de vida: demencias. Madrid: Fundación Mapfre Medicina.

Tolosa, E., Alom, J., y Forcadell, F. (1987). Criterios diagnósticos y escalas evaluativas en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Clínica Española, 181* (supl. 1), 56-59.

Tomás, M.T., Pujadas, F., Lafont, J., Adalid, C., Franch, Ll., y Cordón, F. (1991). Prevalencia de deterioro cognitivo en una población urbana en edad geriátrica. *Atención Primaria, 8* (5), 379-385.

Tomlison, B.E., Blessed, G., y Roth, M. (1970). Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci, 7*, 331.

Touchon, J. (1997). Early diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Insights, June 1997*, 14-16.

Travis, J. (1993). New piece in Alzheimer's disease puzzle. *Science, 261*, 921-923.

Troncoso, J.C., Crain, B.J., Sisodia, S.S., y Price, D.L. (1996). Pathology, Neurobiology, and Animal Models of Alzheimer's Disease. En Z.S. Khachaturian and T.S. Radebaugh (Eds.), *Alzheimer's Disease. Cause (s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press.

Tröster A.I., Butters N., Salmon D.P., Munro Cullum C., Jacobs D., Brandt J., y White R.F. (1993). The Diagnostic Utility of Saving Scores: Differentiating Alzheimer's and Huntington's Diseases with the Logical Memory and Visual Reproduction Tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15, 5*: 773-788.

Tulving, E. (1983). *Elements of Episodic Memory.* Oxford University Press.

Tulving, E. (1985). How many memory systems are there?. *American Psychologist, 40*, 385-398.

Tulving, E., y Donaldson, W. (1972). *Organization of Memory.* Nueva YorK. Academic Press.

Tversky, A. (1977). Features of similarity. *Psychological Review, 84*, 327-352.

Tyrell, P.J., Warrington, E.K., Frackowiak, R.S.J., y Rossor, M.N. (1990). Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain, 113*, 1321-1336.

Unger, J.W., Mc Neill, T.H., Lapham, L.L., y Hamill, R.W. (1988). Neuropeptides and neuropathology of the amygdala in Alzheimer's disease: relationship between somatostatin, neuropeptide Y and subregional distribution of neuritic plaques. *Brain Research, 248*, 293-302.

Van de Meere, M., Mercken, M., Van Mechelen, E., et al. (1993). Detection of t protein in normal and Alzheimer's cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Neurochemistry, 61*, 1828-1834.

Van Duijn, C.M. (1996). Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 60*, 478-488.

Vasterling, J.J., Seltzer, B., Foss, J.W., y Vanderbrook, V. (1995). Unawareness of Deficit in Alzheimer's. Domain-Specific Differences and Disease Correlates. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 8* (1), 26-32.

Venn, R.D. (1983). The Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG) Scale. *Gerontolist, 29*, 185-198.

Venneri, A., Turnbull, O.H., y Della Sala, S. (1996). The Taxonomic Perspective: The Neuropsychological Diagnosis of Dementia. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée 46*, 179-190.

Vigo-Pelfrey, C., Kuo, Y.M., Coria, F., y Roher, A. (1996). Familial Alzheimer's disease, amyloid beta pathology and neuroprotective strategies. *Neurología, 11* (Supl 3), 87-92.

Vilalta, J., Llinás, J., López Pousa, S., Amiel, J., y Vidal, C. (1990). CAMDEX. Validación de la adaptación española. *Neurología, 5* (4), 117-120.

Warrington, E.K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 2*, 635-657.

Warrington, E.K., McCarthy, R.A. (1983). Category Specific Access Dysphasia. *Brain, 106*: 859-878.

Warrington, E.K., y McCarthy, R.A. (1987). Categories of Knowledge: Further Fractionations and an Attempted Integration. *Brain, 110*: 1273-1296.

Warrington, E.K., y McCarthy, R.A. (1988). The fractionation of retrograde amnesia. *Brain and Cognition, 7*, 184-200.

Warrington, E.K., y McCarthy, R.A. (1994). Multiple meaning systems in the brain: A case for visual semantics. *Neuropsychologia, 32*, 1465-1473.

Warrington, E.K., y Shallice, T. (1979). Semantic Access Dyslexia. *Brain, 102*: 43-63.

Warrington, E.K., y Shallice, T. (1984). Category Specific Semantic Impairments. *Brain, 107*: 829-854.

Warrington, E.K., y Weiskrantz, L. (1968). New method of testing long-term retention with special reference to amnesic patients. *Nature, 217*, 972-974.

Warrington, E.K., y Weiskrantz, L. (1970). Amnestic syndrome: Consolidation of retrieval? *Nature, 228*, 629-630.

Wasianski, E.A. (1932). Immanuel Kant. En B.H. Clark (Ed), *Great Short Biographies of Ancient Times*. Nueva York: Albert and Charles Boni.

Wechsler, W. (1977). *Wechsler adult intelligence scale*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation. Madrid: TEA (versión en castellano, Seisdedos y Cordero, 1986).

Wechsler, W. (1987). *Wechsler memory scale-revised*. Nueva York: The Psychological Corporation.

Weigl, E. (1941). On the psychology of so-called processes of abstraction. *Journal of Normal and Social Psychology, 36*, 3-33.

Weingartner, H.J., Kawas, C., Rawlings, R., y Shapiro, M. (1993). Changes in Semantic Memory in Early Stage Alzheimer's Disease Patients. *The Gerontologist, 35* (5), 637-643.

Welsh K., Butters N., Hughes J., Mohs R., y Heyman A. (1991) Detection of Abnormal Memory Decline in Mild Cases of Alzheimer's Disease Using CERAD Neuropsychological Measures. *Arch. Neurol. 48*: 278-281.

Welsh K., Butters N., Hughes J., Mohs R., y Heyman A. (1992) Detection and Staging of Dementia in Alzheimer's Disease: Use of the Neuropsychological Measures Developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol. 49:* 448-452.

Welsh, K.A., et al. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A Normative Study of the Neuropsychological Battery. *Neurology, 44*, 609-614.

Wells, C.E. (1979). Pseudodementia. *American Journal of Psychiatry, 136*, 895.

Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.R., y DeLong, M.R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science, 215*, 1237.

Wilson, B.A., Baddeley, A., Evans, J., y Shiel, A. (1994). Errorless learning in the rehabilitation of memory impaired people. *Neuropsychological Rehabilitation, 4*, 307-326.

Wilson, B.A., Cockburn, J., y Baddeley, A. (1985). *The Rivermead Behavioral Memory Test.* Reading, England: Thames Valley Test Co., Gaylord, MI: National Rehabilitation Services.

Wilson, R.S., Bacon, L.D., Fox, J.H., y Kaszniak, A.W. (1983). Primary and secondary memory in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical Neuropsychology, 5*, 337-344.

Wilson, R.S., Sullivan, M., deToledo-Morrell, L., Stebbins, G.T., Bennett, D.A., y Morrell, F. (1996). Association of Memory and Cognition in Alzheimer's Disease With Volumetric Estimates of Temporal Lobe Structures. *Neuropsychology, 10* (4), 459-463.

Wille, H., Drewes, G., Biernat, J., y Mandelkow, E.M. (1992). Alzheimer-like paired helical filaments and antiparallel dimers formed from microtubule-associated protein tau in vitro. *J Cell Bio, 118*, 573-584.

Winograd, T. (1975). Frame representations and declarative-procedural controversy. En D. Borrow y A. Collins (Eds.), *Representation and understanding: Studies in cognitive science*. Nueva York: Academic Press.

Wippold, F.J., Gado, M.H., Morris, J.C., Duchek, J.M., y Grant, E.A. (1991). Senile dementia and healthy aging: A longitudinal CT study. *Radiology, 179*, 215-219.

Wischik, C.M., Novak, M., Edwards, P.C., Klug, A., Tichelaar, W., y Crowther, R.A. (1988). Structure and characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA, 85*, 4884-4888.

Wisniewski, H.M., Narang, H.K., y Terry, R.D. (1976). Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. *J Neurol Sci, 27*, 173-181.

Wisniewski, T., y Frangione, B. (1992). Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurocience Letter, 135*, 235-238.

Woods, R. (1993). Rehabilitation in Alzheimer's disease and other dementias. En Greenwood R., Barnes M.P., McMillan T., Ward C.D. (Eds.) *Neurological Rehabilitation*. Ed. Churchill Livingstone.

Wragg, H., Hutton, M., y Talbot, C. (1996). Alzheimer's Disease Collaborative Group. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet, 347*, 509-512.

Yamadori, A., y Albert, M. (1973). Word category aphasia. *Cortex, 9*, 112-125.

Yamaguchi, H., Hirai, S., Morimatso, M., Shoji, M., e Ihara, Y. (1988). A variety of cerebral amyloid deposits in the brains of Alzheimer-type dementia demostrated by beta-protein immunostaining. *Acta Neuropathologica, 76*, 541-549.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., et al. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatry Research, 17*, 37-49.

Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., et al. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population. The Hisayama study. *Neurology, 45*, 1161-1168.

Younkin, S.G. (1991). Processing of the Alzheimer's disease βA4 amyloid protein precursor (APP). *Brain Pathology, 1*, 253-262.

Zec, R.F. (1993). Neuropsychological Functioning in Alzheimer's Disease. En Randolph, W. Parks, Ronald F. Zec, and Robert S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Oxford University Press.

Zingeser, L., y Berndt, R. (1988). Grammatical class and context effects in a case of pure anomia: Implications for models of lexical processing. *Cognitive Neuropsychology, 5*, 473-516.

ANEXOS

FLUIDEZ VERBAL

NOMBRE: FECHA DE EVALUACIÓN:

TIEMPO	F	A	S	ANIMALES	FRUTAS	UTENSILIOS	ROPA
1 - 15 seg.							
16 - 30 seg.							
31 - 45 seg.							
46 - 60 seg.							
TOTAL							

TEST DE VOCABULARIO DE BOSTON

Nombre: **Edad:**

Fecha:

LÁMINA	Correcto sin clave	Latenc (seg.)	Clave Semántica Correcto	Clave Semántica Incorrecto	Clave Fonética Correcto	Clave Fonética Incorrecto
1. Cama (un mueble)						
2. Árbol (crece en el campo)						
3. Lápiz (sirve para escribir)						
4. Casa (un tipo de construcción)						
5. Reloj (sirve para mirar la hora)						
6. Tijeras (sirve para cortar)						
7. Peine (sirve para arreglarse el pelo)						
8. Flor (crece en un jardín)						
9. Martillo (lo usa el carpintero)						
10. Sacapuntas (sirve para afilar)						
11. Helicóptero (sirve para viajar por el aire)						
12. Escoba (sirve para limpiar)						
13. Pulpo (un animal que vive en el mar)						
14. Zanahoria (algo para comer)						
15. Percha (se encuentra en un armario)						
16. Termómetro (sirve para tomar la temperatura)						
17. Camello (un animal)						
18. Máscara (parte de un disfraz)						
19. Magdalena (algo para comer)						
20. Banco (sirve para sentarse)						
21. Raqueta (se utiliza en un deporte)						
22. Caracol (un animal)						
23. Volcán (un tipo de montaña)						

LÁMINA	Correcto sin clave	Latenc (seg.)	Clave Semántica Correcto	Clave Semántica Incorrecto	Clave Fonética Correcto	Clave Fonética Incorrecto
24. Pez espada (un animal que vive en el mar)						
25. Dardo (sirve para arrojar)						
26. Canoa (se usa en el agua)						
27. Globo (un tipo de mapa)						
28. Corona (la usan los reyes)						
29. Castor (un animal)						
30. Armónica (un instrumento musical)						
31. Rinoceronte (un animal)						
32. Bellota (proviene de un árbol)						
33. Iglú (un tipo de casa)						
34. Zancos (se usan para caminar más alto)						
35. Dominó (un juego)						
36. Cactus (algo que crece)						
37. Escalera (sirve para subir)						
38. Arpa (un instrumento musical)						
39. Hamaca (sirve para descansar)						
40. Cerradura (sirve para abrir la puerta)						
41. Pelícano (un pájaro)						
42. Fonendoscopio (lo usan los médicos)						
43. Pirámide (se encuentra en Egipto)						
44. Bozal (se utiliza para los perros)						
45. Unicornio (animal de la mitología)						
46. Embudo (sirve para verter un líquido)						
47. Acordeón (un instrumento musical)						
48. Aguja (se usa para coser)						
49. Espárrago (algo para comer)						

LÁMINA	Correcto sin clave	Latenc (seg.)	Clave Semántica Correcto	Clave Semántica Incorrecto	Clave Fonética Correcto	Clave Fonética Incorrecto

50. Compás (sirve para dibujar)
51. Chupete (lo usan los bebés)
52. Trípode (lo usan los fotógrafos)
53. Pergamino (un tipo de documento)
54. Pinza (un utensilio)
55. Esfinge (se encuentra en Egipto)
56. Yugo (se utiliza para animales de tiro)
57. Regadera (se usa en un jardín)
58. Paleta (lo usan los artistas)
59. Transportador (sirve para medir ángulos)
60. Ábaco (sirve para contar)

Resumen de puntuaciones

1. Número de respuestas correctas emitidas espontáneamente.
2. Número de claves semánticas dadas.
3. Número de respuestas correctas después de una clave semántica.
4. Número de claves fonéticas.
5. Número de respuestas correctas después de una clave fonética.

Cantidad Correcta Total (1+3) _____

Primer ítem incorrecto _____

Puntuación final: cuente todos los ítems precedentes al primer ítem incorrecto y añada la Cantidad Correcta Total.

TEST DE VOCABULARIO DEL WAIS

NOMBRE:
FECHA DE EVALUACIÓN:

1. Cama:

2. Manzana:

3. Peseta:

4. Desayuno:

5. Invierno:

6. Enorme:

7. Barco:

8. Ocultar:

9. Apresurarse:

10. Calamidad:

11. Monumento:

12. Compasión:

13. Remordimiento:

14. Reparar:

15. Consumir:

16. Terminar:

17. Santuario:

18. Organizar:

19. Agobiar:

20. Reflexionar:

21. Sentencia:

22. Inminente:

23. Caverna:

24. Reunir:

25. Empezar:

26. Borde:

27. Designar:

28. Obstruir:

29. Perímetro:

30. Insolente:

31. Peculiar:

32. Plagiar:

33. Seto:

34. Tangible:

35. Aséptico:

36. Empalar:

37. Diatriba:

38. Amanuense:

39. Ominoso:

40. Trasunto:

TEST DE SEMEJANZAS DEL WAIS

NOMBRE:
FECHA DE EVALUACIÓN:

1. Hacha - Sierra:

2. Chaqueta - Pantalón:

3. Naranja - Plátano:

4. Perro - León:

5. Huevo - Semilla:

6. Poema - Estatua:

7. Norte - Oeste:

8. Ojo - Oído:

9. Premio - Castigo:

10. Mesa - Silla:

11. Aire - Agua:

12. Madera - Alcohol:

13. Mosca - Árbol:

Tabla A1. Resumen de las características de los estímulos experimentales de las tareas de memoria semántica.

ESTÍMUL	CATEG.	FAMIL. DIBUJO	FAMIL. CONC.	COMP.	A. NOM.	A. N-A.	A. IMAG.	ATRIB.	E. CATEG.	PSPALA.	PSDIBU.
PERRO	ANIMAL.	ALTA (4)	1 (114)	2.88	0.00	4.26	3.4	HUESO	GATO	PERCO*	PSANIM2
VACA	ANIMAL.	ALTA (3.63)	12 (31)	2.97	0.00	4.37	4.15	UBRES	ZORRO	VUCA	PSANIM4
MONO	ANIMAL.	BAJA (1.57)	27 (8)	3.71	0.13	3.68	3.21	COLA	RATÓN	MOBO	PSANIM1
OSO	ANIMAL.	BAJA (1.51)	22 (12)	3.53	0.04	3.95	3.63	CUEVA	LEÓN	OFO	PSANIM3
MANZANA	FRUTAS	ALTA (4.33)	2 (111)	1.54	0.02	4.42	4.4	TARTA	PERA	MAMPANA	PSFRUTA2
PLÁTANO	FRUTAS	ALTA (3.84)	6 (67)	1.34	0.00	4.16	4.36	CÁSCARA	SANDÍA	PLÁDANO	PSFRUTA4
CEREZA	FRUTAS	BAJA (3.06)	9 (38)	1.31	0.09	4.16	4.33	RABITO	UVAS	CEPEZA	PSFRUTA3
PIÑA	FRUTAS	BAJA (2.69)	11 (34)	3.95	0.00	4.21	4.35	PALMERA	LIMÓN	POÑA	PSFRUTA1
PANTALÓN	ROPA	ALTA (4.88)	1 (116)	1.98	0.21	3.68	3.33	BRAGUETA	CALCETIÍN	PANTOLÓN*	PSROPA1
JERSEY	ROPA	ALTA (4.94)	10 (34)	2.73	0.05	3.84	3.66	LANA	VESTIDO	JERMEY	PSROPA2
CORBATA	ROPA	BAJA (2.55)	15 (22)	2.32	0.00	4.53	4.19	NUDO	FALDA	SORBATA*	PSROPA3
GORRA	ROPA	BAJA (2.64)	28 (8)	1.76	0.30	3.11	3.04	VISERA	CAMISA	GORPA	PSROPA4
CUCHILLO	COCINA	ALTA (4.69)	1 (102)	1.49	0.13	3.95	3.04	FILO	TETERA	CUCRILLO*	PSCOCINA3
SARTÉN	COCINA	ALTA (4.33)	4 (91)	3.12	0.09	4.05	3.55	FREIR	VASO	SARPÉN	PSCOCIN1
SALERO	COCINA	BAJA (2.1)	20 (6)	2.51	0.18	3.21	3.42	TAPA	TENEDOR	YALERO	PSCOCINA4
TIJERAS	COCINA	BAJA (1.43)	18	4.53	0.12	4.05	4.06	CORTAR	TOSTADOR	TIJEPAS	PSCOCIN2

FAMIL. DIBUJO: Familiaridad del dibujo (Sanfeliu y Fernández, 1996).
FREC. CONC.: Familiaridad de las conceptos, según las normas categoriales de Pascual y Musitu (1980)
COMP.: Complejidad visual de los dibujos (Sanfeliu y Fernández, 1996).
A. NOM.: Acuerdo en el nombre (Sanfeliu y Fernández, 1996).
A. N-D: Acuerdo nombre-imagen (Sanfeliu y Fernández, 1996).
A. IMAG.: Acuerdo en la imagen (Sanfeliu y Fernández, 1996).
* Pseudopalabras que aparecen en los índices de interés psicolingüístico de Algarabel (1996).

Tabla A2. Resumen de las características de los estímulos ejemplos de las tareas de facilitación semántica.

ESTIMUL.	CATEG.	FAMIL. DIBUJO	FAMIL. CONC.	COMP.	A. NOM.	A. N-I.	A. IMAG.	ATRIBUT. / CATEGORÍA	PSPALAB	PSDIBUJ.
GALLINA	AVES	2.45	1 (71)	3.41	0.08	4.58	4		GALSINA*	PSAVE1
PATO	AVES	2.41	7 (45)	3.17	0.04	4.79	3.98		PAMP	
ÁGUILA	AVES	1.82	4 (59)	4.1	0.12	4.79	3.4	AP. RAPAZ	ÓGUILA*	PSAVE2
BUHO	AVES	1.82	26 (8)	3.9	0.19	4.63	3.62	CD AVESTRUZ	BUTO	
SOFÁ	MUEBLES	4.45	6 (76)	1.24	0.20	5	4.15			PSMUB2
CAMA	MUEBLES	4.70	3 (90)	2.69	0.04	3.79	3.49	CP. SILLA	HAMA*	PSMUB1
MECEDORA	MUEBLES	2.45	18 (10)	3.70	0.96	4.26	3.65	AD. PATAS	MECEDARA	
LÁMPARA	MUEBLES	3.92	25	1.69	0.00	3.42	2.47		LAMPERA*	
MARTILLO	HERRAM.	2.65	1	2.36	0.03	3.58	3.04	AD. CLAVAR	MAMTILLO*	
SIERRA	HERRAM.	2.27	2 (96)	2.45	0.10	4.11	4.24		SIECRA	PSHERR1
TUERCA	HERRAM.	1.75	32	3.64	0.21	4.95	4.40	CD.DESTORNILL.		
LIMA	HERRAM.	2.04	10	1.90	0.03	4	3.15	AP. LIJAR		PSHERR2
GUITARRA	MÚSICA	3.14	1 (108)	2.78	0.00	4.16	4.67	AP. CUERDA	GOITARRA*	
PIANO	MÚSICA	2.16	2 (103)	4.69	0.10	4.74	4.43	AD. TECLA	PUANO*	
TAMBOR	MÚSICA	4.04	6 (59)	2.22	0.05	4.68	3.78		PAMBOR	PSINST2
VIOLÍN	MÚSICA	1.82	3 (94)	4.37	0.51	4.74	4.42			PSINST1
LECHUGA	VEGET.	3.39	1 (69)	3.36	1.38	3.26	2.64	AD. ENSALADA		
TOMATE	VEGET.	4.04	4 (31)	3.50	0.04	3.42	3.02	CP. ACELGAS	TOMUTE	PSVERDU2
ALCACHOFA	VEGET.	2.44	7 (27)	3.12	0.30	4.32	3.96		ALPACHOFA	PSVERDU1
CEBOLLA	VEGET.	3.29	14 (11)	2.36	0.06	4.21	4.24			

ESTIMUL.	CATEG.	FAMIL. DIBUJO	FAMIL. CONC.	COMP.	A. NOM.	A. N-I.	A. IMAG.	ATRIBUT. / CATEGORÍA	PSPALAB	PSDIBUJ.
COCHE	VEHÍCUL.	4.43	1 (103)	3.85	0.06	3.58	2.87	AP. RUEDA	COCHA*	
BICICLETA	VEHÍCUL.	3.61	2 (101)	3.88	0.18	4.05	3.91	CP. BARCO		
PATÍN	VEHICUL.	2.2	14 (17)	3.95	0.09	3.95	3.75			PSVEHIC1
AVIÓN	VEHICUL.	2.43	3 (70)	3.15	0.00	3.89	3.96	CD. MOTO	AVAÓN	PSVEHIC2
BRAZO	CUERPO	4.67	2 (97)	2.2	0.07	3.89	4.11		BRUZO*	PSCUERP2
OJO	CUERPO	4.84	7 (63)	3	0.00	4.47	4.05	CD. OREJA	OJE	
NARIZ	CUERPO	4.69	9 (51)	1.73	0.00	4.37	4.09			
LABIOS	CUERPO	4.76	36 (5)	1.36	0.16	3.89	4.25	CP. PIERNA		PSCUERP1

FAMIL. DIBUJO: Familiaridad del dibujo (Sanfeliu y Fernández, 1996).
FREC. CONC.: Familiaridad de las conceptos, según las normas categoriales de Pascual y Musitu (1980)
COMP.: Complejidad visual de los dibujos (Sanfeliu y Fernández, 1996).
A. NOM.: Acuerdo en el nombre (Sanfeliu y Fernández, 1996).
A. N-D: Acuerdo nombre-imagen (Sanfeliu y Fernández, 1996).
A. IMAG.: Acuerdo en la imagen (Sanfeliu y Fernández, 1996).
* Pseudopalabras que aparecen en los índices de interés psicolingüístico de Algarabel (1996).

ENCUESTA SEMÁNTICA

NOMBRE:
FECHA DE EVALUACIÓN:

Instrucciones: Voy a enseñarle una serie de palabras y de imágenes y le voy a hacer preguntas acerca de cada una de ellas. Unas veces deberá contestar "si" o "no" y otras veces deberá elegir una de las alternativas que yo le proponga. Si no está seguro de cuál es la respuesta correcta, trate de adivinarlo y elija de todas formas la que le parezca que es la mejor.

PERRO

a) ¿Es un **mamífero** o un pájaro?
b) ¿Tiene dos patas o **cuatro patas**?
c) ¿Suele llevar yugo? SI/**NO**
d) ¿Suele vivir en la selva? SI/**NO**
e) ¿**Ladra** o rebuzna?
f) ¿Se le considera un animal fiel? **SI**/NO

VACA

a) ¿Es un reptil? SI/**NO**
b) ¿Tiene **cuernos pequeños** o una gran cornamenta?
c) ¿Es más grande que un gato? **SI**/NO
d) ¿Se suele alimentar de **hierba** o de fruta?
e) ¿Se puede comer su carne? **SI**/NO
f) ¿Son más famosas **las vacas suizas** o las vacas italianas?

MONO

a) ¿Es un insecto? SI/**NO**
b) ¿En las manos y en los pies, tiene **dedos** o garras?
c) ¿Es más alto que un hombre? SI/**NO**
d) ¿Se suele alimentar de **fruta** o de otros animales?
e) ¿Puede trepar? **SI**/NO
f) ¿El hombre desciende de **él** o del burro?

OSO

a) ¿Es un pez o un **mamífero**?
b) ¿Es más pequeño que el león? SI/**NO**
c) ¿Tiene pezuñas o **zarpas**?
d) ¿Es **salvaje** o doméstico?
e) ¿Suele pescar? **SI**/NO
f) ¿En el invierno, está aletargado? **SI**/NO

MANZANA

a) ¿Es una **fruta** o una verdura?
b) ¿Tiene pepitas en el interior? **SI**/NO
c) ¿Tiene la piel **lisa** o con arrugas?
d) ¿*De ella procede la* **sidra** *o el vino*?
e) ¿Procede de una planta? SI/**NO**
f) ¿Se le relaciona con Adán y Eva? **SI**/NO

PLÁTANO

a) ¿Es una bebida o **una fruta**?
b) ¿*Se come la cáscara*? SI/**NO**
c) ¿Tiene forma **alargada** o redonda?
d) ¿Se crían en racimos? **SI**/NO
e) ¿Es **dulce** o amargo?
f) ¿Procede de Valencia? SI/**NO**

CEREZA

a) ¿Es un condimento de cocina? SI/**NO**
b) ¿Es de color **rojo** o verde?
c) ¿*Es más grande que una pelota de tenis*? SI/**NO**
d) ¿Se suele comer en la ensalada o **en el postre**?
e) ¿Se hacen licores con ella? **SI**/NO
f) ¿Se come en **verano** o en invierno?

PIÑA

a) ¿Es una hortaliza? SI/**NO**
b) ¿Es mayor que una pelota de tenis? **SI**/NO
c) ¿Es **dulce** o salada?
d) ¿Se hacen **zumos** o compotas con ella?
e) ¿Se toma con bebidas alcohólicas?**SI**/NO
f) ¿Se cría en lugares **tropicales** o con clima frío?

PANTALÓN

a) ¿Es una **prenda de vestir** o de adorno?
b) ¿Suele llevar corchetes? SI/**NO**
c) ¿Suele abrocharse en la **cintura** o en la cadera?
d) ¿Se pone por **los pies** o por la cabeza?
e) ¿*Protege del frío*? **SI**/NO
f) ¿Lo usan sólo los hombres? SI/**NO**

JERSEY

a) ¿Es un mueble? SI/**NO**
b) ¿Suele ser de **lana** o de plástico?
c) ¿Suele tener botones? SI/**NO**
d) ¿Sirve para **dar calor** o para dar frío?
e) ¿Cubre la parte superior del cuerpo? **SI**/NO
f) ¿Se utiliza más en verano o **en invierno**?

CORBATA

a) ¿Es un **complemento de vestir** o de hacer deporte?
b) ¿Tiene forma cuadrada? SI/**NO**
c) ¿Es de tacto **suave** o áspero?
d) ¿Se pone encima de las chaquetas o de las **camisas**?
e) ¿Suele llevarse con un chandal? SI/**NO**
f) ¿Se utiliza en reuniones, fiestas y acontecimientos formales? **SI**/NO

GORRA

a) ¿Es una herramienta? SI/**NO**
b) ¿Suele ser de seda o de **plástico**?
c) ¿Suele tener bolsillos? SI/**NO**
d) ¿Cubre **la cabeza** o las manos?
f) ¿Sirve para proteger del sol? **SI**/NO
f) ¿Se la ponen más **las personas mayores** o las personas jóvenes?

CUCHILLO

a) ¿Es un instrumento musical? SI/**NO**
b) ¿Es **afilado**? **SI**/NO
c) ¿Tiene un mango o dos mangos?
d) ¿Se utiliza para limpiar? SI/**NO**
e) ¿Bate o **corta**?
f) ¿Es un cubierto? **SI**/NO

SARTÉN

a) ¿Es un utensilio de cocina? **SI**/NO
b) ¿Es de plástico o **de metal**?
c) ¿Es más pesada que una cuchara? **SI**/NO
d) ¿Se usa en carpintería? SI/**NO**
e) ¿Suele estar **en la cocina** o en el cuarto de baño?
f) ¿Se **pone al fuego** o necesita corriente eléctrica?

SALERO

a) ¿Es un vehículo o un **utensilio de cocina**?
b) ¿Suele ser de **vidrio** o de madera?
c) ¿Tiene un mango? SI/**NO**
d) ¿Sirve para **echar sal** o azúcar?
e) ¿Lo usan los médicos? SI/**NO**
f) ¿Suele estar junto a las vinajeras? **SI**/NO

TIJERAS

a) ¿Es un **utensilio de cocina** o de estudio?
b) ¿Tiene un tornillo en el centro? **SI**/NO
c) ¿Son de **metal** o de madera?
d) ¿Sirve para **cortar** o para batir alimentos?
e) ¿Suelen usar corriente eléctrica? SI/**NO**
f) ¿Pueden ser peligrosas? **SI**/NO

ORDEN DE PRESENTACIÓN

1. Vaca (d)
2. Corbata (d)
3. Mono (p)
4. Plátano (p)
5. Cuchillo (p)
6. Jersey (d)
7. Salero (d)
8. Perro (p)
9. Gorra (p)
10. Oso (d)
11. Pantalón (p)
12. Piña (d)
13. Tijeras (p)
14. Cereza (p)
15. Sartén (d)
16. Manzana (d)

PRODUCCIÓN DE PREDICADOS SEMÁNTICOS

NOMBRE:
FECHA DE EVALUACIÓN:

¿Cuáles son las características más importantes de....

· PERRO:

1.
2.
3.
4.
5.

· VACA:

1.
2.
3.
4.
5.

· MONO:

1.
2.
3.
4.
5.

· OSO:

1.
2.
3.
4.
5.

· **MANZANA:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **PLÁTANO:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **CEREZAS:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **PIÑA:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **PANTALÓN:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **JERSEY:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **CORBATA:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **GORRA:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **CUCHILLO:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **SARTÉN:**

1.
2.
3.
4.
5.

· **SALERO**:

1.
2.
3.
4.
5.

· **TIJERAS:**

1.
2.
3.
4.
5.

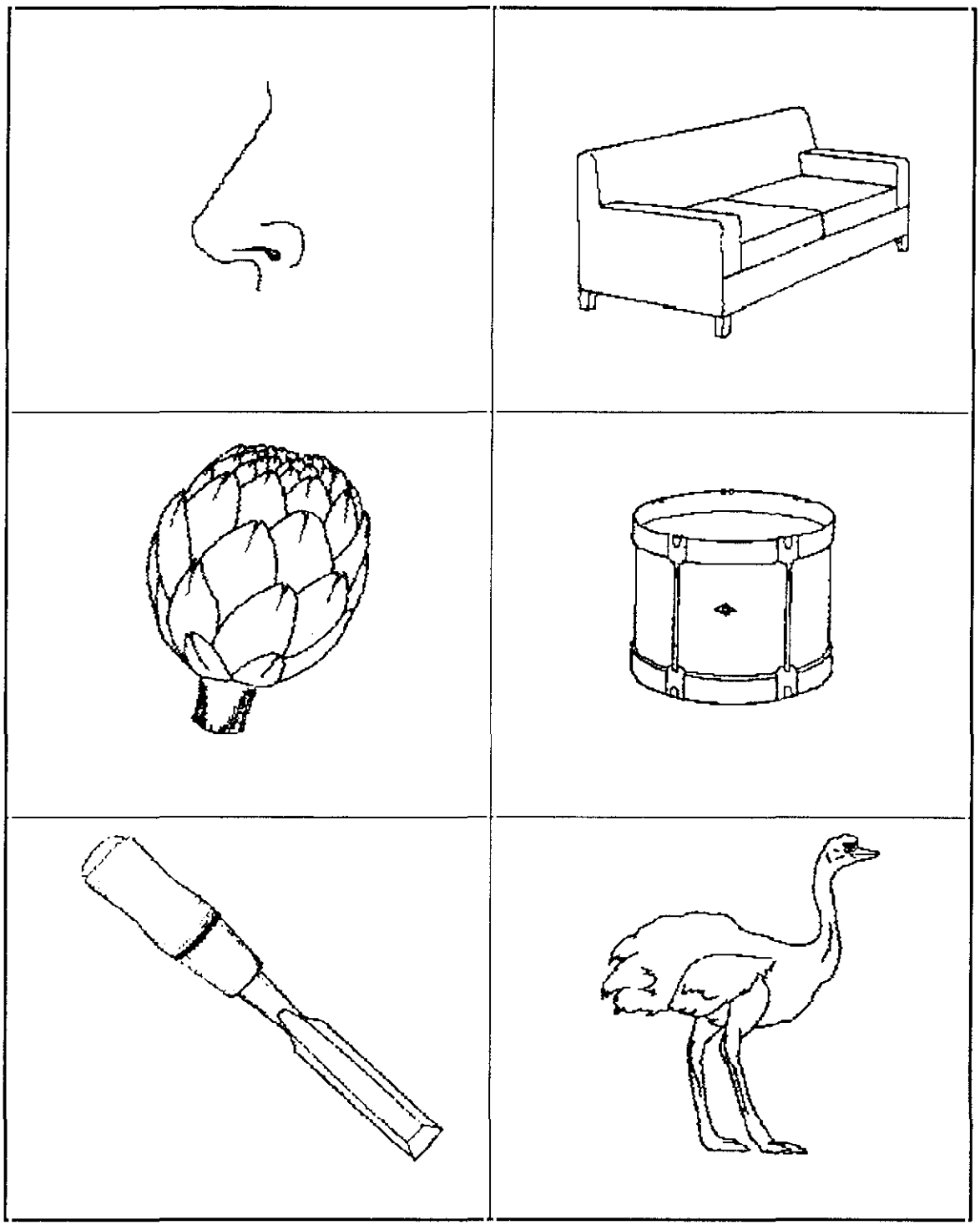
PALABRAS PRESENTADAS EN LOS EJEMPLOS DE LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA.

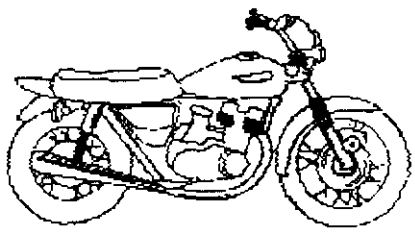
- PATO
- PATIN
- CEBOLLA
- VIOLIN
- SIERRA
- GALLINA
- BARCO
- BICICLETA
- PIERNA
- LABIOS
- SILLA
- ACELGAS
- CUERDA
- GUITARRA
- LIJAR
- LIMA
- RAPAZ
- RUEDA
- NARIZ
- SOFA
- TUERCA
- BUHO
- MECEDORA
- LECHUGA

PSEUDOPALABRAS PRESENTADAS EN LOS EJEMPLOS DE LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA.

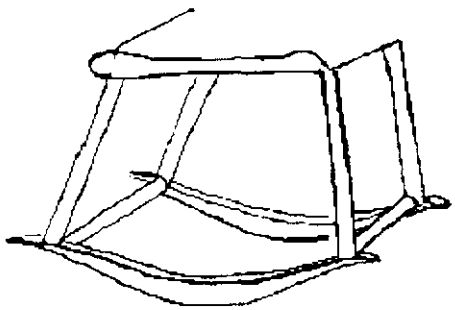
- PAMBOR
- TOMUTE
- BRUZO
- SIECRA
- MAMTILLO
- AVAON
- HAMA
- GALSINA
- OJE
- OGUILA
- ALPACHOFA
- COCHA
- LAMPERA
- PUANO

DIBUJOS PRESENTADOS EN LOS EJEMPLOS DE LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA.

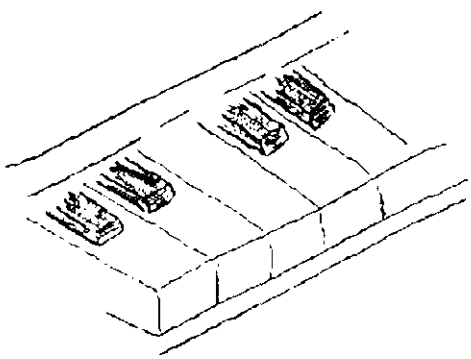


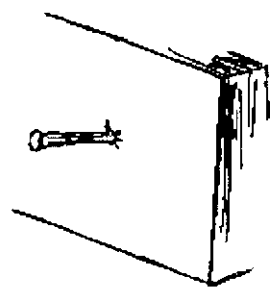












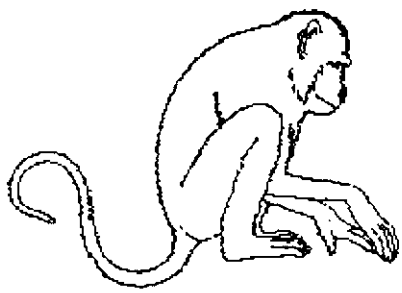
PALABRAS PRESENTADAS EN LA FASE EXPERIMENTAL DE LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA Y DE DECISIÓN DE OBJETOS.

- MONO
- RATON
- COLA
- OSO
- LEON
- CUEVA
- PERRO
- GATO
- HUESO
- VACA
- ZORRO
- UBRES
- CEREZA
- UVAS
- RABITO
- PIÑA
- LIMON
- TROPICAL
- MANZANA
- PERA
- TARTA
- PLATANO
- SANDIA
- CASCARA
- CORBATA
- FALDA
- NUDO
- GORRA
- CAMISA
- VISERA
- PANTALON
- CALCETIN
- BRAGUETA
- JERSEY
- VESTIDO
- LANA
- SALERO
- TENEDOR
- TAPA
- TIJERAS
- TOSTADOR
- CORTAR
- CUCHILLO
- TETERA
- FILO
- SARTEN
- VASO
- FREIR

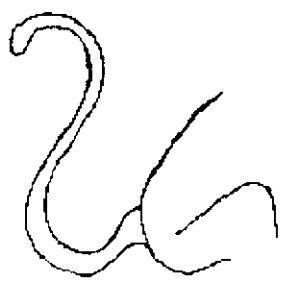
PSEUDOPALABRAS PRESENTADAS EN LA FASE EXPERIMENTAL DE LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA.

- PANTOLON
- CUCRILLO
- CEPEZA
- GORPA
- YALERO
- PERCO
- SORBATA
- TIJEPAS
- POÑA
- MAMPANA
- SARPEN
- OFO
- MOBO
- JERMEY
- PLADANO
- VUCA

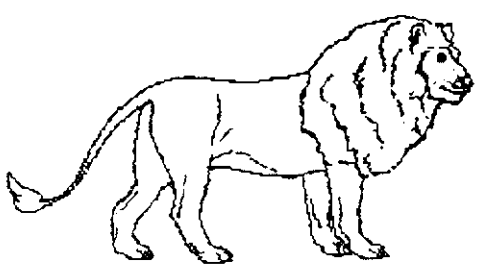
DIBUJOS PRESENTADOS EN LA FASE EXPERIMENTAL DE LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA Y DE DECISIÓN DE OBJETOS.

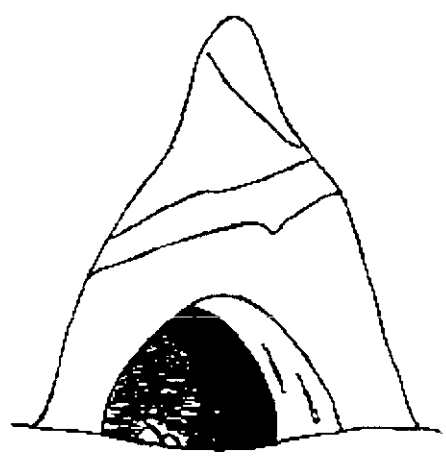


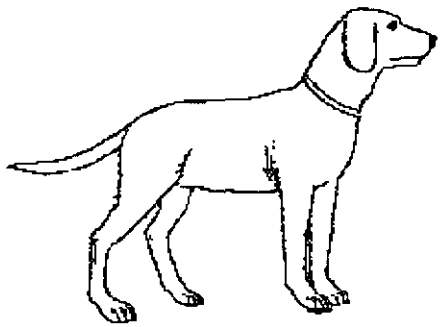


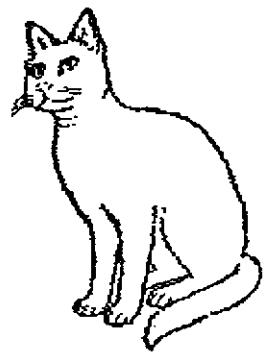


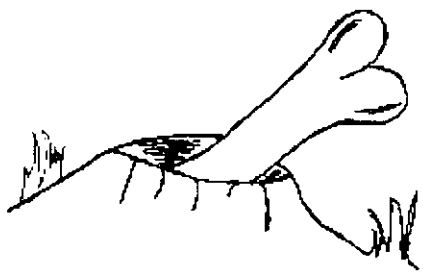


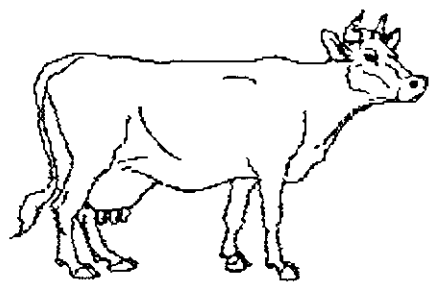


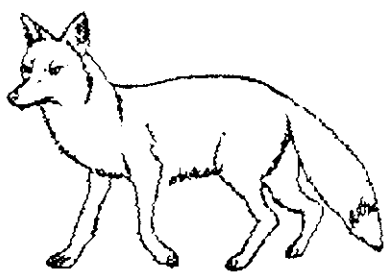


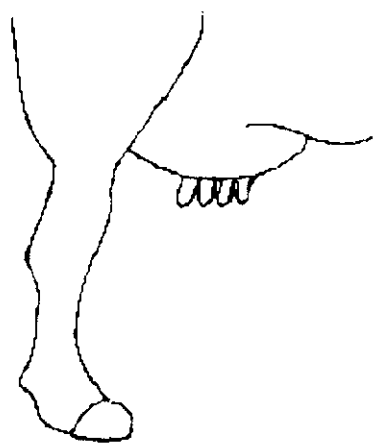




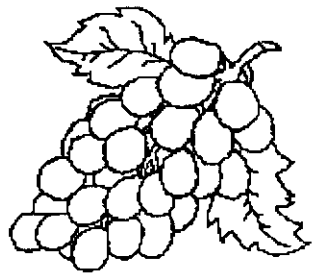


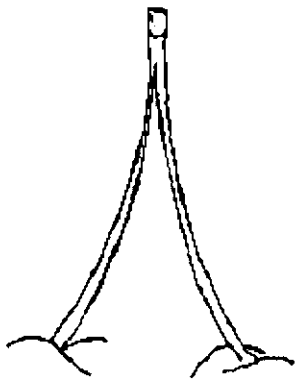


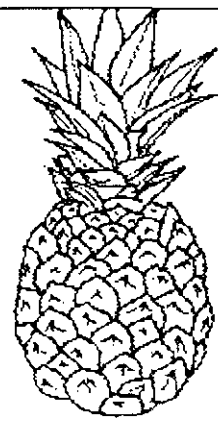


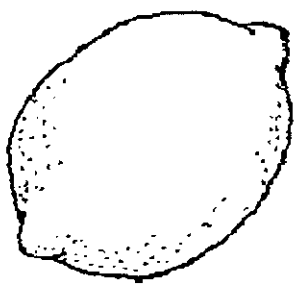


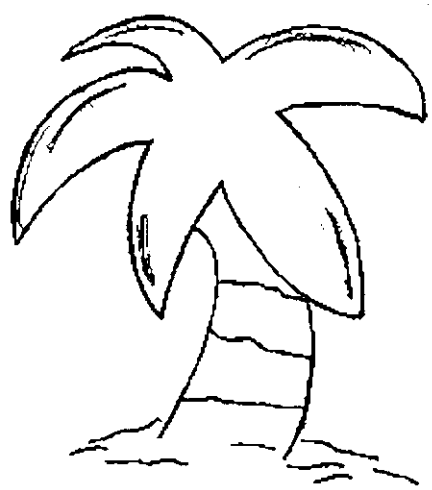


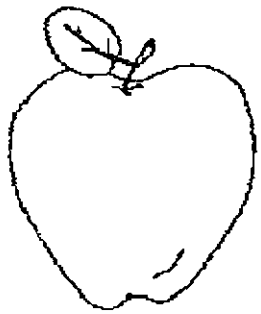


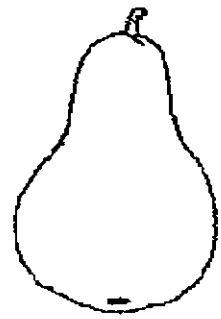


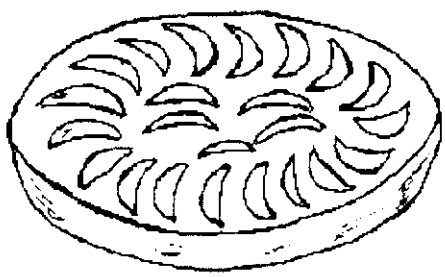




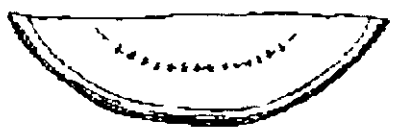


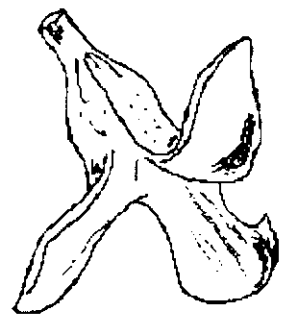


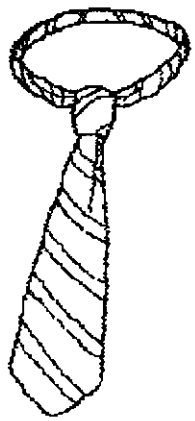




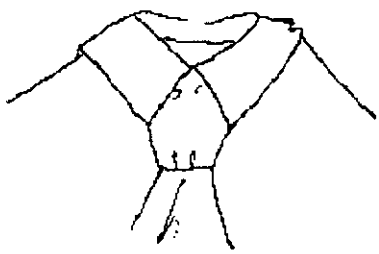




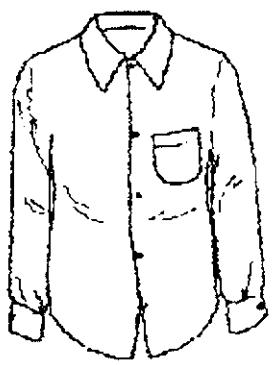


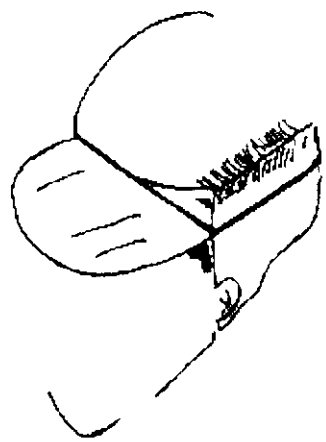


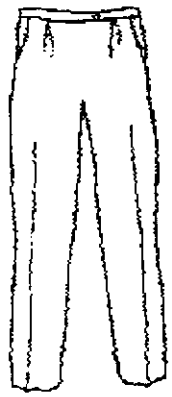




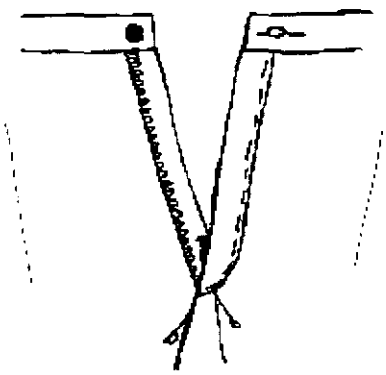






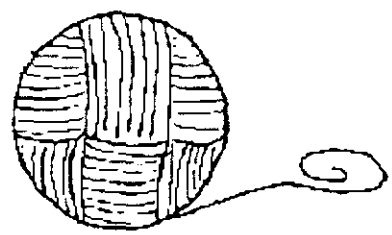




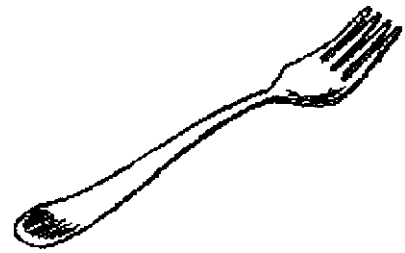


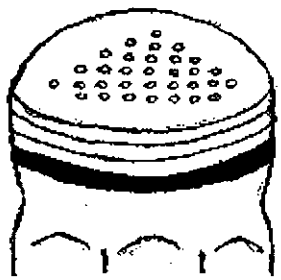


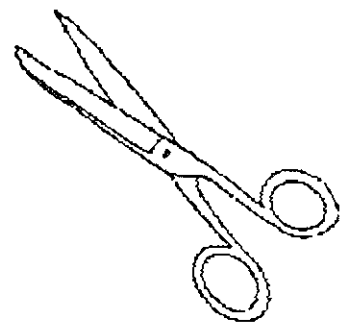


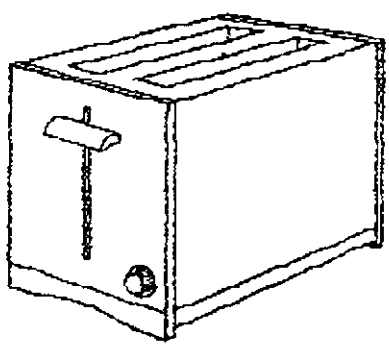


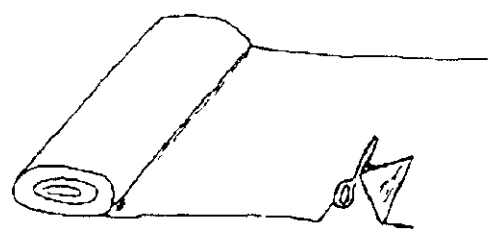


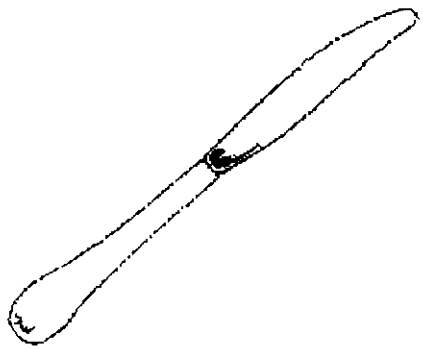


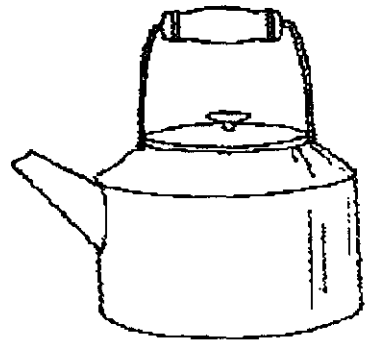








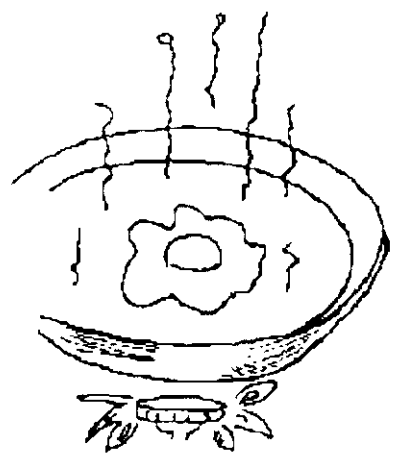








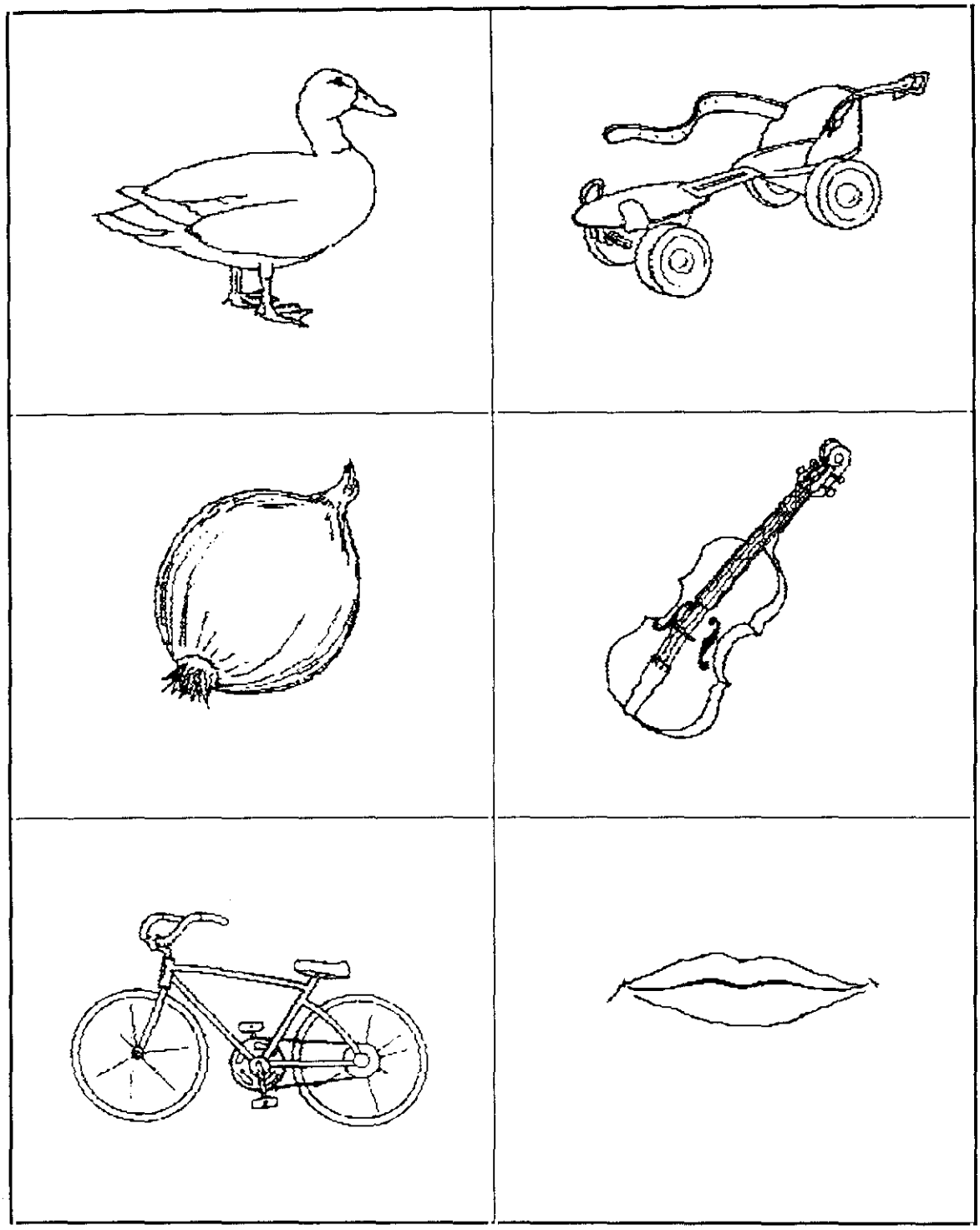




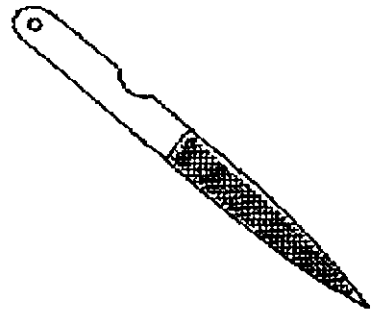
PALABRAS PRESENTADAS EN LOS EJEMPLOS DE LA TAREA DE DECISIÓN DE OBJETOS.

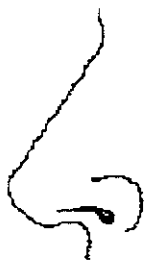
- CEBOLLA
- VIOLIN
- SIERRA
- GALLINA
- BARCO
- PIERNA
- SILLA
- ACELGAS
- CUERDA
- LIJAR
- RAPAZ
- RUEDA

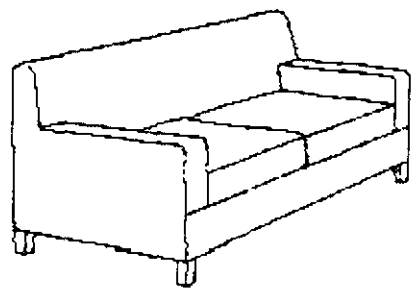
DIBUJOS PRESENTADOS EN LOS EJEMPLOS DE LA TAREA DE DECISIÓN DE OBJETOS.

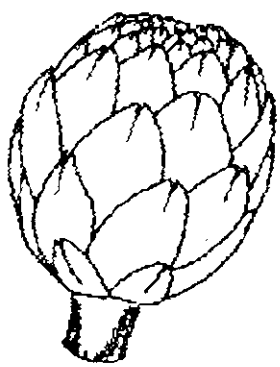


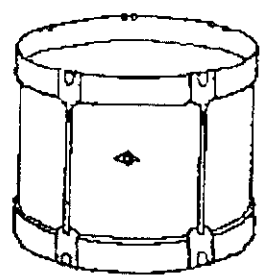


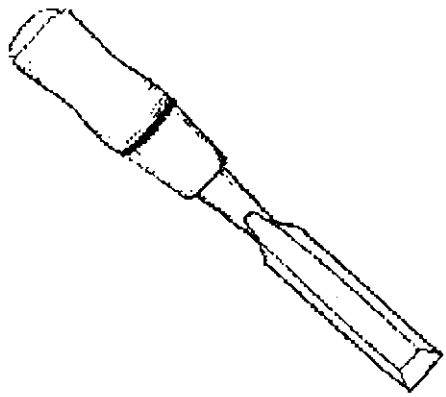


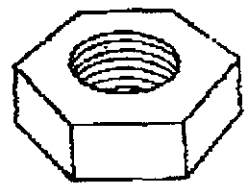


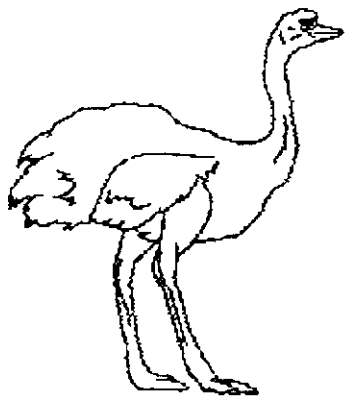




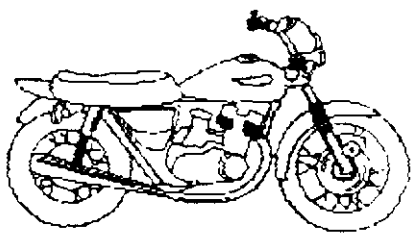




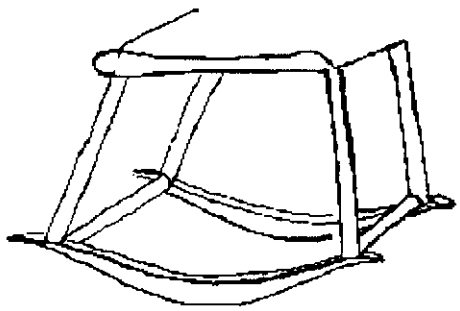


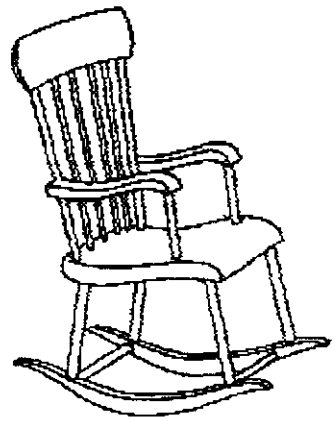




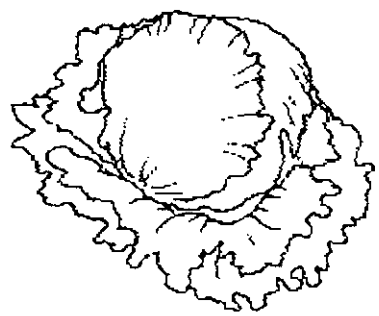


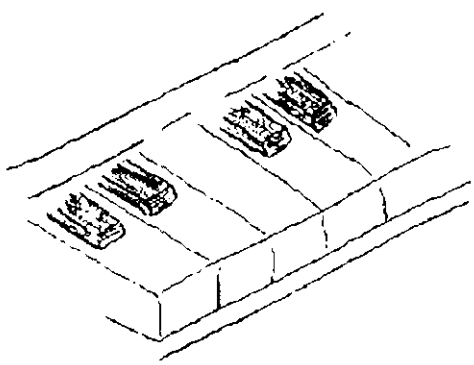


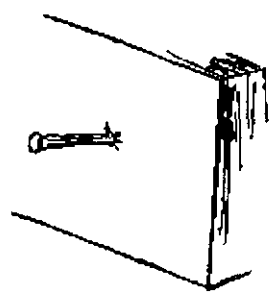




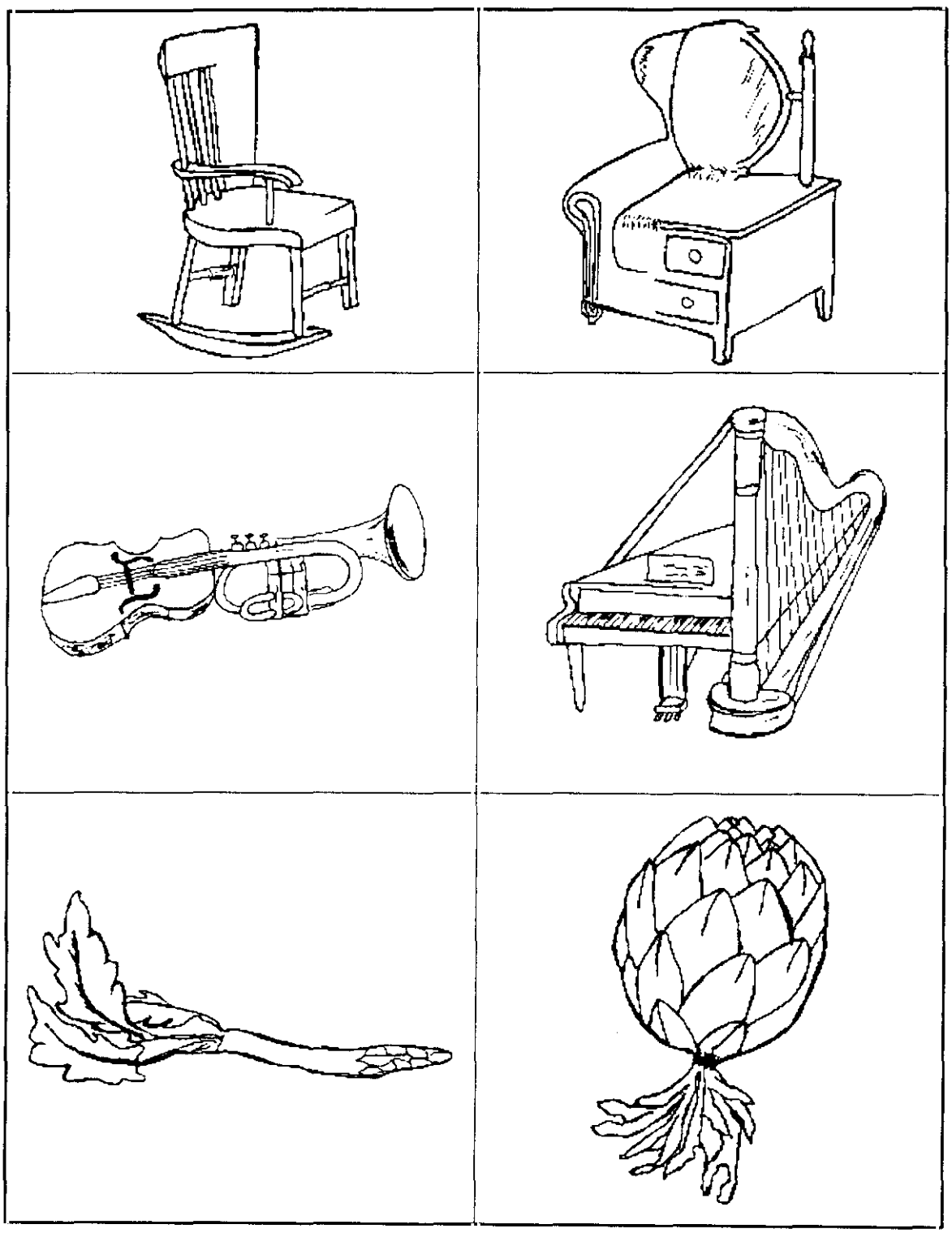


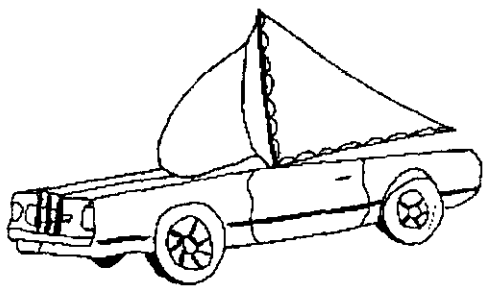


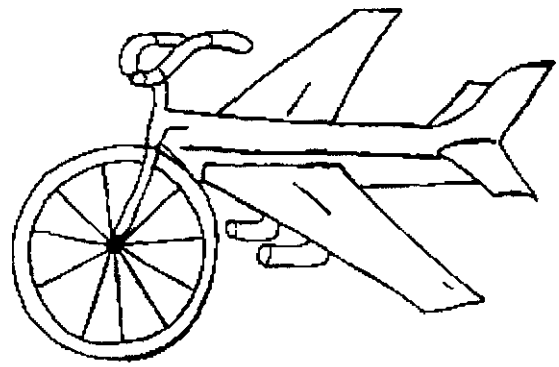


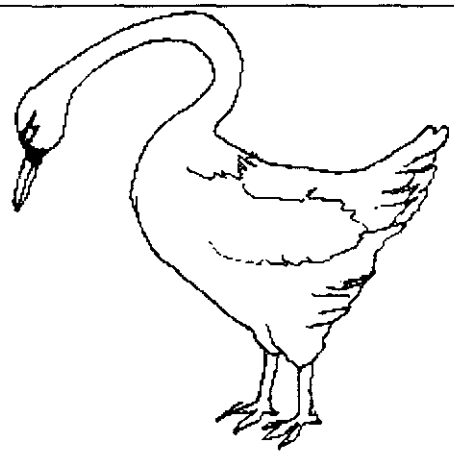


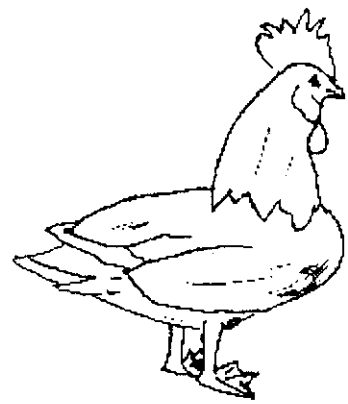
PSEUDOOBJETOS PRESENTADOS EN LOS EJEMPLOS DE LA TAREA DE DECISIÓN DE OBJETOS.

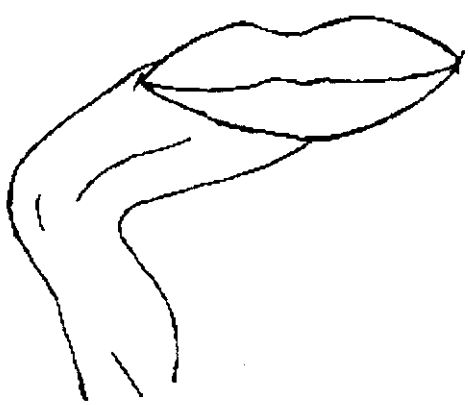


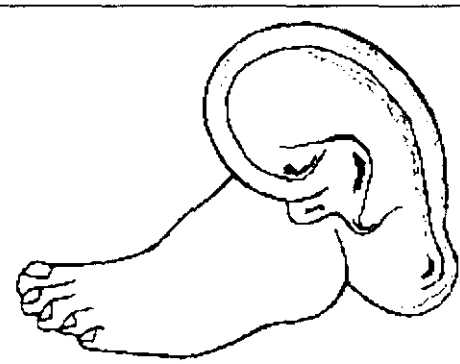


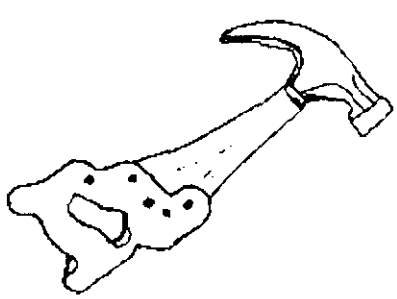


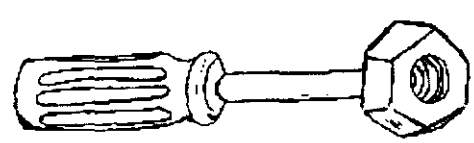




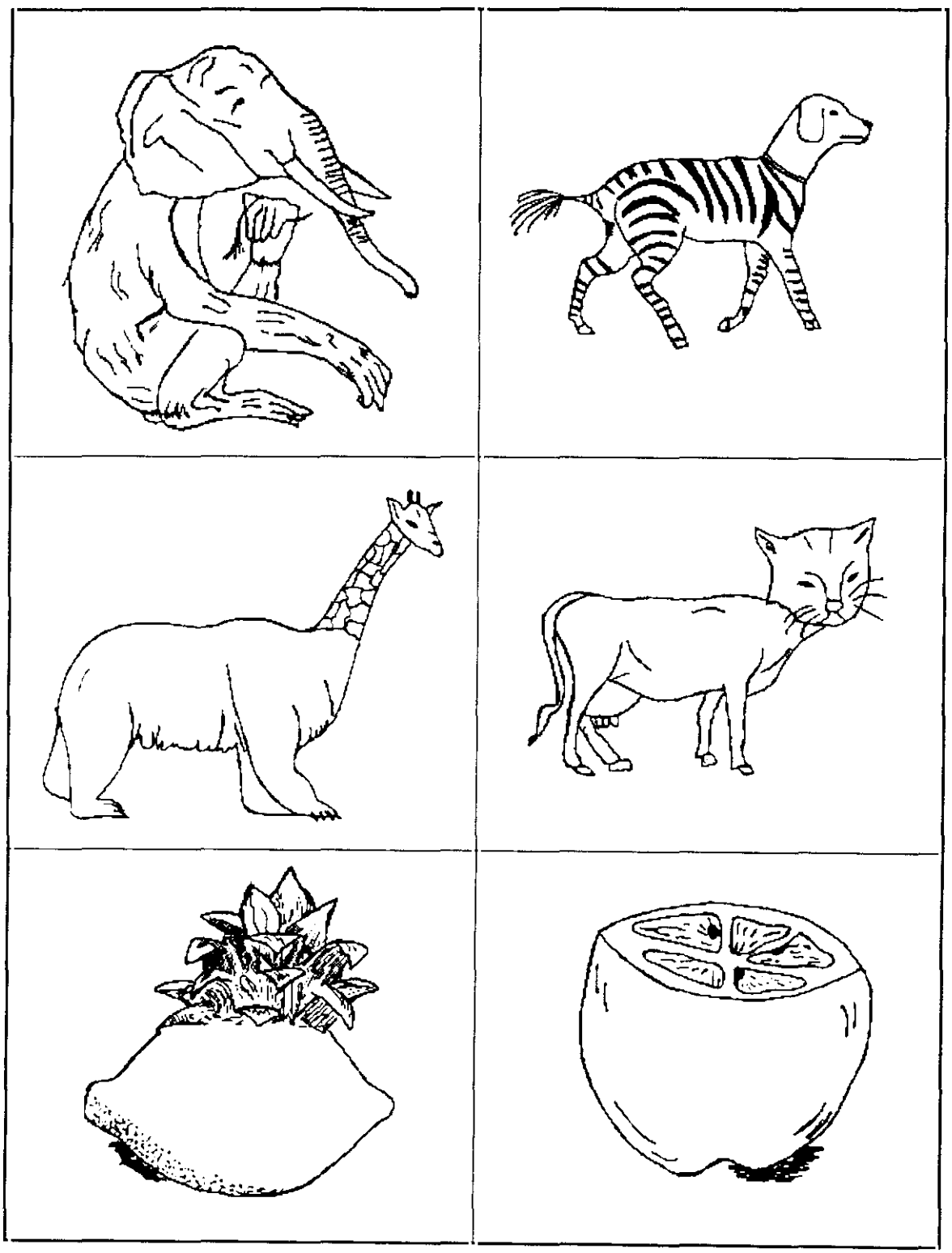


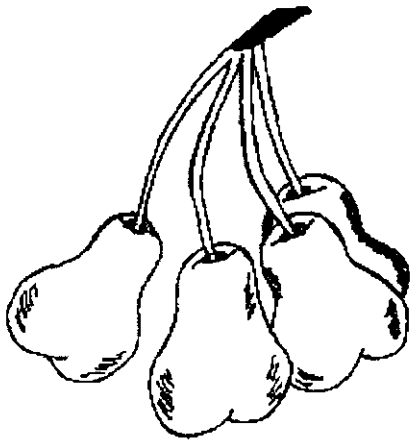


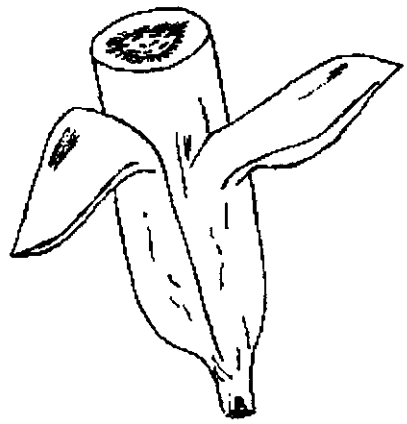


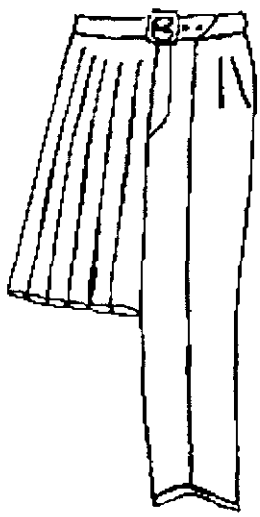


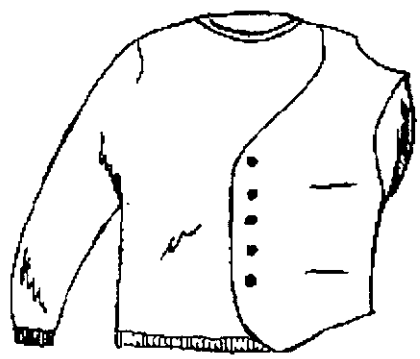
PSEUDOOBJETOS PRESENTADOS EN LA FASE EXPERIMENTAL DE LA TAREA DE DECISIÓN DE OBJETOS.

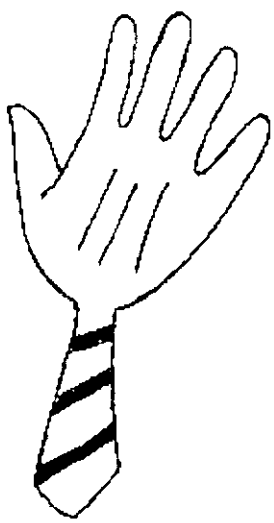


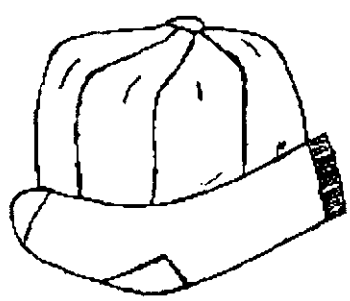


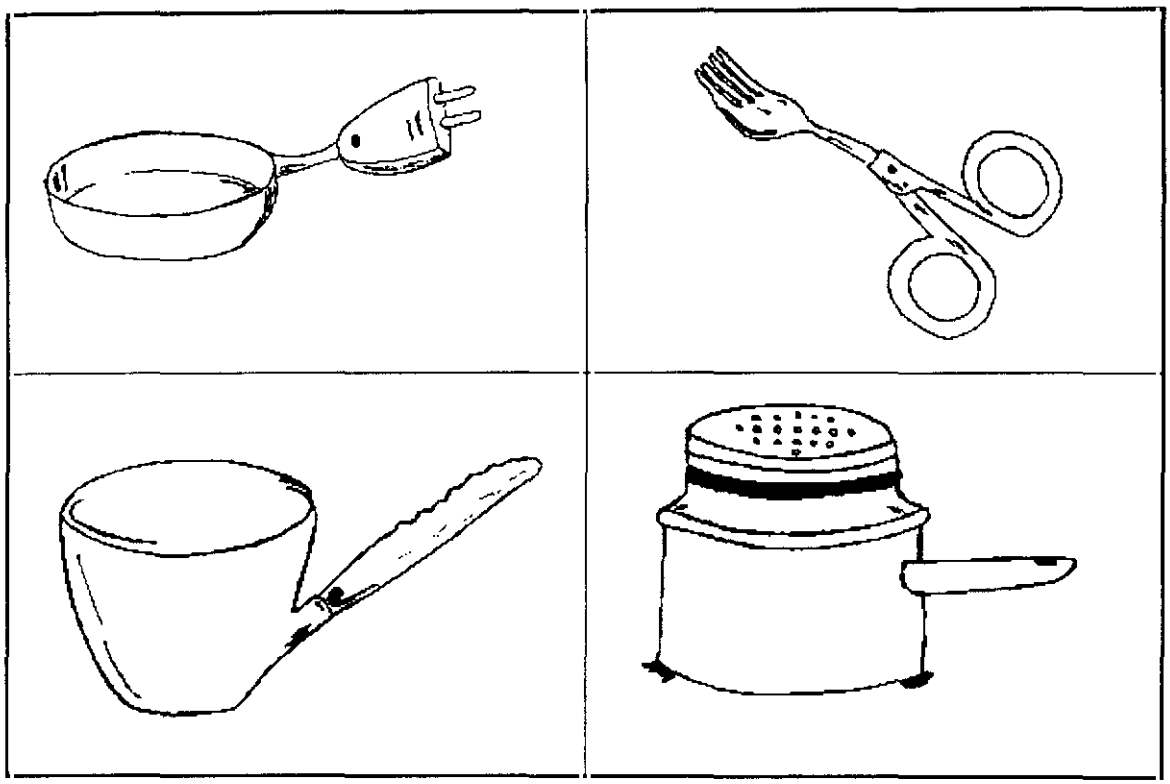




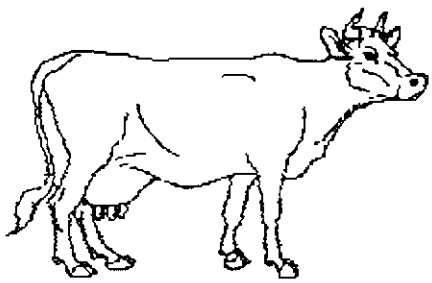
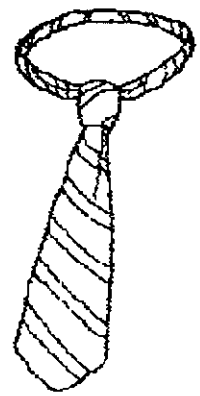
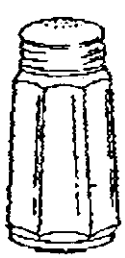


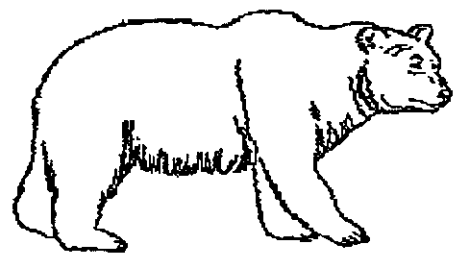
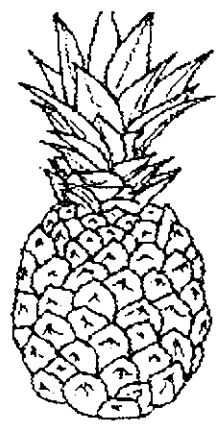
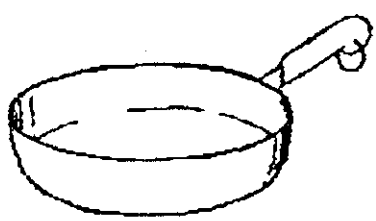
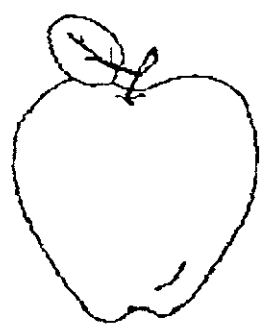






ESTÍMULOS PRESENTADOS EN LA TAREA DE ENCUESTA SEMÁNTICA.

	
3. MONO	4. PLATANO
5. CUCHILLO	
	8. PERRO

9. GORRA	
11. PANTALON	
13. TIJERAS	14. CEREZA
	

ESTÍMULOS PRESENTADOS EN LA TAREA DE DECISIÓN LÉXICA DE SELECCIÓN*.

Ejemplos:

- JARDIN.
- MISFRAZ.

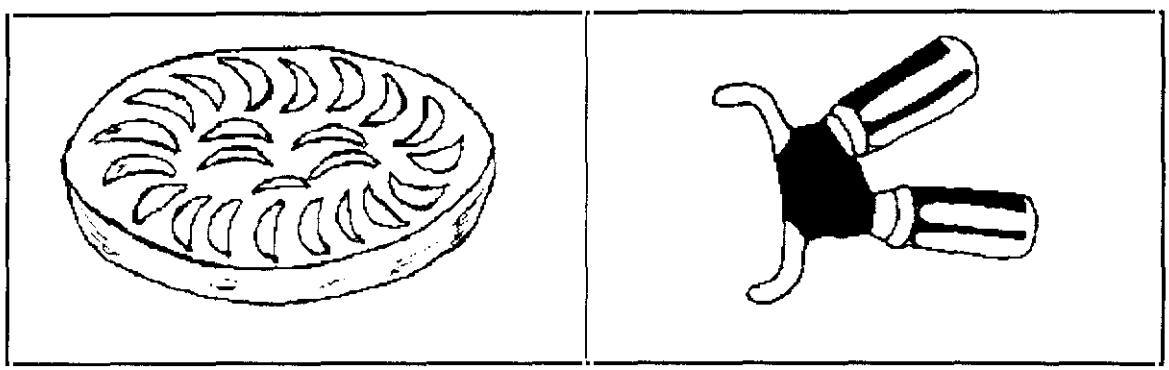
Estímulos:

- PARZAFO.
- EPOCA.
- PREGON.
- COMBRARIO.
- VAPIZ.
- CIENCIA.
- ESJECTRO.
- FRECTE.
- DETEO.
- CAMINO.
- ESTUDIO.
- OBZA.
- MANTO.
- ESPIGA.
- INFUNTE
- CALLE.
- CIFGA.
- FUQUE.
- NAIPE.
- REBAÑO.

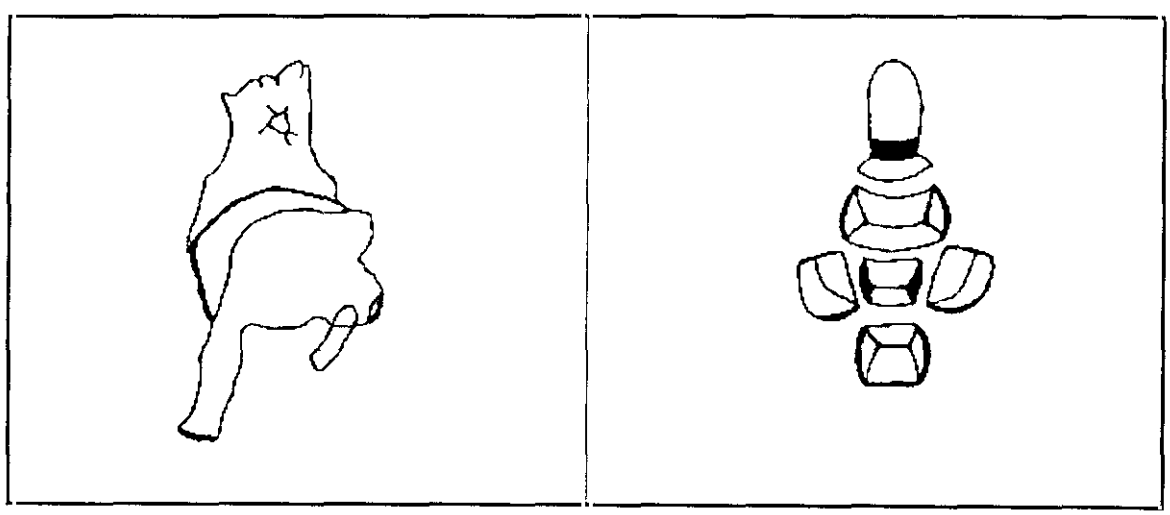
* Según el orden en el que fueron presentados a los sujetos.

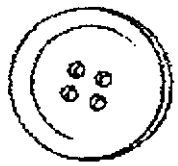
ESTÍMULOS PRESENTADOS EN LA TAREA DE DECISIÓN DE OBJETOS DE SELECCIÓN*.

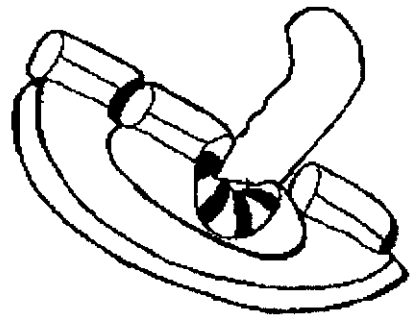
Ejemplos:

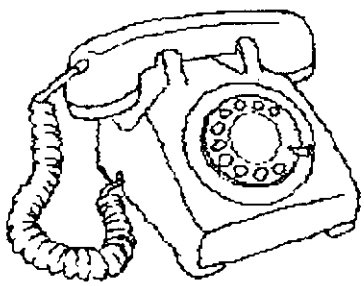


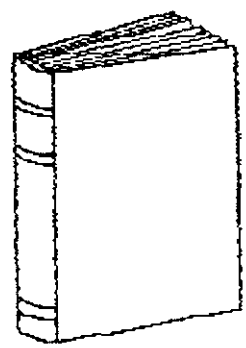
Estímulos:

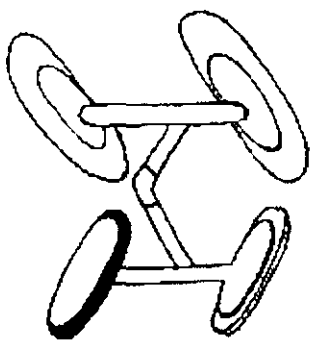


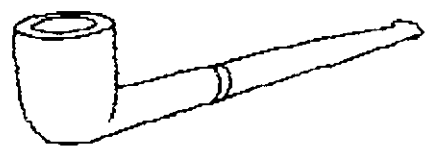


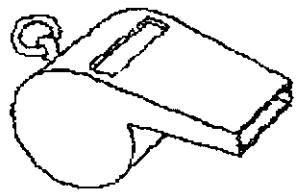


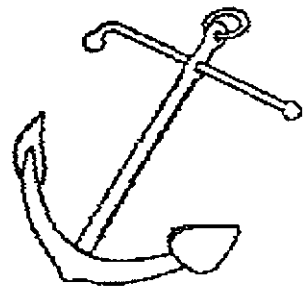


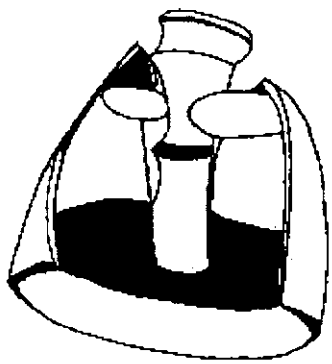




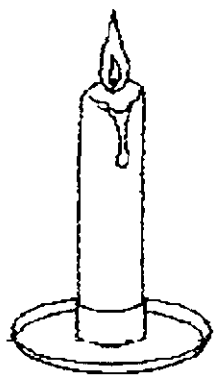


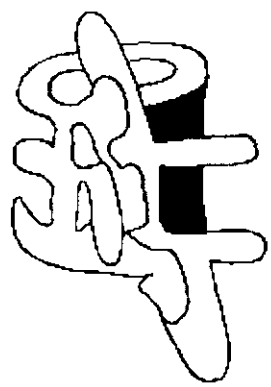


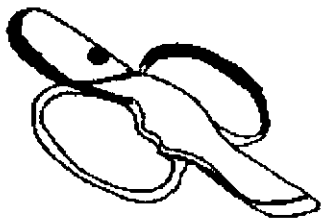


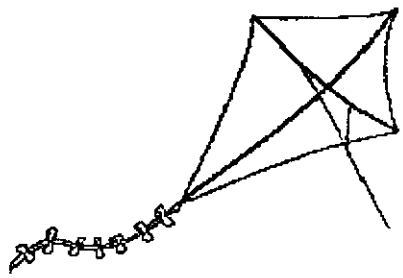


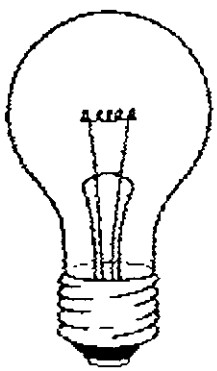


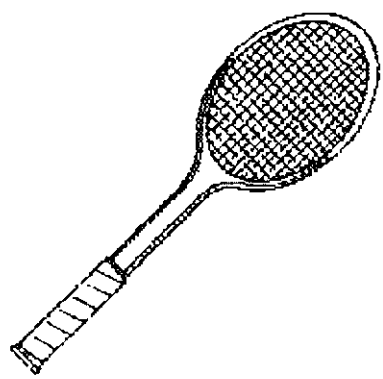


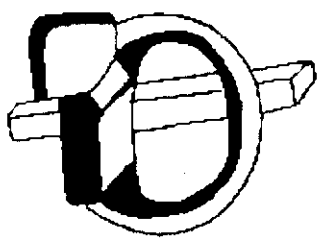


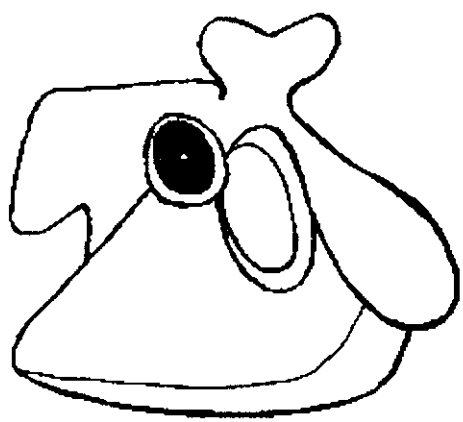












* Según el orden en el que fueron presentados a los sujetos.