

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE MAR DEL
PLATA**

Facultad de Psicología



Tesis para alcanzar el grado de doctor

***LOS PROCESOS DE CATEGORIZACIÓN EN LA MEMORIA
SEMÁNTICA EN PACIENTES CON ALZHEIMER Y SU RELACIÓN
CON LA MEMORIA EPISÓDICA VERBAL***

Por Ana Comesaña (CONICET)

Director: Dr. Jorge Vivas (UNMdP)

Co- Director: Dr. Luis Ignacio Brusco (UBA)

Mar del Plata, 2011

AGRADECIMIENTOS

En este momento son muchas las personas a las que quiero agradecerles por haber compartido conmigo todo este largo camino, que tuvo altibajos, pero sobre todo me permitió aprender mucho en cuanto a conocimientos académicos y también a nivel personal.

En primer lugar debo decir que esta investigación estuvo financiada y apoyada por el CONICET y por la Universidad Nacional de Mar del Plata mediante diferentes becas de investigación desde mis comienzos como estudiante en el año 2003, hasta la actualidad con una beca de postgrado tipo II del CONICET, sin las cuales hubiera sido muy difícil llevar adelante este proceso.

Desde lo académico tengo que agradecer especialmente a mi director Dr. Jorge Vivas por su apoyo, orientación, por su generosidad y predisposición para guiarme y darme la confianza necesaria cuando las cosas no salían como uno esperaba, siempre tuvo una palabra alentadora para que siguiera adelante y me transmitió su experiencia y conocimientos. A mi codirector el Dr. Luis Ignacio Brusco por su acompañamiento y por compartir sus conocimientos y experiencia conmigo. A todas las “chicas de la facu”, que más que compañeras son amigas: a Lore, Lau, Ana, Leti, Isa y a María, que siempre estuvieron para darme sugerencias para mejorar mi trabajo y también para brindarme su contención y su amistad cuando el camino se hacía difícil; como así también compartieron y se alegraron por mis logros.

Tengo que hacer una mención muy especial al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Privado de la Comunidad de la ciudad de Mar del Plata, y a todo su equipo: a su jefa la Dra. Diana Scharovsky por permitirme incorporarme al equipo y hacerme sentir como una integrante más. Pude participar de sus experiencias cotidianas y aprendí mucho sobre el trabajo con personas que padecen la enfermedad de Alzheimer y el esfuerzo y dedicación que lleva el trabajo cotidiano con los pacientes y sus familias. A las secretarias del servicio, Claudia y Marcela, por estar siempre dispuestas a colaborar conmigo y con mis necesidades; y a cada una de las integrantes del equipo por dejarme compartir y hacerme sentir una integrante más: Dra. Ruth Brüger, Lic. Silvia Garralda y Any

Scharovsky, T.O Julieta Franco y Bettina Roumec, Andrea, Marisa y Lic. Adriana Baez y Lic. Cristina Álvarez.

Desde lo personal, a mi papá el Dr. Manuel Comesaña, que desde muy chica me llevó con él a sus clases en diferentes universidades e hizo que me empezara a picar el bichito de la docencia y la investigación y, además por estar siempre orientándome y dándome su apoyo a medida que avanzaba en esta carrera. A mis hermanos por estar siempre, y especialmente a Gustavo que con su amor y paciencia supo escucharme y tranquilizarme y ser una piedra de apoyo fundamental para que pudiera realizar y terminar este trabajo.

Le dedico esta tesis a mi mamá que se que desde algún lugar estará sonriendo y feliz por mis logros.

ÍNDICE GENERAL

Índice general	3
Índice de tablas	5
Índice de figuras	6
Listado de abreviaturas	7
Resumen	9
Introducción	10
Capítulo I. MEMORIA SEMÁNTICA	18
1. Organización y funcionamiento	19
1.1. Definición y origen	19
1.2. Modelos teóricos generales	20
1.2.1 Teorías de redes semánticas	21
1.2.2 Hipótesis sensorio-funcional	23
1.2.3 Hipótesis de dominio específico (HDE)	24
1.2.4 Teoría de la Topografía Conceptual y Conceptualización Situada	26
2. Procesos de categorización	29
2.1. Categorías y conceptos	29
2.2. La categorización para las teorías basadas en la propagación	31
2.3. Organización taxonómica y conceptos de nivel base	34
2.4. Categorías seres vivos vs. seres no vivos	37
3. Memoria semántica y memoria episódica	40
Capítulo II. EL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO	43
1. Envejecimiento, sistemas y procesos de memoria	44
2. Los procesos de categorización en el envejecimiento	47
3. Deterioro cognitivo leve	50
3.1 Definición, criterios diagnósticos y subtipos	50
3.2 Deterioro de la memoria en el deterioro cognitivo leve	52
4. Enfermedad de Alzheimer	54
4.1 Definición y aspectos generales	54
4.2 Criterios diagnósticos	56
4.3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad	59
4.4 Etiología y evolución	62
4.5 Evaluación neuropsicológica. Escalas de <i>screening</i> y severidad	66

5. Deterioro de la memoria en la enfermedad de Alzheimer	69
5.1. Deterioro de la memoria episódica en la enfermedad	69
5.2. Estudios sobre el deterioro de la memoria semántica en la enfermedad	71
5.2.1. Deterioro de los procesos de categorización	71
5.2.2. ¿Deterioro del conocimiento semántico verdadero o producto de una dificultad para acceder a él?	76
6. Instrumentos de evaluación de la memoria semántica y de la memoria episódica verbal	79
7. Formulación y relevancia del problema	82
Capítulo III. METODOLOGÍA	86
1. Objetivos e hipótesis	87
2. Diseño	87
3. Participantes	88
4. Procedimiento	89
5. Instrumentos	90
5.1. Instrumentos para la evaluación de la memoria semántica	90
5.2. Instrumentos para la evaluación de la memoria episódica verbal	96
Capítulo IV. RESULTADOS	98
Capítulo V. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES GENERALES	122
1. Análisis de los resultados	123
1.1. Análisis de los procesos de categorización según la pertenencia a los tres grupos	124
1.2. Análisis de la vinculación entre la memoria episódica verbal y la memoria semántica	128
1.3. Puesta a prueba del método DISTSEM	132
2. Conclusiones generales	134
3. Aportes de los resultados	136
4. Limitaciones del estudio y líneas de investigaciones futuras	137
Capítulo VI. REFERENCIAS	139
Capítulo VII. ANEXOS	158

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Subtipos de DCL (extraído de Mulet <i>et.al</i> , 2005)	52
Tabla 2	Estadísticos descriptivos para las variables edad, años de escolaridad y MMSE por grupos	100
Tabla 3	Correlaciones bivariadas para las pruebas de MS para la muestra total	101
Tabla 4	Correlaciones bivariadas para las pruebas de MS por grupos	102
Tabla 5	Contrastes multivariados para el factor MS por grupos	103
Tabla 6	Efectos intra-sujetos para MANOVA de medidas repetidas	103
Tabla 7	Contrastes post-hoc de diferencias inter grupos para MANOVA de medidas repetidas	103
Tabla 8	Correlaciones entre las pruebas de MS y los índices del RVLТ para la muestra total	116
Tabla 9	Correlaciones bivariadas entre las pruebas de MS y los índices del RVLТ por grupos	116
Tabla 10	Diferencias de medias para DISTSEM entre los grupos	119
Tabla 11	Resultados de la clasificación del análisis discriminante	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Grafo de una red semántica (Mc Rae, Cree, Seidenberg & Mc.Norgan, 2005)	34
Figura 2	Distribución de los puntajes de MMSE por grupos	100
Figura 3	Puntajes z en las cuatro pruebas de MS por grupos	104
Figura 4	Puntajes obtenidos según el tipo de respuesta para la tarea de denominación de dibujos	106
Figura 5	Red semántica producto de la tarea DISTSEM del grupo SANO	108
Figura 6	Red semántica producto de la tarea DISTSEM del grupo DCL	108
Figura 7	Red semántica producto de la tarea DISTSEM del grupo DEM	109
Figura 8	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo SANO	110
Figura 9	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo SANO	111
Figura 10	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo SANO	111
Figura 11	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo DCL	112
Figura 12	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo DCL	112
Figura 13	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo DCL	113
Figura 14	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo DEM	113
Figura 15	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo DEM	114
Figura 16	Red semántica producto de la tarea DISTSEM Caso del grupo DEM	114
Figura 17	Modelo propuesto de vinculación de la memoria episódica con la memoria semántica desde el envejecimiento a la EA	135

LISTADO DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis de varianza univariado
APREND	Índice de aprendizaje obtenido en el RVLТ
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i> (Hughes, Berg, Danzinger, Coben & Martin, 1982)
CLASIF	Prueba de clasificación de dibujos de la batería EMSDA
DCL	Deterioro cognitivo leve-grupo de sujetos con diagnóstico de DCL
DCL-A	Deterioro cognitivo leve subtipo amnésico
DCL-D	Deterioro cognitivo leve subtipo difuso
DCL-M	Deterioro cognitivo leve subtipo único dominio no amnésico
DEM	Grupo de sujetos de la muestra con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable
DENOMIN	Prueba de denominación de imágenes de la batería EMSDA
DISTSEM	Método de evaluación de distancias semánticas (Vivas, 2004; 2008)
DSMIV	Manual de Evaluación y Diagnóstico Multiaxial de la APA IV edición
EA	Enfermedad de Alzheimer
EMSDA	Batería de evaluación para la Memoria Semántica en Demencia tipo Alzheimer (Peraita, González Labra, Sánchez Bernardos & Galeote Moreno, 2000)
EVOC	Índice de evocación del RVLТ
FAST	<i>Functional Assesment Staging Test</i> (Reisberg, 1988)
FLUSEM	Tarea de fluidez verbal semántica animales
GDS	<i>Global Deterioration Scale</i> (Reisberg, Ferris, De León & Crook, 1982)
MANOVA	Análisis multivariado de varianza
ME	Memoria episódica
MMSE	Mini Mental State Examination (Test del estado mental mínimo, versión Butman <i>et.al</i> , 2001)
MR	Medidas repetidas

MS	Memoria semántica
NINCDS-ADRDA	<i>National Institutes of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
PALTOT	Índice de palabras totales del RVL
RECDIF	Índice de recuerdo diferido del RVL
RMf	Resonancia magnética funcional
RVL	<i>Rey Auditory verbal learning test</i> (Rey, 1964)
SANO	Grupo de la muestra sin patología neurológica utilizados como sujetos control
SIT	<i>Similarity in topography</i> (Damasio, 1989)
SV	Categoría semántica seres vivos
SnV	Categoría semántica seres no vivos

RESUMEN

El objetivo general de este trabajo es buscar regularidades en la degradación de los procesos de categorización en la memoria semántica relacionándolas con el deterioro de la memoria episódica verbal en pacientes con Alzheimer. La categorización puede definirse como la habilidad que posee un sujeto para asignar objetos u otros estímulos a categorías. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un deterioro en la memoria episódica desde sus comienzos. Respecto al deterioro de la memoria semántica hay un debate, si se produce o no, en qué momento aparece (temprana o tardíamente), a qué se debe y si determinadas categorías se pierden primero y otras posteriormente. En este trabajo se utilizaron diferentes tareas para evaluar la memoria semántica, y se presenta un nuevo método elaborado por nuestro centro de investigación, el método DISTSEM, que permite evaluar las estimaciones que realizan las personas de las distancias semánticas entre conceptos. Se utilizaron también listas de palabras para medir la memoria episódica verbal. Se trabajó con tres grupos de personas: pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico, con enfermedad de Alzheimer probable y un grupo de sujetos sanos emparejados por edad y nivel educativo utilizados como control. Los resultados mostraron, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, presentaron un deterioro semántico desde los comienzos de la enfermedad, afectando primeramente a la categoría seres vivos. Se concluyó que el DISTSEM es un instrumento que permite discriminar entre sujetos sanos y con enfermedad de Alzheimer.

INTRODUCCION

La memoria es un proceso psicológico cuya función es almacenar, codificar y recuperar información. Una de las concepciones más difundidas de la memoria de largo plazo fue desarrollada por Tulving (1972, 1983), quien distingue, entre otros, dos tipos diferentes de sistemas o de memoria de largo plazo: la memoria semántica (MS) y la memoria episódica (ME). Si bien existen distintos modelos de la MS, la mayoría de los autores coinciden en que es la responsable del almacenamiento del significado de las palabras, los conceptos y su clasificación, así como las relaciones entre palabras, hechos y conceptos (Budson & Price, 2005; Patterson, Nestor & Rogers, 2007; Tulving, 2002). Se la ha considerado como separada de la ME, que contiene información sobre los episodios autobiográficos y los acontecimientos, que se encuentran situados en un contexto espacio-temporal (Balota, Dolan & Duchek, 2000; Graham, Simons, Pratt, Patterson & Hodges, 2000; Schacter, Wagner & Buckner, 2000; Tulving, 2000). En los últimos años, se empezó a investigar la vinculación entre ambas memorias. Se llegó a la conclusión de que el conocimiento episódico –y la información derivada de los acontecimientos autobiográficos y experiencias- se solapa con los contenidos de la memoria semántica y que la información procedente de ambos sistemas de memoria contribuye a la representación semántica de las palabras (Graham *et.al*, 2000; Tulving, 1983; 2000). Siguiendo esa línea, Barsalou (2003) propone que los conceptos no se representan aisladamente en el cerebro, sino que están situados en hechos y experiencias propios del pasado. Hay estudios que relacionan el déficit de la memoria semántica con limitaciones de la memoria episódica (Grossman, Mickanin, Onishi, Robinson & D' Esposito, 1997; Snowden, Griffiths, & Neary, 1996).

En cuanto a la estructura y a la organización de la información de la memoria semántica no hay un acuerdo entre todos los autores, dada su complejidad y los diferentes aspectos que involucra (ver Peraita & Moreno Martinez, 2003; Vivas, 2009), pero hay un acuerdo generalizado en la bibliografía científica sobre su estructura reticular (Albert & Barbesi, 2002; Borge-Hothoefer & Arenas, 2010; Sigman & Cecchi, 2002). Uno de los modelos clásicos que proponen la estructura reticular de la memoria semántica fue el modelo Quillian en 1967 y su posterior modificación junto con Collins (Collins & Quillian,

1969), quienes postularon que la información contenida en la memoria semántica se organiza y se categoriza en forma de redes de asociación entre nodos interconectados, en donde cada nodo representa un concepto y su significado está dado por la conexión y por la fuerza de esa conexión entre los conceptos. Este modelo busca explicar una amplia gama de procesos relacionados con la memoria semántica, como la comprensión y construcción de oraciones, la categorización de las palabras, la asociación entre palabras y estímulos visuales entre otros. La teoría extendida de propagación de la activación desarrollada por Collins & Loftus (1975) es un modelo reticular de búsqueda y comprensión de la memoria semántica. Esta teoría se basa en que la memoria semántica está organizada en categorías de conceptos y el diccionario (o memoria lexical) está separado de la red conceptual. Postula lo siguiente: 1) la red semántica o conceptual se organiza por líneas de similitud semántica. Cuantas más propiedades tienen en común dos conceptos, más próximamente relacionados se hallan. 2) Los nombres de los conceptos son guardados en una red lexical (diccionario) organizados por similitud ortográfica y fonológica. 3) La persona puede controlar cuando produce una facilitación (*prime*) de la red semántica, lexical o ambas. Para esta teoría, así como para otros autores (Barsalou, 2008; Shelton & Caramazza, 1999), el procesamiento semántico-conceptual está, en alguna medida, separado del procesamiento léxico. En la red semántico-conceptual, los conceptos son representados como un nodo en una red y sus propiedades o sus conexiones con otros hechos son representadas como vínculos etiquetados con otros nodos, y así a medida que se van incorporando nuevos conceptos, sobre la base de las relaciones que establecen con los otros de la red, se van construyendo las categorías. Hay datos provenientes de la neuropsicología sobre pacientes que presentan problemas tanto en la producción del lenguaje oral (sistema fonológico) como en la del escrito (ortográfico), según los cuales esto es resultado de una alteración en el procesamiento lingüístico propiamente dicho, y el sistema semántico de dichos pacientes se encuentra intacto (Caramazza & Martin, 2006). Miceli *et. al.* (2002) demostraron mediante estudios con Resonancia Magnética funcional (RMf) que existen diferentes áreas de activación cerebral para el procesamiento de la información semántica, la gramatical y la fonológica.

Una de las formas principales de explicar cómo se organiza la información que se encuentra representada en la MS es a través de categorías (Borge-Hothofer & Arenas, 2010; Caramazza & Mahon, 2003; Goñi *et al.*, 2010; Martin, 2007; Simmons & Barsalou, 2003). La categorización comienza en el mismo momento en que cualquier percepción sensorial es asociada a una categoría abstracta (Van Mechelen & Michalski, 1993); es la habilidad para organizar información en clases de equivalencia (Knapp & Anderson, 1984), y tiene mucha importancia debido a que permite resumir la información que nos llega a través de los sentidos y así facilitar su manejo (Smith & Medin, 1981).

Hay que diferenciar una categoría de un concepto. Un concepto puede definirse como una idea que incluye todo lo que está asociado a él característicamente (Medin & Smith, 1984) o como la representación mental subyacente que los sujetos poseen de los diferentes tipos de entidades, objetos o hechos del mundo (Murphy, 2002). Finalmente, tener un concepto de un objeto o un hecho significa saber algo sobre sus propiedades (Smith & Medin, 1981) y comportarse de forma similar ante objetos similares. Una categoría es un conjunto de entidades que se consideran equivalentes y se agrupan de acuerdo con algún criterio o regla. Los resultados de las tareas semánticas dependen en la mayoría de los casos de los procesos de categorización.

El objetivo principal de este trabajo es analizar cómo se ve afectada la organización categorial de la información en la MS por el deterioro progresivo que sufren los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), y cómo se produce un deterioro diferencial de algunas categorías semánticas y no de otras; y dicho objetivo está centrado en el sistema o red semántica, por lo cual no se hará referencia a lo que sucede en el sistema o red lexical.

En el primer capítulo de esta tesis se presentarán algunos de los principales modelos existentes sobre la estructura de la MS, así como sobre la forma de organización de su contenido en categorías, sin la pretensión de que la lista sea completa, y tratando de contribuir a comprender la dinámica de los procesos de categorización. Los estudios en pacientes con daño cerebral ofrecen información clave para examinar modelos del desarrollo cognitivo y de la organización de la MS; así como explicar cómo se afecta selectivamente este sistema de memoria (Laws, Moreno Martínez & Goñi-Imízcoz, 2007; Tyler & Moss, 2001). La EA, en particular, es la principal causa de demencia entre los

adultos mayores, y uno de los problemas sanitarios, sociales y culturales más importantes de la actualidad. La prevalencia de la EA aumenta exponencialmente con la edad, hasta los 85 años. Su diagnóstico es clínico, ya que ninguna de las pruebas o indicadores biológicos existentes en la actualidad permite detectar efectivamente la enfermedad. Su comienzo es insidioso y lentamente progresivo, y se inicia habitualmente con fallas de la memoria y termina con un paciente totalmente dependiente. Los criterios diagnósticos más utilizados son los del DSM IV (American Psychiatric Association, 1994) y los de NINCDS-ADRDA, (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (McKhann, Drachman, Folstein *et.al*, 1984), que formulan el diagnóstico en términos de probabilidad o posibilidad. Se han llevado a cabo algunas investigaciones para poder incluir nuevos elementos de diagnóstico a fin de detectar más tempranamente esta patología (ver Dubois *et. al.*, 2007 y *National Institute of Health Consensus*, 2010). En la Argentina el grupo de investigación en enfermedades cognitivas del CEMIC que coordina el Dr. Fernando Taragano está desarrollando un programa para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer que, realiza estudios con marcadores biológicos que permiten identificar la EA precozmente con un alto nivel de precisión, entre ocho a diez años antes de que se declare abiertamente la demencia, cuando todavía la persona presenta un deterioro cognitivo leve (DCL) (para más información consultar www.cemic.org.ar/investigación). La diferenciación entre la EA en sus comienzos y el envejecimiento normal no es tarea fácil. El *World Alzheimer Report 2011* (*Alzheimer's Disease International*, 2011) señala la importancia de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, mucho antes de lo que habitualmente se realiza para que tanto el paciente como su familia pueda tener acceso oportuno a la información, asesoramiento, apoyo y acceso a una vía de intervención eficaz desde el diagnóstico hasta el final de la vida. Existe una etapa preclínica de la EA, prolongada, y los cambios cognitivos, al ser insidiosos y progresivos, hacen que sea difícil separarlos de aquellos ligados al envejecimiento normal o a una depresión (Allegrì, Laurent, Thomas-Anterion & Serrano, 2005). Hace algunos años Petersen (1995, 1997, 1999) propuso el concepto de Deterioro cognitivo leve (DCL) para rotular a los sujetos que tienen un deterioro cognitivo, que no es suficiente desde lo funcional como para diagnosticar un síndrome demencial (Allegrì *et. al*, 2005; Fuentes, 2008). La importancia de este síndrome es que aquellos

sujetos que lo padecen evolucionan entre el 8 al 15% cada año a EA, mientras que en la población general, el pasaje es de sólo del 1 al 2%. Sin embargo, existe una gran controversia acerca de la validez y alcance del término DCL, ya que su etiología puede ser muy variada y es difícil predecir su evolución. Existen distintos subtipos de DCL; la forma amnésica es la más propensa a evolucionar hacia la EA. Una de las funciones que se evalúan para predecir cómo será la evolución del DCL en estos pacientes, es la memoria semántica; de ahí la importancia de poder detectar cuanto antes a través de pruebas de MS sensibles a los sujetos que desarrollarán EA.

Algunos de los instrumentos que se suelen utilizar para evaluar este tipo de memoria son: la tarea de fluidez verbal semántica, denominación de dibujos, juicios de sinonimia, Test de las pirámides y faraones (versión Argentina del test de las pirámides y palmeras por Martínez Cuitiño & Barreyro, 2010), etc. (para más detalle ver Comesaña, Pazgón & Vivas, 2009); sin embargo, estas pruebas evalúan el conocimiento que tienen los sujetos sobre el significado de las palabras y su acceso desde diferentes modalidades (dibujos, palabras escritas u oídas, combinación de las dos modalidades visual y verbal). Esto aporta información sobre el contenido de la memoria semántica respecto de estos objetos pero no su relación con otros conceptos. Uno de los aportes fundamentales del DISTSEM (Vivas, 2004), que es el método que se pone a prueba en este trabajo, es la posibilidad de representar una red de conceptos discriminando la fortaleza de los vínculos, lo que permitiría detectar alteraciones en la estimación de distancias semánticas entre conceptos referidos a distintas categorías semánticas (animales, muebles, frutas, entre otras). Este método será descrito en detalle en el capítulo III, correspondiente a la metodología, y se analizará su aplicación en el capítulo IV, donde se presentarán los resultados obtenidos.

El deterioro de la memoria es uno de los temas que más han sido investigados en la EA y la mayoría de los trabajos coinciden en que en los comienzos de la enfermedad, los pacientes se olvidan de lo que hacen día a día, y extravían los objetos o no se acuerdan donde los dejaron; se halla afectada su memoria episódica, especialmente en el aprendizaje de informaciones nuevas. Existe un debate en torno al deterioro de la memoria semántica en los enfermos de Alzheimer, y suele plantearse alrededor de tres ejes: 1) si estos pacientes

tienen o no deterioro semántico, 2) en qué momento de la enfermedad surge (si temprana o tardíamente), y 3) si se debe a un problema de acceso a los contenidos semánticos o más bien a una destrucción o pérdida de dichos contenidos. Con respecto al primer eje, ya nadie duda de la existencia del deterioro semántico en la enfermedad de Alzheimer, pero con respecto a los otros ejes el debate continúa (Peraíta & Moreno Martínez, 2003; Brusco, López & Comesaña, 2009). Se ha acumulado evidencia de dificultades en las tareas de nombrar objetos (Martin & Fedio, 1983; Huff, Corkin & Growdon, 1986), de fluencia verbal semántica (Ober, Dronkers, Koos, Delis & Friedlan, 1986; Salmon, Heindel & Lange, 1999) o en la definición de palabras (Hodges, Patterson, Graham & Dawson, 1996). Otros autores (Ober & Shenaut, 1988; Nebes, 1992, 1994) sostienen que el deterioro se produce en la habilidad para el acceso a la información semántica, y que en momentos muy avanzados de la enfermedad afecta la clasificación (Hodges & Peterson, 1995). Hay que tener en cuenta que la modalidad de entrada y de salida de la información también puede hallarse afectada de manera disociada, es decir, se sostiene por ejemplo que los pacientes realizan de manera correcta la tarea de denominación de dibujos por más tiempo que las tareas que involucran información puramente verbal (ver Benedet, 2002; Comesaña *et. al*, 2009).

En el capítulo II se detallarán algunas especificaciones sobre el DCL y la EA, y se presentarán algunas consideraciones sobre el deterioro de la memoria episódica y el deterioro progresivo de la memoria semántica a medida que avanza la EA.

En cuanto a los procesos de categorización en la memoria semántica en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer también hay un gran debate. Este proceso se modifica y varía a lo largo del desarrollo, desde la infancia hasta la vejez (Nelson, 1985). Una de las posturas sostiene que disminuye la capacidad para percibir y utilizar relaciones taxonómicas con un incremento de las preferencias por otro tipo de relaciones, las relaciones temáticas. Estas últimas pueden definirse como una agrupación de objetos, personas o conceptos por su vinculación en el mismo espacio y/o en el tiempo. Se han llevado adelante distintos experimentos para poner a prueba esta hipótesis (Annet, 1959; Lin & Murphy, 2001; Pennequin, Fontaine, Benthoux, Scheuner & Blaye, 2006) y otros para explicar cuáles son las probables causas de este fenómeno. Algunos sostienen que esta

preferencia se debe a un verdadero deterioro en los procesos de categorización, por una declinación en la capacidad para percibir y usar relaciones taxonómicas y por cambios a nivel neuropsicológico relacionadas con el aumento de edad (Annet, 1959; Denney & Lennon, 1972) y otros la atribuyen a un cambio que refleja un acceso diferencial a las relaciones taxonómicas y temáticas, también vinculadas con la edad. El deterioro de la categorización ha recibido una gran atención, en algunas patologías neurológicas. La neuropsicología ha estudiado el deterioro semántico de categoría específica, en la que los pacientes presentan una pérdida diferencial del conocimiento para una categoría semántica y no para otras. Si bien se han realizado numerosos estudios; normalmente se ha trabajado con pacientes que presentan un deterioro más específico de la MS, como son los pacientes con demencia semántica o pacientes con una lesión cerebral focal; en una enfermedad como la EA estos trabajos no son tantos ni tan claros.

Se sabe que en el avance de la EA se van perdiendo determinadas categorías semánticas, pero no hay acuerdo en cuanto a cómo se va produciendo ese deterioro. Para algunos autores se pierden algunas categorías en su totalidad, o algunos subtipos o ejemplares de categorías, para otros se pierden solo algunos rasgos de la categoría pero se conservan los demás. Puesto que los enfermos de Alzheimer suelen mostrar un mayor daño en las áreas tèmoro-límbicas en las fases tempranas de la enfermedad, podrían manifestar un deterioro selectivo para animales y plantas (Silveri, Daniele, Giustolissi & Gainotti, 1991). Para algunos autores, como Gonnerman, Andersen, Devlin, Kempler y Seidenberg, (1997), ya que los atributos interrelacionados son muy comunes en las categorías de seres vivos (sv), cuando se produzca un nivel de deterioro ligero como sucede en los comienzos de la EA, el efecto sobre esas categorías será muy leve debido a que los atributos se prestan apoyo entre ellos. Con el avance de la enfermedad se perderán súbitamente las categorías de los sv. Por ejemplo, Warrington y McCarthy (1983) describieron un paciente que tenía relativamente mejor el conocimiento de las categorías de objetos animados que la de objetos inanimados, y el patrón inverso fue documentado por Warrington y Shallice (1984) en cuatro pacientes con herpes simple. Desde entonces estas observaciones clínicas han dado lugar a un gran número de informes de casos que documentan disociaciones similares entre estos dominios (por lo menos 125 casos desde 1984; ver Capitani, Laiacona, Mahon

& Caramazza, 2003). A pesar de la cantidad de datos y del debate sobre distintas hipótesis acerca de la organización de la información en la memoria semántica en pacientes con EA, sigue siendo difícil alcanzar un consenso sobre las explicaciones teóricas del deterioro semántico de categoría específica. (Lambon Ralph, Low & Rogers, 2007; Laws, *et. al*, 2007).

Se espera encontrar una pobre actuación en la categoría de sv de los pacientes con Alzheimer en tareas que exijan distinguir entre ejemplares, por ejemplo emparejar en presencia de distractores de la misma categoría, o denominar. La recuperación de la información se produce por una activación de alguno de los componentes de la red, por la activación de representaciones parciales de la experiencia guardada. Una categoría conceptual puede dañarse más que otra porque los conceptos similares se hallan más próximos en el espacio semántico (Moss, Tyler & Devlin, 2002). Es un patrón probabilístico de deterioro.

En el capítulo III, que corresponde a la Metodología, además se detallan las especificaciones de la muestra, el diseño y los procedimientos utilizados en este trabajo, las distintas tareas que se realizaron para evaluar aspectos de la memoria semántica a través de diferentes modalidades sensoriales, si bien no es un estudio que abarque todas las modalidades de manera exhaustiva.

Por todo lo anteriormente mencionado, se espera a lo largo de este trabajo analizar algunos de los modelos de memoria semántica en boga, las principales características del funcionamiento de la memoria en los pacientes con EA y en especial poder clarificar algunos de los aspectos vinculados a la organización de la información categorial en la memoria semántica partiendo de la comparación de los resultados en tareas de memoria semántica entre adultos sanos, personas con DCL (tipo amnésico) y personas con distinto grado de severidad de la EA.

CAPITULO I

MEMORIA

SEMÁNTICA

MEMORIA SEMANTICA

1. Organización y funcionamiento

Si cualquier facultad de nuestra naturaleza, puede ser más maravillosa que el resto, yo creo que esa es la memoria (...) La memoria es, a veces, tan retentiva, tan servicial, tan obediente (y otras tan débil y perspicaz) y otras tan tirana y fuera de control. Tenemos que estar seguros que es un milagro por donde lo miremos, pero nuestra capacidad de recordar y de olvidar parece peculiarmente inescrutable...

Jane Austen, Mansfield Park, 1824 (1961)

1.1. Definición y origen

En psicología y en la neuropsicología cognitiva, el conocimiento interno que tiene una persona acerca de la representación del significado de las palabras se califica de semántico. Una visión comúnmente aceptada es que la memoria semántica es una parte del sistema de memoria a largo plazo responsable del almacenamiento permanente de conocimientos relacionados con el significado (Balota *et. al.*, 2000; Schacter *et. al.*, 2000; Tulving 2000). Tulving (1972) fue el primero en definirla como un tesoro mental que contiene la información organizada sobre las palabras y su significado, así como las relaciones entre palabras, hechos y conceptos, pero que también contiene alguna información sobre los episodios autobiográficos y los acontecimientos relacionados con un contexto espacio temporal, que se consideraron como constituyentes esenciales de la memoria episódica. Más tarde se concluyó que el conocimiento episódico y la información derivada de los acontecimientos autobiográficos se superponen con los contenidos de la memoria semántica, y que la información procedente de ambos sistemas de memoria contribuye a la representación semántica de las palabras (véase el análisis en Sartori, Coltheart, Miozzo & Job, 1994; Graham *et. al.*, 2000; Tulving, 2002).

En el Manual de Oxford de la Memoria, la memoria semántica fue definida por Hodges (2000) como "... almacén permanente sobre el conocimiento de las representaciones, incluyendo los hechos, conceptos y palabras y sus significados (por ejemplo, saber el significado de la palabra panda, que París es la capital de Francia, y que el punto de ebullición del agua es 100°C, y así sucesivamente)."

Se cree que la memoria semántica es fundamental y necesaria para el uso del lenguaje, ya que el conocimiento y las creencias sobre el mundo que la gente adquiere, y su uso, dependen del procesamiento semántico, de ahí su vital importancia. (Schacter & Tulving, 1994; Tulving, 2000).

Aunque la definición de memoria semántica es ampliamente aceptada, existen varias teorías divergentes en cuanto a su estructura y organización. A continuación, se van a comentar algunas de las teorías vigentes sobre la estructura de dicha memoria.

1.2. Modelos teóricos generales

Existe un gran debate y diferentes posturas teóricas sobre la estructura y la organización de la información en la memoria semántica. No es el objetivo de este trabajo realizar un análisis exhaustivo de los modelos de memoria existentes; sólo se van presentar algunos necesarios para entender en qué teorías se apoyan los objetivos y las hipótesis de esta tesis. Para una revisión más detallada ver Martínez Cuitiño (2007); Peraita & Moreno Martínez (2003) y Vivas (2009). Se presentará una de las teorías clásicas, de los años `70, que sostiene la estructura reticular de la memoria semántica, la propagación de la activación y el *priming*, y que es la que se utilizó como punto de partida para realizar el método DISTSEM.

A partir de las alteraciones del procesamiento semántico en pacientes con daño cerebral, particularmente de pacientes que presentaban un "déficit semántico de categoría específica (Warrington & Mc Carthy, 1983) se postularon algunas teorías que sostienen que la organización de la información semántica se puede dividir en categorías (seres vivos, seres no vivos o inanimados) y dentro de ellas subcategorías (animales, frutas, vestimenta, muebles, entre otras) (Caramazza, Tyler & Moss, 2001; Martin, 2007). Otras posturas entienden que los conceptos son producto de la suma de propiedades o atributos, y explican los déficits de categoría específica por el compromiso de un tipo particular de atributos de los miembros de una categoría (Martin & Chao, 2001; Taylor, Moss & Tyler, 2006); estas son consideradas teorías reduccionistas.

Existe un debate acerca de si los patrones de activación diferenciales reflejan un procesamiento específico referente las propiedades de los objetos o a sus categorías

conceptuales (Caramazza & Mahon, 2006). Pese a que todavía se necesita especificar con más precisión la organización del conocimiento semántico, algunos autores resaltan que la existencia de representaciones específicas de atributo no implica que las representaciones específicas de categoría no existan y viceversa, y que, por lo tanto, se puede considerar una organización mixta (Cree & Mc Rae, 2003; Simmons & Barsalou, 2003).

También las teorías pueden clasificarse de acuerdo con la existencia de un procesamiento diferencial del conocimiento semántico por la modalidad sensorial que se usa para la entrada o la salida de dicha información (modalidad específica vs amodal).

1.2.1. Teoría de redes semánticas

Existe una coincidencia generalizada en la bibliografía científica sobre la estructura reticular de la memoria semántica (Borge-Hothoefer & Arenas, 2010; Mc Namara & Holbrook, 2003), en donde los nodos corresponden a los conceptos y los enlaces a asociaciones entre pares de ellos. Se han propuesto varias clases de teorías para reflejar las propiedades sustanciales de la organización del conocimiento humano. En cuanto a la organización, algunos conceptos están vinculados en virtud de su similitud semántica (intra-categoriales, por ejemplo, automóvil y camión) y otras por distintos tipos de asociaciones.

Entre los modelos que plantean esta estructura de la memoria está el modelo clásico de la Teoría Extendida de Propagación de la Activación (Collins & Loftus, 1975), que es una revisión del modelo de redes jerárquicas de Collins y Quillian (1969). Es un modelo reticular de búsqueda y comprensión en la memoria humana; la búsqueda es vista como una propagación de la activación desde dos o más nodos conceptuales hasta su intersección. El efecto de facilitación (*priming*) se explica en términos de propagación de la activación desde el nodo del primer concepto hasta el adyacente y constituye el proceso básico sobre el que se asienta la comprensión.

Un rasgo distintivo de este modelo, al menos en el contexto de los modelos psicológicos de memoria semántica, es que distingue entre el conocimiento de los significados de los conceptos y el conocimiento de sus nombres. Sus propiedades son

representadas como vínculos etiquetados con otros nodos conceptuales que cuentan con diferente peso según su relevancia para el significado del concepto.

En lo que concierne a la forma en que se representa nuestro conocimiento, la experiencia nos sugiere que algunos conceptos se hallan "más próximos" entre sí que otros. De hecho, esta circunstancia puede afectar nuestro comportamiento cotidiano de muchas maneras. En particular, tener en la mente un concepto que es más próximo a otros recuerdos relacionados hace que éstos se encuentren más accesibles a su evocación que otros. El *priming* semántico, particularmente, se operativiza como una mejora en la velocidad de respuesta o una mayor exactitud para responder a un estímulo cuando este es precedido por un estímulo semántico relacionado con él que cuando no lo es (por ejemplo *perro-gato* contra *perro-avestruz*). El estímulo sobre el cual se producen las respuestas se denomina *blanco u objetivo* y el estímulo precedente se denomina *prime*. Otra clase de *priming* es el *priming* de repetición, que se refiere a la mejora en la velocidad o exactitud para responder a la segunda aparición de un mismo estímulo respecto a la primera ocurrencia. El *priming* semántico y el de repetición son causados probablemente por mecanismos diferentes o por diversos estados de procesamiento (Durgunoglu, 1988). El aspecto semántico del *priming* es causado por relaciones de significado como las que existen, por ejemplo, entre los conceptos *perro* y *caballo* (ambos son mamíferos, cuadrúpedos, tienen piel, etc.). En la práctica, el *priming* producido entre conceptos como *perro* y *gato*, involucra no sólo relaciones semánticas como las mencionadas sino también relaciones puramente asociativas (ambos conceptos aparecen frecuentemente y fuertemente vinculados en relaciones topológicas espaciales y temporales). En cambio, *avestruz* casi nunca aparece asociada con *perro*. En algunas patologías como la esquizofrenia o la demencia semántica se da un fenómeno de *hiper-priming* semántico (Cumming, Graham & Patterson, 2006; Manschreck, Maher, Milavetw, Ames, Weisstern & Schneyer, 1988; Stirling, Hellewell, Blakey, & Deakin, 2006). El *hiper-priming* semántico puede definirse como una excesiva activación o facilitación dada por el *prime* sobre otro estímulo que no es el que funciona como objetivo, es decir se da mantiene una activación por el *prime* pero, con un estímulo con el que no tiene una relación. Algunos estudios también plantean la

existencia de este mismo fenómeno en pacientes con EA (Chertkow, Bub & Seidenberg, 1989; Giffard B, Desgranges, Nore-Mary, Lalevee, Beaunieux *et. al.*, 2002).

La Teoría de Collins y Loftus (1975) posee tres supuestos globales acerca de la estructura y procesamiento de la memoria: 1. La red semántica se organiza por líneas de similitud semántica. Cuantas más propiedades en común tienen dos conceptos, más próximamente relacionados se hallan. 2. Los nombres de los conceptos son guardados en una red lexical (diccionario) organizado por similitud fonológica y ortográfica. Cada entrada en la red lexical se encuentra conectada con uno o más nodos en la red semántica. 3. La persona puede controlar cuando produce un *prime* de la red semántica, la red lexical o ambas.

1.2.2. Hipótesis Sensorio-Funcional (Warrington & Shallice, 1984)

Este modelo postula que en la organización de la memoria semántica existirían sistemas modalmente específicos, relativamente independientes entre sí, uno de los cuales procesaría información de origen perceptual (al que denominaron "sistema semántico sensorial") mientras que el otro procesaría información referente al uso de los objetos (al que llamaron "sistema semántico funcional").

De acuerdo con uno de los principios fundamentales de este modelo "Perceptual/Funcional", el conocimiento sobre seres vivos se basa principalmente en representaciones semánticas de sus rasgos físicos perceptibles (color, forma, textura, etc.), mientras que el de los objetos no-vivos se basa en información motora, propioceptiva y relacionada con su función.

De acuerdo con este modelo, los objetos naturales (animales, frutas, etc.) se reconocen principalmente a partir de sus propiedades semántico-perceptuales, mientras que los objetos fabricados por el hombre (herramientas, vestimenta, vehículos, etc.) se distinguen básicamente por su función y la forma cómo se utilizan. De este modo, la hipótesis principal de este modelo predice que el daño en uno de estos sistemas neuronales afecta predominantemente y de manera selectiva a los conocimientos correspondientes a alguna de estas categorías específicas. Es decir, el daño en el sistema semántico sensorial produciría un trastorno en el procesamiento de información semántica principalmente en las

categorías como animales, frutas y vegetales, cuyos ejemplares son reconocidos en gran medida a partir de la información relacionada con sus atributos físicos perceptibles. Por otra parte, el daño del sistema semántico-funcional habría de producir una alteración en el procesamiento semántico de objetos manufacturados, los cuales son reconocidos a partir de sus atributos funcionales y no perceptuales.

A partir de la postulación de este modelo se publicaron trabajos que reportaron trastornos semánticos categorialmente selectivos en pacientes con lesiones cerebrales (Hills & Caramazza, 1991; Warrington & Mc Carthy, 1984). En general se mostraba que la mayoría de los casos presentaban el patrón de alteración semántica predicho por el modelo perceptual/funcional.

No obstante, también se han documentados casos clínicos en los que las dificultades en el procesamiento semántico de atributos perceptibles co-ocurren con el patrón inverso de alteración al que predice este modelo: mayor dificultad para el procesamiento de seres no vivos que para el procesamiento de animales o vegetales. Sobre la base de esta evidencia, contradictoria con respecto al modelo perceptual/funcional, Caramazza y sus colaboradores propusieron un modelo alternativo sobre la organización de la memoria semántica: el Modelo de Dominios Específicos, que se desarrolla a continuación.

1.2.3. Hipótesis de Dominio específico o Teoría de la especificidad de dominio (HDE) (Caramazza & Shelton, 1998)

Ante la teoría de que la memoria semántica está dividida en función de las propiedades sensoriomotoras, Caramazza y su equipo (Caramazza & Shelton, 1998) han propuesto otra teoría en la que se sugiere que la memoria semántica se divide en función de categorías taxonómicas. Actualmente se considera que los principales **dominios o categorías** son “animales”, “frutas-vegetales-plantas”, “congéneres o personas” y “herramientas”.

Los **supuestos** de esta teoría son los siguientes (Caramazza & Mahon, 2006):

- 1) La presión evolutiva ha ido especificando circuitos neuronales funcionalmente disociables que procesan tanto perceptiva como conceptualmente las diferentes

categorías de los objetos. El procesamiento de los objetos es específico de dominio debido a estas restricciones neurales innatas (Martin, 2007).

- 2) El contenido de los conceptos referidos a los objetos no se puede reducir a un procesamiento sensorio-motor o de modalidad específica.
- 3) Tanto el nivel perceptivo (preconceptual) como el conceptual tienen una organización neural innata basada en los dominios de los objetos.

Existe evidencia de pacientes con daño cerebral que muestran déficits semánticos específicos de una categoría. En la revisión realizada por Caramazza y Mahon (2006) se apunta que existe cierto consenso sobre los siguientes hechos:

- Los pacientes pueden mostrar una alteración desproporcionada para el conocimiento sobre los seres vivos animados (animales) comparado con el conocimiento sobre los seres vivos inanimados (frutas y vegetales) (paciente EW Caramazza & Shelton, 1998) o sobre los seres vivos inanimados comparado con el de los seres vivos animados (paciente FAV- Crutch & Warrington, 2003).
- Los déficits semánticos específicos de una categoría no están asociados con una alteración de la información de una modalidad o tipos de información específica (paciente PL- Laiacina & Capitani, 2001). Y la alteración de alguna modalidad o tipo de información no necesariamente implica déficits semánticos específicos de categoría (paciente IW- Lambon-Ralph, Howard, Nightingale & Ellis, 1998).
- La dirección de los déficits específicos de categoría (seres vivos peor que seres no vivos, o viceversa) no está relacionada con la severidad general de la alteración del conocimiento (Zannino, Perry, Carlesimo, Pasqualetti & Caltagirone, 2002).

Esta teoría es una de las explicaciones de la organización de la MS en taxonomías conceptuales (manifiestas en los déficits de categoría específica) que más influencia ha tenido en los últimos años, pero está basada en estudios de pacientes con lesiones focales. Los déficits de categoría específica han tenido menor discusión en los pacientes con EA,

posiblemente porque al tener lesiones difusas es más difícil que se presente este efecto. Sin embargo, se han llevado a cabo algunas investigaciones sobre este tipo de déficit en la EA (que se reseñarán más adelante) que confirman la importancia del estudio de la naturaleza de dichos déficits y su aporte teórico sobre la organización de la memoria semántica.

***1.2.4. Teoría de Topografía Conceptual (Simmons & Barsalou, 2003).
Conceptualización situada (Barsalou, 2008, 2010)***

Simmons y Barsalou (2003) formulan una propuesta que integraría los enfoques anteriores. Este modelo toma de las teorías sensorio-funcionales la suposición de que un sistema sensorio-motor particular subyace a varias categorías, de lo que se desprende la predicción de que el déficit conceptual generalmente va a abarcar más de una categoría. De la hipótesis de dominio específico toma la idea de que las categorías semánticas individuales están representadas de manera circunscripta. Finalmente, del enfoque de estructura conceptual toma la idea de que las categorías surgen a partir de agrupamientos de propiedades correlacionadas.

La teoría de topografía conceptual parte principalmente del modelo de zonas de convergencia propuesto por Damasio y le añade el principio de similitud en topografía (*similarity in topography*, SIT). Éste propone que la estructura categorial se sostiene en la topografía de las áreas cerebrales de asociación. Así, la proximidad espacial de dos neuronas en una zona de convergencia refleja la similitud de los rasgos que comparten. Este modelo asume que las neuronas conjuntivas para una categoría están dispersas en conjuntos, con agrupamientos de otras categorías ubicándose en medio. De modo que un agrupamiento dado podrá contener neuronas conjuntivas utilizadas por más de una categoría. Los grupos de neuronas conjuntivas que representan una categoría se acercarán a medida que la similitud inter-categoría aumenta. En la medida en que el grupo de una categoría está localizado cercanamente es más fácil que se altere esa categoría como producto de una lesión.

De acuerdo con este modelo, cada una de las modalidades sensorio-motoras, e incluso las emociones, contienen una configuración de cuatro subsistemas: mapas de rasgos, zonas de convergencia analíticas, holísticas y de modalidad. Además de estas zonas

de convergencia de modalidad específica hay zonas de convergencia transmodales que las integran.

1. Los Mapas de Rasgos constituyen el primer nivel de procesamiento al percibir un objeto y son los que codifican el contenido de los estados de modalidad específica, por ejemplo, el color, la orientación de líneas, etc.
2. Las zonas de convergencia analíticas constituyen agrupamientos de rasgos de una entidad que pasan a constituir propiedades analíticas que permiten llevar a cabo tareas de categorización e inferencia. A diferencia de los mapas de rasgos las propiedades analíticas corresponden a un nivel conceptual, ya que permiten integrar los rasgos comunes de una entidad y facilitan su reconocimiento posterior. Por ejemplo, al ver sucesivamente distintas ruedas se van integrando los rasgos comunes y esto luego permite reconocer una rueda de un transporte que no habían visto previamente.
3. Otro tipo de zonas de convergencia son las holísticas. Éstas permiten extraer la configuración de múltiples propiedades analíticas, por ejemplo, la configuración de los ojos, la boca y la nariz en una cara.
4. Habría también Zonas de Convergencia de Modalidad, las cuales capturarían las regularidades estadísticas a lo largo de la actividad distribuida de las zonas de convergencia analíticas y holísticas. Como las correlaciones de propiedades que ellas capturan son esenciales para una categoría, ellas conforman representaciones de categorías (entendidas como conjunto de ejemplares en el mundo), aunque lo hacen solo en una modalidad.
5. Finalmente, este modelo propone que habría zonas de convergencia transmodales. Éstas integrarían propiedades entre modalidades conformando categorías multimodales.

Con respecto al lexicón, ellos consideran que está distribuido a lo largo de los mismos sistemas cerebrales que el sistema conceptual. La diferencia principal estaría en que el lexicón está presente principalmente en el hemisferio izquierdo, mientras que el sistema conceptual es bilateral. Habría zonas de convergencia trans modales que integrarían

neuronas conjuntivas para las palabras y neuronas conjuntivas para los conceptos (Simmons & Barsalou, 2003).

A partir de estudios empíricos, Barsalou (2008, 2010) realizó una propuesta de un modelo integrador que se conoce con el nombre de "Teoría de la conceptualización situada", para explicar el procesamiento del conocimiento conceptual en la memoria. Esta teoría está fundada en el concepto de simulación que proviene del modelo "*Grounded Cognition*". Todas las teorías de este tipo representan una reacción negativa a las teorías cognitivas estándares basadas en símbolos amodales; además contienen *insights* sobre mecanismos centrales para la cognición que fueron ignorados por mucho tiempo, como la simulación, la acción situada y el estado corporal. Este autor realizó varios estudios empíricos y definió la simulación como un mecanismo computacional básico en el cerebro que sostiene un amplio espectro de procesos que van desde la percepción hasta la cognición social. La evidencia sugiere que la simulación está habitualmente situada, y el carácter situado de la experiencia en el ambiente comienza a reflejarse en el carácter de la representación situada que subyace a la simulación. En este marco, los simuladores implementan los conceptos que subyacen en el conocimiento y las conceptualizaciones situadas capturan los patrones de simulación multimodal relacionados con frecuencia con situaciones experimentadas. Los hallazgos empíricos de la percepción, la acción, la memoria de trabajo, la elaboración conceptual, el lenguaje y la cognición social ilustran cómo este marco produce una predicción que caracteriza a la inteligencia natural.

Debido a que los componentes de una categoría suelen tener propiedades estadísticamente correlacionadas, se encuentra que dichos componentes tienden a activar patrones neuronales similares en los sistemas de rasgos (ver Cree & McRae, 2003; Farah & Mc Clelland, 1991). Además, las poblaciones similares de neuronas conjuntivas en las áreas de asociación -en sintonía con estos rasgos de las conjunciones- deben normalmente capturar estos patrones (Damasio, 1989; Simmons & Barsalou 2003). Después de experimentar con casos de una categoría a lo largo del tiempo, se desarrolla una distribución multi modal del sistema para representar a la categoría en su conjunto. Barsalou (1999) se refiere a estos sistemas distribuidos como los simuladores. Teóricamente, un simulador funciona como un concepto o tipo en las teorías más

tradicionales mediante la integración del contenido multi modal de una categoría en todas las instancias, y proporciona la capacidad de interpretar a los individuos como pertenecientes a ese tipo.

2. Procesos de categorización

2.1. Categorías y conceptos

La mente humana parece organizar los fenómenos del mundo real en categorías, como las personas, objetos, eventos, acciones, estados, emociones, tiempos, lugares y direcciones (Mahon & Caramazza, 2009; Nelson, 1986). Las entidades y clases de elementos del mundo real es probable que se representen mentalmente en un formato semántico-conceptual y que se expresen lingüísticamente como palabras (por ejemplo, los sustantivos y verbos). El sistema cognitivo humano, sin embargo, no refleja el mundo real de forma transparente sino que la identificación y clasificación de las entidades del mundo real y las acciones se basan en la capacidad del sistema cognitivo-perceptual para codificar y almacenar, en forma selectiva, la información pertinente y la información útil y de ignorar la información irrelevante (Heit, 1997). El requisito previo para la categorización es reconocer similitudes y diferencias en las características sensoriales, en cuanto a objetos concretos y acciones, entre la información de entrada y la información almacenada, lo que es fundamental para su procesamiento y para los procesos de pensamiento humano (Smith & Jonides, 2000; Tversky & Hemenway, 1984). La representación semántico-conceptual se puede formar en virtud de la percepción visual y auditiva y en virtud de tocar, sentir, oler y probar (Bird, Howard & Franklin, 2000; Goldstone & Barsalou 1998; Vinson & Vigliocco 2002), así como en la ejecución y la observación de las acciones (Engelkamp, Zimmer & Denis 1989).

Un concepto es una idea por la cual una inteligencia es capaz de entender algún aspecto del mundo y es parte integrante del entendimiento de orden superior (Murphy & Medin, 1985; Murphy, 2002), entrañando alguna teoría ideal del mundo (Putman, 1975); estas ideas o conceptos pueden descomponerse a su vez en otros conceptos -lo que podría dar lugar a un círculo vicioso, como indican Fodor, Garrett, Walker y Parker (1980)- o atributos, elementos representacionales más primitivos (Smith & Medin, 1981). Los

conceptos también pueden, además, definirse como una idea que incluye todo lo que está asociado a ella característicamente (Medin & Smith, 1984) o como las representaciones mentales subyacentes que los sujetos poseen de los diferentes tipos de entidades, objetos o eventos del mundo (Howard, 1992). Finalmente, tener un concepto de una entidad, un objeto o un evento significa saber algo sobre sus propiedades (Smith & Medin, 1981) y comportarse de forma similar ante objetos similares. Por otra parte, una categoría es una clase o conjunto de entidades que existen en el mundo (Howard, 1992), consideradas equivalentes y que generalmente se designan por nombres (Rosch, Mervis, Gray, Johnson & Boyes-Braem, 1976; Rosch, 1978), agrupadas conjuntamente por algún criterio o regla (Hampton & Dubois, 1993). La categorización se basa en estructuras de conocimiento previo que facilitan la selección de las características relevantes de la información entrante y que se reutilizan en la integración de la información nueva y vieja (Heit, 1997; Kersten & Billman 1997). Después de haber percibido la información recibida y de haberla asignado en las estructuras del conocimiento ya existentes, el sistema toma una decisión sobre a qué categoría asigna ese miembro (Lamberts, 1997). El proceso de detección de similitudes, que tiene lugar en la clasificación, según algunos investigadores se cree que se lleva a cabo de forma automática y subconscientemente (Neisser, 1987; Nelson 1986), mientras que otros creen que es necesario un trabajo más controlado y consciente del sistema cognitivo (Sloman & Rips 1998; Smith, Patalano & Jonides, 1998).

La categorización le permite a la percepción humana reducir la cantidad de información para transformarla en proporciones manejables, y permite hacer inferencias y predicciones sobre las propiedades imperceptibles o adicionales, y sobre otros acontecimientos futuros. Este proceso también permite que entren en juego funciones como la memoria y los procesos de pensamiento, así como que se utilicen etiquetas (palabras), haciendo más económica la comunicación a través del uso de la categoría general de las etiquetas (Smith & Jonides, 2000; Tversky & Hemenway, 1984). La categorización parece subyacer a cualquier conocimiento de las representaciones. Así, la información almacenada en la memoria semántica por medio de la categorización sirve como base para el procesamiento semántico, que permite, por ejemplo, la realización de tareas como la de fluidez semántica.

El tipo de conocimiento semántico que se extrae por vía sensitiva y motora pueden consistir en rasgos semánticos-perceptuales o características exógenas (es decir, físicas, funcionales y de información temática contenida por sustantivos de nivel base, los nombres subordinados con referencia concreta, los nombres propios, y elementos onomatopéyicos) (Bird *et al.*, 2000). Los rasgos semánticos que no se derivan directamente de la información perceptual o cenestésica con un conocimiento más basado en el lenguaje, pueden llamarse características endógenas porque hacen un mayor uso del sistema lingüístico interno, de las características perceptivo-semánticas (es decir, los adjetivos específicos y subclases de verbos y sustantivos de orden superior).

2.2. La categorización para las teorías basadas en la propagación

Los modelos basados en la propagación de la activación han permitido hacer predicciones específicas, de un modo rápido y sencillo, sobre lo que ocurre en el sistema semántico. En la red semántico-conceptual, los conceptos son representados como un nodo en una red y sus propiedades o sus conexiones con otros hechos son representadas como vínculos etiquetados con otros nodos, y así a medida que se van incorporando nuevos conceptos, sobre la base de las relaciones que establecen con los otros de la red, se van construyendo las categorías. Las personas, objetos y eventos que nos encontramos cada día, no suelen encajar en una sola categoría. Por ej. *Bobby* puede ser al mismo tiempo un bulldog, un perro, un mamífero, y un animal. En varias ocasiones, podría ser considerada como una mascota, un amigo, un perro guardián, o incluso un arma. La pregunta que surge, por lo tanto, es cómo estas categorías se coordinan en nuestra memoria y comportamiento. ¿Cómo decidir cuál de estas categorías usar en diferentes ocasiones? y ¿existe una categoría preferida que utilicemos por sobre las demás?

También hay un gran interés por conocer qué pasa con los procesos de categorización cuando existe alguna patología neurológica que afecte nuestro funcionamiento cognitivo, y se puede explicar de este tipo de teorías. Hay datos provenientes de la neuropsicología sobre pacientes en los que se presentan problemas en otros sistemas no semánticos. Presentan dificultades en la producción del lenguaje oral (sistema fonológico) y en la del escrito (sistema ortográfico), y éstos déficits son más el resultado de una alteración en el procesamiento lingüístico propiamente dicho, que en el

sistema semántico, ya que éste se encuentra intacto (Martin & Caramazza, 2003). Miceli *et al.* (2002) demostraron mediante estudios con RMf que existen diferentes áreas de activación cerebral para el procesamiento de la información semántica, gramatical y fonológica. Se encontraron pacientes con demencias que parecen perder información subordinada (del nodo inferior) antes que información supraordenada (del nodo superior). Estas disfunciones podían ser explicadas por el modelo de Collins y Quillian (1969) de redes jerárquicas, a partir de la pérdida de los rasgos "es animado" / "es inanimado". En ciertos casos, dos nodos subordinados a distancia uno del nodo superior mostraron diferencias significativas en el tiempo de respuesta cuando deberían haber sido del mismo orden. En algunos casos la clasificación jerárquica parece ser demasiado estricta, ya que las categorías cognitivas no están claramente delimitadas (Rosch *et al.*, 1976); en ocasiones los ítems no heredan los rasgos de sus supraordinados. El ejemplo canónico es el de los nodos que representan *Canario* y *Avestruz*. Ambos se hallan a distancia uno del nodo *Ave*. Sin embargo, aunque la predicción del modelo es que ambos deberían tomar el mismo tiempo en la tarea de verificación, las personas demoran sustancialmente más cuando deben verificar *Avestruz*. A partir de esto se revisó este modelo y Conrad (1972) concluyó que la facilidad de acceso a un concepto, visualizada por el tiempo de respuesta, parece depender más de la frecuencia con que dos conceptos aparecen juntos que de la posición que cada uno ocupa en la jerarquía semántica.

Por su parte, Rips, Shoben y Smith (1973), que por ese entonces se hallaban desarrollando su Teoría de comparación de rasgos, habían mostrado que el tiempo de reacción en una tarea de categorización se corresponde con la apreciación de cuán típico es el ítem en cuestión dentro de esa categoría. El modelo alternativo de estos autores representa los conceptos como agrupamientos de rasgos semánticos e introdujeron el concepto de distancia semántica para vincularlos. La distancia semántica, proximidad entre dos nodos en la red, puede deberse a muchas otras formas y procesos de vinculación además de su relación jerárquica. Los algoritmos de distancias semánticas suponen que cuanto más cerca estén dos palabras en una prueba serán conceptualmente más cercanas; esto ha sido utilizado en tareas de fluidez verbal en personas sanas (Crowe & Prescott, 2003; Schwartz *et al.*, 2003) y en pacientes neurológicos (Aloia, Gourovitch, Weinberger &

Goldberg, 1996; Prescott, Newton, Mir, Woodruff & Parks, 2006) para estudiar la estructura de la memoria semántica.

En las teorías semánticas conexionistas más recientes, se cree que las características semánticas que componen la representación semántica de una palabra implican compartir características distribuidas y rasgos distintivos. Las características comunes tienden a serlo para muchas palabras que están relacionadas semánticamente (cf. la hipótesis de copias múltiples), mientras que las características distintivas pueden ser activadas sólo por unos pocos miembros de una categoría, lo que permite la diferenciación entre las coordenadas (Devlin, Gonnerman, Andersen & Seidenberg, 1998; Gonnerman *et. al.*, 1997; Tyler & Moss, 2001). Los ítems semánticamente similares comparten un número variable de características (cuanto mayor sea la similitud, mayor número de características en común), y sus representaciones semánticas por lo tanto tienen zonas de solapamiento de funciones compartidas. Como consecuencia de la superposición, cuando una característica compartida se activa, se extiende no sólo a la activación de la representación semántica del objetivo, sino también a las representaciones que tienen características en común con el objetivo. Porque la selección de una palabra con éxito requiere que la activación se asiente en una representación, los ítems relacionados semánticamente deben ser desactivados, y el específico y las características distintivas de la palabra objeto deben ser activados, además de las características en común con otras palabras. Por ejemplo, los leones y los tigres comparten características tales como "tiene-4-patas", "tienen piel" y "tiene-una-cola", pero sólo los tigres tienen la función de "tiene-rayas", por el cual pueden ser diferenciados de los leones (Gonnerman *et al.*, 1997). En la Figura 1 puede observarse cómo se agrupan diversos términos cuando la exigencia de proximidad (similitud en los rasgos que los caracterizan) es de un valor mayor o igual a .5. El grafo expresado en esta figura resulta de aplicar Análisis de redes sociales a la matriz de proximidad publicada en Mc Rae *et. al.*, 2005.

estructura jerárquica parece ser una característica universal de las categorías del mundo natural de todas las culturas.

Además de la identificación de la organización jerárquica, los psicólogos han observado que un cierto nivel de especificidad de las categorías es importante. Por ejemplo, la gente suele llamar a un gato siamés "gato", en lugar de llamarlo "un siamés" o "un animal". Hay algo en la categoría "gato" que lo hace el nivel más adecuado para una identificación. Se han realizado grandes esfuerzos para identificar este nivel especialmente útil, llamado el nivel básico o base de categorización, en un número de diferentes dominios. Las categorías pueden ser divididas verticalmente en un nivel de orden superior o supraordinado (por ejemplo, animales, muebles), de nivel base (perros, sillas), y subordinado (por ejemplo, los dálmatas, sillas de cocina), de acuerdo con su nivel de abstracción (Grasso & Peraita (en prensa); Rosch *et. al.*, 1976; Tversky & Hemenway, 1984). Rosch *et al.* (1976) afirman que la estructura interna de las categorías es horizontal, lo que significa que las categorías tienden a tener miembros más centrales o prototípicos y otros cada vez más marginales (por ejemplo, un petirrojo frente a un avestruz). El mejor o más típico miembro de una categoría es el que más características tiene en común con otros miembros de la categoría y más rápido se puede identificar como miembro de una categoría en particular. Por el contrario, los miembros marginados o limítrofes, "los pobres", comparten atributos sólo con unos pocos de los demás miembros de la categoría (Barsalou, 1982, 1983; Ungerer & Schmid, 1996). Tal vez aquí valga la pena señalar que sería mejor entender el modelado de las relaciones intra e intercategoriales en términos de clases difusas; las clases tienen bordes blandos y la función de pertenencia es subjetiva, los valores pueden diferir de una persona a otra según las diferencias individuales que existen en la percepción o expresión de conceptos abstractos (Huapaya, Lizarralde, Arona & Vivas, 2010).

Las categorías en el nivel supraordinado son bastantes grandes, muy distintivas entre sí (por ejemplo, los animales frente a los muebles), y contienen información de carácter general que se puede aplicar a toda la categoría. Los sustantivos que denotan categorías de nivel superior (por ejemplo, 'muebles', 'vehículos') tienen más bien una escasa estructura de rasgos semánticos en comparación con los nombres de niveles base y

subordinados (Rosch *et al.*, 1976; Tversky & Hemenway 1984). Los rasgos semánticos de los niveles superiores tienden a ser abstractos y funcionales, y carecen de información visual directa. Sin embargo, algunos sustantivos de orden superior parecen poseer información perceptual respecto a la estructura de los referentes "de forma" (por ejemplo, animales, muchos tienen cuatro patas; Schreuder & Flores D'Arcais, 1989; Tversky & Hemenway, 1984). Por lo tanto, algunos de los sustantivos de rango superior que denotan categorías biológicas pueden funcionar como los de nivel base (por ejemplo, "pájaro") y no forman una clara jerarquía de tres niveles (Rosch *et al.*, 1976; Tversky & Hemenway 1984).

En una serie de estudios Rosch *et al.* (1976) encontraron que las personas utilizan casi exclusivamente los nombres de nivel base cuando se les pregunta el nombre de imágenes de objetos. Cuando se muestra una foto de un perro lo llaman perro, en lugar de animal o *bulldog*. De hecho, en este experimento, los sujetos utilizaron para la denominación de objetos: nombres de nivel base 1.595 veces, nombres subordinados 14 veces, y los nombres de orden superior sólo una vez. Hay evidentemente una preferencia muy fuerte por el nivel base. Por alguna razón, estudios realizados más tarde no han encontrado una preferencia tan fuerte. También hay evidencia que sugiere que el desarrollo de los conceptos de nivel base es privilegiado. Las categorías de nivel base son las primeras categorías que los niños pueden ordenar y las primeras que pueden nombrar. Los niños también son capaces de aprender nuevas categorías básicas antes de que puedan aprender las de otros niveles (ver Horton & Markman, 1980; Mervis & Crisafi, 1982).

De todas las categorías posibles de una jerarquía a la que pertenece un concepto, un nivel medio de especificidad, el nivel básico o base es el más natural, es el nivel de preferencia para clasificar conceptualmente el mundo. La gente prefiere usar un nivel medio en la clasificación para el habla. Por ejemplo, una persona puede llamar a un *bulldog* un perro, en lugar de un animal o un *bulldog*.

Los nombres de nivel base (por ejemplo, 'perro', 'gato', 'coche', 'colectivo', 'silla', 'sofá') indican cognitivamente las categorías más importantes y constituyen la piedra angular de diferentes taxonomías. Las categorías en este nivel son muy familiares, informativas y distintivas de las demás (Murphy, 2002). Por ejemplo, si uno sabe que el

objeto en cuestión es un perro, uno puede predecir más acerca de su aspecto (por ejemplo, tiene cuatro patas, tiene pelos) y su comportamiento (por ejemplo, ladra y come carne) que si uno sólo sabe que se trata de un ser vivo. En el nivel base, las categorías tienden a ser excluyentes entre sí, debido a las rupturas en su estructura de correlación de rasgos del entorno (por ejemplo, uno sabe que los perros son diferentes de otras categorías en el mismo nivel, como gatos, caballos, vacas y otros mamíferos). Los nombres de nivel base son perceptualmente transparentes, es decir, su estructura semántica coincide estrechamente con las características perceptivas de los referentes. La estructura de los conceptos subordinados no tiende a diferir considerablemente de los nombres de nivel base en sus rasgos funcionales o perceptivos (por ejemplo, la forma, las partes). Sin embargo, los conceptos subordinados pueden proporcionar más información para una desambiguación más precisa, ya que a menudo contienen muchos detalles específicos (por ejemplo, la percepción de características sensoriales), además de los rasgos que se superponen con los subordinados (por ejemplo 'dálmata', 'pastor alemán, y otras razas de perros (Rosch & Mervis 1975; Rosch, 1978; Murphy, 2002).

2.4. Categorías seres vivos vs seres no vivos

Como ya se ha mencionado, la memoria semántica es la responsable del almacenamiento de las categorías semánticas y de la denominación de los conceptos naturales y artificiales. El conocimiento semántico acerca de los nombres que se refieren a objetos concretos puede organizarse en dos grandes dominios, seres vivos y no vivos, que también se conocen como categorías biológicas, animadas o naturales frente a las artificiales, inanimadas, o cosas hechas por el hombre. Estos nuevos dominios a su vez, se pueden dividir en distintas categorías semánticas (por ejemplo, animales, frutas, herramientas, muebles).

Sin embargo, como ya se ha dicho, hay diferentes nociones de cómo el conocimiento semántico-conceptual es contenido y representado en la memoria semántica y puede corresponderse a los diferentes dominios semánticos y categorías de objetos concretos. Cómo se organizan estos conceptos y qué palabras están más cerca unas de otras ha sido objeto de números estudios, la mayoría basados en tareas de fluidez verbal (Goñi, et. al, 2010, Peraita & Moreno , 2006). La Hipótesis de Dominio Específico supone que

evolutivamente son importantes para la supervivencia de un ser humano los mecanismos neuronales innatos especializados para el reconocimiento y la comprensión de categorías tales como animales, plantas (frutas y hortalizas), sus congéneres, y tal vez los artefactos (por ejemplo, herramientas); estas categorías se desarrollan y se representan en regiones específicas del cerebro (Caramazza & Shelton, 1998; Shelton & Caramazza 2001; Santos & Caramazza 2008; para una visión crítica, ver Tyler & Moss, 2001). Sin embargo, la mayoría de las teorías semánticas recientes sostienen que la división en categorías de seres vivos y no vivos se basa en las propiedades comunes de los elementos, y se distinguieron como diferentes categorías semánticas (por ejemplo, aves y frutas contra los vehículos y herramientas) debido a un conjunto único de rasgos semánticos agrupados, que no son compartidos por otras categorías del dominio (Taylor, Moss & Tyler, 2007; Moss *et al.*, 2002; Garrard, Lambon Ralph, Hodges & Patterson, 2001; Gonnerman *et. al.*, 1997; Farah & McClelland, 1991; véase también Warrington & Shallice, 1984). Esta propuesta no es tan nueva; ha sido considerada desde hace tiempo en el campo de la Psicología y semántica cognitivas, pero no ha sido sino recientemente, en el marco del debate sobre el deterioro de categorías específicas, cuando está adquiriendo mayor relevancia y protagonismo (véase Capitani *et. al.*, 2003).

Los seres vivos (por lo general, animales) comparten características perceptuales que co-ocurren con frecuencia y que por lo tanto están fuertemente correlacionadas. Las características que diferencian a un miembro de la categoría de otro, tienden a ser débiles y poco correlacionadas con otros rasgos semánticos (por ejemplo, el tigre: "tiene rayas", el león: "tiene melena"). A diferencia de los artefactos, las características distintivas de los seres vivos no suelen estar muy relacionadas con un tipo específico de función en el medio ambiente. Los seres inanimados o artefactos tienden a tener menos propiedades compartidas pero más distintivas que los miembros de los dominios vivos. La representación semántica de los artefactos tiende a tener una función única que se asocia con características perceptivas distintivas. Por ejemplo, las herramientas aparentemente tienen más propiedades compartidas en relación con el propósito de su uso.

Hasta el trabajo de Laiacona, Barbarotto, Trivelli y Capitani (1993), por una parte, y los de Garrard *et. al.*, (2001) y Mc Rae y Cree (2002) y Cree y Mc Rae (2003), por otra,

prácticamente no se ponía en duda la interpretación de la disociación categorial mencionada. Estos últimos autores fueron verificando la necesidad de introducir una mayor complejidad en las representaciones conceptuales de las categorías semánticas, y profundizaron en el análisis de su estructura conceptual. Una de las propuestas más completas es la de Mc Rae y Cree (2002), modificada posteriormente en la de Cree y McRae (2003).

Tras haber estado durante años con una dicotomía explicativa bastante simplista y, a todas luces, insuficiente, nos encontramos hoy en día con un marco suficientemente rico y elaborado como para tratar de aplicarlo al estudio del deterioro de las disociaciones conceptuales de diversos dominios categoriales, preferentemente a los de las categorías de seres vivos (SV) y seres no vivos (SNV). De hecho, los últimos trabajos en este campo (Harley & Grant, 2004; Garrard, Lambon Ralph, Patterson, Pratt & Hodges, 2005) así parecen ponerlo de manifiesto sugiriendo análisis cualitativos y cuantitativos más minuciosos y motivados teóricamente.

Actualmente predomina una explicación basada en la estructura conceptual (Garrard et. al., 2005; Gonnerman et. al., 1997; Harley & Grant, 2004; Mc Rae & Cree, 2002; Tyler et. al., 2000) que parece haber tomado el camino adecuado en el análisis teórico de dicha estructura, porque toma en consideración la enorme riqueza subyacente al conocimiento conceptual de las categorías, que no puede ser reducida a una taxonomía tan limitada de rasgos y, desde luego, nunca a dos; aunque, por otra parte, dicha estructura tampoco puede presentar una indeterminación y variabilidad absoluta, pues en ese caso la comparación entre sujetos se haría imposible.

Las explicaciones teóricas respecto de la organización de la MS en taxonomías conceptuales (manifiestas en los déficits de categoría específica), en general están basadas en los resultados de los estudios de pacientes con lesiones focales. Los déficits de categoría específica han tenido menor discusión en los pacientes con EA, posiblemente porque al tener lesiones difusas es más difícil que se presente este efecto. Sin embargo, se han llevado a cabo algunas investigaciones sobre este tipo de déficit en la EA que confirman la importancia del estudio de la naturaleza de dichos déficits y su aporte teórico sobre la organización de la MS. (Gonnerman et. al, 1997; Laws et. al., 2007)

En España Herminia Peraita y su equipo han realizado varios estudios (Peraita, Elosúa & Linares, 1992; Peraita, Linares & Elosúa, 1990; Peraita & Moreno, 2006; Goñi et. al., 2010) en los que buscan una explicación del núcleo conceptual de las categorías (tanto naturales como de artefactos) a partir de la estructura de rasgos, tomando en consideración los diferentes tipos de información con que nos representamos el mundo que nos rodea, así como la exigencia metodológica de partir de datos obtenidos de sujetos, y no de diccionarios, para dar apoyo teórico a esta estructura, tal como han propuesto también varios autores. Estos estudios se han centrado en la estructura conceptual de las categorías semánticas en pacientes con EA, y también en torno a su deterioro con el avance de la enfermedad (ver Peraita & Moreno, 2006; Grasso & Peraita, en prensa).

Se seguirá desarrollando este tema en relación con el envejecimiento normal y con estudios de pacientes con EA en los puntos 2 y 5 del Capítulo II.

3. Memoria semántica y memoria episódica

Durante muchos años se creyó que los sistemas de memoria semántica y episódica eran totalmente independientes y con funciones diferenciales uno de otro (Tulving, 1972). Tulving fue el primero en postular la existencia de dos sistemas de memoria explícita a largo plazo. La memoria episódica almacena información sobre las experiencias personales y sus relaciones temporales. El contenido de esta memoria hace referencia a episodios situados en el tiempo y el espacio. Esta memoria tiene un papel fundamental en la EA, ya que se trata del sistema de memoria más afectado desde el comienzo.

En los últimos años se han empezado a realizar investigaciones que apoyan la idea de que ambos sistemas están más relacionados de lo que se creía y que son necesarios los dos para la realización de determinadas tareas. Barsalou (2003) propone que los conceptos no se representan aisladamente en el cerebro, sino que están situados en hechos y experiencias propias del pasado. En un estudio realizado por Valle Tourrangeau, Anthony y Austin (1988), se les pide a los participantes nombres de miembros de una categoría semántica, como utensilios de cocina y comestibles, y posteriormente que expliquen cuáles fueron sus estrategias. El 70% de los participantes respondieron que imaginaron su propia cocina, es decir, utilizaron un contexto personal-familiar. Hay otros estudios que relacionan

el déficit de la memoria semántica con limitaciones de la memoria episódica (Grossman *et. al.*, 1997; Snowden *et. al.*, 1996).

El sistema episódico comparte muchas propiedades y capacidades con la memoria semántica; de hecho, las operaciones de la memoria episódica necesitan del sistema semántico. El solapamiento parcial entre propiedades de la memoria semántica y episódica sugiere la idea de que la memoria episódica se desarrolla a partir de la memoria semántica (Tulving, 2005).

Las propiedades comunes de la memoria semántica y episódica son las siguientes (Tulving & Markowitsch, 1998, Tulving, 2005):

- Registran, almacenan y recuperan conocimiento compartido sobre el mundo.
- Son sistemas a largo plazo, complejos y muy estructurados, con una capacidad ilimitada.
- Pueden recibir información a través de los diferentes sistemas sensoriales y de fuentes internas.
- Sus operaciones de codificación son rápidas y es posible que se produzca aprendizaje con un solo ensayo.
- La información almacenada en estos sistemas es representacional, proposicional, con valor de verdad y puede ser utilizada para hacer inferencias sobre los objetos, eventos, relaciones y otros aspectos del mundo que no necesitan ser directamente experimentados.
- Se puede acceder y expresar la información de forma flexible a través de diferentes rutas.
- El procesamiento de la información (codificación, almacenamiento y recuperación) es sensible al contexto.
- Ambos sistemas interactúan con otros sistemas neurocognitivo–conductuales como el lenguaje, la emoción o el razonamiento.
- No es obligatoria la expresión conductual de estos conocimientos.

- No dependen de otro sistema simbólico para realizar sus operaciones pero en los humanos se benefician mucho de él.
- Sus operaciones no requieren conciencia del tiempo y van acompañadas por la conciencia noética.
- Estos rasgos están presentes en una gran variedad de animales y muy desarrollados en mamíferos.

Debido a la presencia de estos rasgos comunes, existen grupos de investigación que dudan de la necesidad de distinguir entre el sistema semántico y el episódico, como Squire (1987) (que propone sólo el sistema declarativo). Ante esto, Tulving (2005) señala que la memoria declarativa se puede pensar como representante de los rasgos comunes de la memoria semántica y episódica. Pese a estos rasgos compartidos, la memoria episódica dispone también de rasgos que la configuran como un sistema independiente:

- Su función es recuperar de forma consciente los sucesos en un tiempo subjetivo y hacer posible un viaje mental en el tiempo tanto hacia el pasado como hacia el futuro.
- Las operaciones episódicas dependen del *self*, ya que incluyen al agente del proceso de recuperación. Éste es indispensable para realizar el viaje mental en el tiempo. Por tanto, es necesario que uno sea consciente de su propio ser para tener memoria episódica, pero además no debe ser consciente de que es un ser con pasado y futuro.
- La expresión del recuerdo episódico se hace a través de la conciencia autoconsciente, la que permite una recolección consciente de una experiencia particular que uno ha tenido en un lugar y tiempo concretos. De hecho, otros sistemas de memoria pueden proporcionar acceso al pasado pero sin este tipo de conciencia. El pasado episódico emerge como un producto del sistema episódico y de la conciencia autoconsciente.
- Probablemente el sistema episódico sea exclusivo de los humanos.

Al finalizar este trabajo se espera realizar un aporte esclarecedor en este debate.

CAPITULO II

El envejecimiento normal y el patológico

EL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y EL PATOLÓGICO

1. Envejecimiento, sistemas y procesos de memoria

A medida que vivimos, la experiencia nos remodela poco a poco. En el cerebro las conexiones se hacen y se rompen. Aprendemos y olvidamos. La ira se trasmuta en perdón, el amor en indiferencia, la resignación en esperanza.

Ian Robertson (2000, p.19).

El envejecimiento y las lesiones cerebrales, focales o difusas, y dentro de ellas las enfermedades neurodegenerativas cerebrales, provocan alteraciones de las capacidades cognitivas que, a menudo, constituyen el eje fundamental de sus manifestaciones clínicas (Kaufer & Cummings, 1997). Un gran número de sujetos adultos de más de 65 años se queja con frecuencia de que su memoria "no es más la de antes". Hacia los 50 o 60 años de edad, muchas personas perciben dificultades en el recuerdo de nueva información o en la evocación de palabras o nombres familiares. A partir de los 70 años estas quejas se tornan mucho más frecuentes y son un habitual motivo de solicitud de atención médica (Golomb, Kluger, Garrard & Ferris, 2001). Numerosos estudios han demostrado que la fragilidad de la memoria en el sujeto de edad avanzada es sectorial, variable según los individuos, y que simples ayudas, que refuercen las etapas deficitarias, pueden normalizar los rendimientos.

La exploración neurocognitiva tiene, pues, un papel fundamental en el diagnóstico clínico, seguimiento y evaluación de la efectividad terapéutica sobre la cognición (Weintraub, 2000). En el caso del envejecimiento el problema central estriba en su diferenciación de los trastornos cognitivos leves y de la demencia (Flicker, Ferris & Reisberg, 1991). El conocimiento sobre el rendimiento de la memoria y la capacidad de aprendizaje en el envejecimiento normal se erige como una pauta importante para la detección del deterioro cognitivo leve (Petersen *et al.*, 1999; Petersen, 2000). El deterioro de la memoria es el síntoma con que fundamentalmente se suele asociar la EA, patología de alta incidencia entre la población anciana, aunque no se altera de forma uniforme, puesto que la memoria tiene múltiples componentes y procesos (Nebes, 1997). El rendimiento de la memoria de las personas mayores ha sido comparado con el de las personas con lesiones en el diencéfalo (Reuter-Lorenz, 2002), aunque los efectos físicos del envejecimiento normal no son tan notorios y las consecuencias funcionales son menores. El estudio de

Visser *et al.* (2002) concluye que la capacidad para detectar pacientes con alta probabilidad de desarrollar la EA entre los que presentan una mínima alteración cognitiva, aumenta cuando los datos de edad y función mnésica se combinan con medidas de atrofia del lóbulo temporal. La bibliografía aporta una imagen muy consistente acerca de la influencia del envejecimiento en la memoria (Craik & Jennings, 1992): las diferencias por edad son mínimas en tareas de memoria procedimental o implícita, muy leves en tareas de memoria semántica e importantes en tareas de memoria episódica. En relación con la memoria de trabajo, existe acuerdo general en que las personas mayores suelen realizar peor estas tareas, y que las diferencias pueden extraerse de una variedad de déficits relacionados con la edad en el rendimiento cognitivo (Craik & Jennings, 1992; Harris, 2005). La memoria de trabajo no cumple una función simple de almacenamiento, sino que realiza una función de tratamiento y manipulación de la información. La interpretación más frecuente acerca de la influencia de la edad es que los adultos mayores disponen de menos recursos para el tratamiento y el almacenamiento temporal de la información (atención selectiva, atención dividida, función ejecutiva, resistencia a la interferencia) (Van der Linden, 1994; Stern & Rakitin, 2004).

En los tests de memoria estandarizados, por ejemplo, no todos los sujetos ancianos muestran un declive significativo, aunque la prevalencia global de declive aumenta con la edad (Golomb *et al.*, 2001). La memoria semántica se mantiene relativamente intacta en el anciano sano (Shacter, Kaszniak & Kihlstrom, 1991). El conocimiento sobre el vocabulario, y la memoria sobre conocimientos generales, medida por tests de inteligencia, apenas varía en las personas mayores (Salthouse, 1991). No obstante, sí que es frecuente que los adultos mayores, en comparación con los jóvenes, muestren más dificultades en encontrar las palabras exactas, en denominación o en tareas de juicio de similitud entre conceptos (Light, 1992), pero parece que tales problemas están más relacionados con alteración en el acceso al léxico que con la memoria semántica en sí misma (Dalla Barba & Rieu, 2001). En los tests de fluencia verbal, en los cuales los sujetos deben producir la mayor cantidad de palabras que comiencen con una letra determinada o que pertenezcan a una categoría dada (frutas) en 60 seg, se observa una declinación de los rendimientos con la edad (Schaie, 1996). Las diferencias radican en si la tarea solicitada implica que el sujeto tenga que iniciar él mismo una respuesta o si la respuesta del sujeto está "guiada" por la

prueba; los sujetos añosos tiene muchas más dificultades en las tareas del primer tipo y no tantas en las segundas.

En cuanto a la exploración de la memoria episódica verbal, se suelen utilizar pruebas en las cuales los sujetos deben aprender una lista de 12 a 20 palabras presentadas sucesivamente. Las diferencias en el rendimiento en este tipo de pruebas de acuerdo con la edad dependen del tipo de prueba utilizada. En el recuerdo libre, donde el sujeto debe decir o escribir el mayor número de palabras inmediatamente después de haberlas leído o escuchado, la diferencia entre las personas jóvenes y las mayores es muy importante. Esta diferencia disminuye en la condición del recuerdo con claves dadas por el examinador. Se observa una mejoría, aún mayor, en la condición de reconocimiento en la cual el sujeto debe reconocer las palabras aprendidas entre un conjunto de palabras distractoras. Es decir, el rendimiento en las pruebas de memoria episódica verbal ligado a la edad varía en función de la exigencia para que el sujeto inicie por sí mismo una búsqueda activa de la información en la memoria. Esto está relacionado con los distintos niveles de procesamiento de la información en la memoria.

Se pueden identificar tres operaciones bien diferenciadas: la codificación, el almacenamiento y la recuperación de la información. Se entiende por codificación la forma en que la información se guarda en la memoria. Supone un conjunto de procesos responsables de la transformación de los estímulos sensoriales en pautas de informaciones significativas y asimilables (De Vega, 1984). Los procesos de almacenamiento se encargan de guardar la información ya codificada, para que el individuo pueda utilizarla después, cuando la necesite (Ballesteros Jiménez, 2001). La recuperación se produce cuando intentamos acceder a la información previamente aprendida y almacenada. Fundamentalmente la alteración de la memoria relacionada con la edad es atribuible a una disminución de la eficiencia en términos de dificultades de autoiniciación de las operaciones óptimas de codificación y recuperación de la información, no hallándose afectado el almacenamiento. La memoria episódica es el sistema de memoria filogenética y ontogenéticamente más reciente y el más afectado por el envejecimiento y por el curso de enfermedades neurodegenerativas (Dalla Barba & Rieu, 2001).

El conocimiento del cambio en el perfil de memoria que acompaña al envejecimiento permite intentar optimizar el rendimiento de los ancianos, si se compensa la

baja eficacia de las operaciones de codificación y recuperación de la información. Esto refleja la plasticidad de la memoria, también en la edad avanzada. El sujeto añoso podrá corregir el déficit dando consignas de codificación: estrategias para organizar el material (p.ej. reagrupar por categoría, por rima, por asociación insólita) o la presentación de un marco organizado en donde situar los nuevos acontecimientos con significado, o durante la recuperación, mediante claves, pistas, recordatorios y la reinstauración del contexto original (Craik, 2002; Mangone, 2005). Como apuntan Golomb *et. al*, 2001, la cuestión acerca de cuánta alteración de memoria es consistente con el envejecimiento normal y cuánta indica la presencia de una enfermedad neurológica no tiene una respuesta fácil.

2. Los procesos de categorización en el envejecimiento

A lo largo de la vida los procesos de categorización van sufriendo cambios. Desde la infancia hasta la vejez, Nelson (1985) describe tres momentos en el desarrollo del proceso de categorización: 1) Categorización en *script* (la representación de acciones organizada de acuerdo con un fin) como la forma primaria de organización del conocimiento en la memoria a largo plazo; 2) Categorización en taxonomías contextualizadas, a partir de los 8-9 años, y por último, 3) Categorías taxonómicas descontextualizadas, en la que un elemento se compara con otro elemento para decidir si forman parte de una categoría.

Las relaciones temáticas agrupan objetos, personas o conceptos por su vinculación en el mismo espacio y/o en el tiempo (Denney, 1975; Lucciariello, Kyrtzis & Nelson, 1992). Algunos de los ejemplos de relaciones temáticas son: espaciales (el techo está arriba de la casa), funcionales (una tiza se usa para escribir en el pizarrón) o temporales (el postre te lo sirven en un restaurante después de la comida). En contraste con las categorías taxonómicas o categoriales que se agrupan por las características o rasgos que tienen en común. Las relaciones temáticas han recibido una menor atención e interés que las taxonómicas en Psicología; éstas últimas son esenciales para la cognición. Ellas guían nuestras apreciaciones de las semejanzas, la organización de nuestro conocimiento conceptual y limitan nuestra comprensión del lenguaje, entre otras funciones cognitivas. La categorización taxonómica requiere separar la categoría del contexto en el que se hallan los distintos elementos.

El envejecimiento suele asociarse con una disminución en la capacidad para percibir y utilizar relaciones taxonómicas con un incremento de las preferencias por las relaciones temáticas. Se han llevado adelante distintos experimentos para poner a prueba esta hipótesis (Annet, 1959; Denney & Lennon, 1972; Lin & Murphy, 2001; Pennequin *et. al.*, 2006) y otros para explicar cuáles son las probables causas de este fenómeno. Algunos sostienen que esta preferencia se debe a un verdadero deterioro en los procesos de categorización, por una declinación en la capacidad para percibir y usar relaciones taxonómicas y por cambios a nivel neuropsicológico relacionados con el aumento de edad (Annet, 1959; Denney & Lennon, 1972), y otros la atribuyen a un cambio que refleja un acceso diferencial a las relaciones taxonómicas y temáticas, también vinculado con la edad. Esta interpretación provee una visión más optimista del envejecimiento.

Los factores que subyacen a la evolución de estas preferencias no están muy claros. Pennequin *et. al.*, (2006) realizaron una serie de estudios para probar que la disminución en el envejecimiento del uso de las relaciones taxonómicas se debe a fallas en la metodología, porque los estímulos utilizados para las diferentes tareas resultan sesgados y favorecen a los adultos jóvenes. Estos autores sostienen que una vez que se controla el nivel de asociación de las palabras, no hay diferencias entre los adultos mayores y los jóvenes.

Los estudios de neuroimágenes revelan que el procesamiento de las relaciones taxonómicas y de las temáticas activa distintas redes corticales en los sujetos sanos. Sass, Sachs, Krach, y Kircher (2009) encontraron que las relaciones temáticas activan las regiones temporales superior y media del lado izquierdo, mientras que las relaciones taxonómicas activan las regiones frontotemporales del lado derecho. Estos autores llegaron a la conclusión de que las relaciones taxonómicas requieren un mayor esfuerzo para su procesamiento que las relaciones temáticas.

Se han observado algunas disociaciones neuropsicológicas entre el procesamiento y el tratamiento taxonómico y el temático. Davidoff y Roberson (2004) informaron un caso de estudio de afasia de Wernicke. En este estudio se trabajaba con una tarea de emparejamiento, en la que se le presentaron a un paciente tres imágenes de objetos, y su tarea consistía en indicar cuáles son las dos que se agrupan mejor juntas. En los diferentes ensayos el paciente se encargó de responder basándose en el color, el tamaño o la función

de los objetos. Por ejemplo, se le daba una imagen de un martillo, un clavo y un tornillo, la respuesta correcta para el ensayo correspondiente al tamaño sería clavo y tornillo, mientras que la respuesta correcta de acuerdo con su función sería el clavo y el martillo. Este paciente tuvo un mal desempeño en los ensayos correspondientes al color (24% de precisión) y al tamaño (52%), lo que indica alteraciones en el juicio de las características básicas de los objetos. Sin embargo, él tuvo una performance tan buena como la de los sujetos controles en los ensayos correspondientes a las relaciones funcionales y temáticas (81%). Por lo tanto, a pesar del deterioro en la categorización taxonómica, la categorización temática de este paciente estaba intacta.

Más recientemente, Peraíta, Díaz y Anlló-Vento (2008) realizaron un trabajo donde se estudió el desempeño de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y sujetos ancianos sin demencia en tareas que requerían la utilización de distintos tipos de relaciones semánticas, con el objetivo de indagar si la alteración en el procesamiento semántico de estos pacientes dependía del tipo de relaciones semánticas, pero también incluyeron el análisis el dominio al que pertenecían los conceptos (seres vivos y no vivos). Para ello, desarrollaron dos tipos de tareas: una de verificación de oraciones y una de analogías semánticas. En la primera se presentaban oraciones verdaderas y falsas en las cuales el sujeto y el predicado podían estar vinculados mediante cuatro tipos de relaciones: parte/todo, perceptual, funcional y taxonómica. En la segunda se mostraban cinco dibujos, dos de los cuales estaban vinculados mediante relaciones taxonómicas, parte/todo o funcionales. De los tres dibujos restantes, al sujeto se le solicitaba que detectase con cuál de los dos dibujos presentados como opciones tenía ese mismo tipo de relación el dibujo blanco. Los resultados obtenidos indican que a todas las personas les resultó más sencillo establecer relaciones parte/todo, seguidas por relaciones funcionales, luego perceptuales y, finalmente, taxonómicas.

Se seguirá desarrollando esta temática en pacientes con EA en el apartado 5.2 de este capítulo.

3. Deterioro cognitivo leve

3.1. Definición, criterios diagnósticos y subtipos

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un concepto heurístico heterogéneo que, cuando menos, ayuda a explorar el campo existente entre el envejecimiento normal y el patológico, es decir, los cambios cognitivos en la última parte de la vida: 65-90 años (Tuokko & Mc Dowell, 2006). El concepto de "deterioro cognitivo leve" nació en un intento por circunscribir una franja limítrofe de "seudonormalidad" correspondiente a una probable EA, pero sin demencia.

Este concepto fue propuesto por el equipo de la Clínica Mayo a finales de los años 90 (Petersen, 1995; Petersen *et. al.*, 1997). Se estudia preferentemente de manera clínica o poblacional. Se refiere a un estado transitorio entre la normalidad y la demencia que parece delimitar un grupo heterogéneo de individuos que se encuentran en una situación de riesgo superior a la observada en la población general para desarrollar una demencia, especialmente EA (Grundman *et. al.*, 2004; Mulet *et.al.*, 2005; Petersen, 2006). Estos individuos presentan un deterioro cognitivo, pero no es suficiente desde lo funcional como para diagnosticar un síndrome demencial. Se ha observado una tasa de conversión anual a demencia de un 12% promedio entre personas que reciben el diagnóstico de DCL, que es superior a la tasa observada en la población general que es del 1-2% anual entre las personas mayores de 65 años (Petersen *et. al.*, 1999).

El primer síntoma de la EA es por lo general la aparición de dificultades de memoria, las cuales son cuantitativamente diferentes y cualitativamente más extendidas que las que se presentan en el envejecimiento normal. Existe una etapa preclínica prolongada y los cambios cognitivos comienzan de manera insidiosa y no son fácilmente separables de aquellos ligados al envejecimiento normal o a una depresión (Allegri *et. al.*, 2005). Esta superposición evolutiva entre la normalidad y la demencia en aquellos sujetos con EA ha motivado desde hace más de 40 años intentos de delimitar esta situación. Así, se describe que entre ellos hay una continuidad clínica y surge la importancia de estudiar a esos pacientes que se encuentran a mitad de camino entre la normalidad y la EA. No se trata de una continuidad biológica entre el envejecimiento y la EA, sino de una continuidad clínica y cognitiva.

Un diagnóstico preciso del DCL es bastante difícil, ya que no existen criterios diagnósticos bien especificados. A pesar de que en los últimos años se han desarrollado distintos consensos diagnósticos en relación con esta entidad (Bidzan *et. al.*, 2007; Consenso Diagnóstico NHL, 2010), los parámetros que caracterizan esta enfermedad no están claramente definidos.

Los criterios diagnósticos de DCL propuestos por Petersen *et al.* (1997) incluyen: a) alteración subjetiva de la memoria, corroborada por un informador confiable; b) alteración de la memoria objetivada mediante tests en relación con datos normativos para personas de la misma edad y nivel de escolaridad; c) función cognitiva global normal; d) realización normal de las actividades de la vida diaria; e) ausencia de demencia. Resumiendo, el diagnóstico de DCL básicamente implica la presencia de alteraciones de la memoria superiores a aquellas esperables para la edad y nivel de escolaridad del sujeto, quien se desenvuelve adecuadamente en su quehacer diario, por lo que no puede aplicarse el diagnóstico de EA posible u otro tipo de demencia.

Se han diferenciado distintos subtipos de DCL con distintos síntomas predominantes y con evoluciones probables para cada uno de ellos. Se describieron los siguientes subtipos (ver tabla 1): el primero sería el subtipo amnésico (DCL-A), que implica la presencia de quejas subjetivas de alteración de la memoria, objetivadas mediante pruebas estandarizadas tomando como referencia datos normativos para la misma edad y nivel de escolaridad del sujeto. La persona suele obtener buenos resultados en los tests de funcionamiento cognitivo general (p.ej.: MMSE), no se observan otras alteraciones cognitivas y se mantienen bien preservadas sus actividades de la vida diaria. Según Petersen (2003) el DCL-A sería el tipo más frecuente y tendría una etiología degenerativa, siendo una etapa prodrómica de la EA. Por esto último, en este trabajo sólo se evaluaron pacientes con diagnóstico de DCL-A. El segundo tipo sería el DCL múltiples dominios (DCL-D), que requiere la presencia de diversas disfunciones cognitivas, no necesariamente de la memoria, en el lenguaje, las funciones ejecutivas, alteraciones visoespaciales o visoconstructivas en relación con los datos normativos, pero con un grado de alteración leve que no permita un diagnóstico de demencia. También estos pacientes mantienen una independencia en sus actividades de la vida diaria y obtienen resultados normales en las

pruebas de funcionamiento general. Este tipo de DCL, según Petersen (2003), puede progresar hacia EA, pero también se relaciona con otras etiologías, como la demencia vascular, así como se puede encontrar en el extremo del envejecimiento no patológico. Finalmente, el último sería el DCL focal o único dominio no amnésico (DCL-F), que implica alguna alteración leve de alguna función cognitiva que no sea la memoria, como una alteración específica del lenguaje que pudiera evolucionar hacia una afasia progresiva primaria o de las funciones ejecutivas que podría llevar a una demencia frontotemporal.

Tabla 1. Subtipos de DCL (Mulet *et. al.*, 2005)

	Síntomas cognitivos	Evolución
DCL amnésico	Alteración leve de la memoria	EA
DCL múltiples dominios	Alteración leve de distintos dominios	EA, Envejecimiento
DCL único dominio no amnésico	Alteración leve de una función diferente de la memoria	Demencia Frontotemporal Demencia con cuerpos de Lewy Demencia vascular Afasia progresiva primaria Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Alzheimer

Todavía no hay muchos estudios que confirmen esta distribución de tipos de DCL, y hay muy escasos trabajos publicados en nuestro idioma. En general, en el ámbito clínico, se suelen utilizar estos subtipos para clasificar a los pacientes diagnosticados con DCL. En esta tesis se trabaja con un grupo de pacientes diagnosticados con DCL-A, que concurren para su atención a un servicio especializado de un hospital de la ciudad de Mar del Plata, ya que son los que se considera que tienen mayor probabilidad de desarrollar una EA y se encontrarían en una etapa prodrómica de dicha enfermedad.

3.2 Deterioro de la memoria en el DCL

Se han realizado recientemente investigaciones que comparan el rendimiento cognitivo de pacientes con DCL y sujetos sanos. Las diferencias más importantes se manifiestan en pruebas de memoria episódica verbal y visual (inmediata y diferida), donde los pacientes con DCL presentan una alteración pronunciada y consistente. (Rami et al, 2007; Traykov et al., 2007). También se han observado dificultades en otros dominios cognitivos: disminución de la capacidad de inhibición de respuesta, pobre flexibilidad mental, dificultad para la codificación de símbolos (Tabert et al., 2006) y pobre rendimiento

en la función visoperceptiva, función motora compleja y velocidad de procesamiento de la información (Bush, Allen, Kaut & Ogrock, 2007; Economou, Papageorgiou, Karageorgiou & Vassilopoulos, 2007). Un interesante estudio de Boeve et al. (2003) sobre una muestra de 160 sujetos nonagenarios demuestra que, incluso en edades tan avanzadas, se puede observar todo el continuo cognitivo desde la normalidad a DCL y a demencia. Estos autores encontraron que los pacientes con DCL son más similares a los sujetos normales que a los pacientes con demencia en los resultados de valoración funcional y de cribado y medidas cognitivas globales. Sin embargo, sus puntuaciones en memoria (medida con diferentes pruebas) son intermedias entre los otros dos grupos; si acaso, más similares a las de los pacientes con demencia. En otro estudio realizado por Mulet et al. (2005), donde evalúan pacientes con distintos tipos de DCL y un grupo control sano mediante una amplia batería neuropsicológica y realizan un seguimiento a los dos años de la primera evaluación, concluyen que todos los pacientes con DCL obtuvieron un rendimiento inferior al del grupo control. Comparando los distintos subtipos de DCL, hallaron un peor rendimiento en la memoria episódica (evaluada con el *Rey Auditory Verbal Learning Test*, RAVLT), tanto en el aprendizaje de la lista como en el recuerdo diferido, de los pacientes que evolucionaron hacia una EA, luego del seguimiento de los dos años y no en los que se mantuvieron estables.

El hallazgo de que la alteración de la memoria episódica es acusada y extensa en fases preclínicas de la EA es consistente, tanto en pruebas histopatológicas (como morfológicas con la idea de que algunos de los cambios cerebrales más tempranos en esta enfermedad se producen en el hipocampo y estructuras relacionadas. Diversos estudios (Guillozet, Weintraub, Mash & Mesulam, 2003; Bennett *et al.*, 2006; Markesbery *et al.*, 2006) sostienen que la pérdida de memoria asociada a la edad y la relacionada con el DCL es consistente con la acumulación de ovillos neurofibrilares en regiones como el córtex entorhinal, la circunvolución fusiforme y el polo temporal, lo que refuerza la creencia de que existe un continuum neuropatológico entre el envejecimiento, el DCL y la EA. Esta alteración de la memoria episódica se observa en diferentes condiciones de evocación: libre (Grober, Lipton, Hall & Crystal, 2000), recuerdo facilitado (Bäckman & Small, 1998), y reconocimiento (Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist & Bäckman, 1997). Según distintas investigaciones, en fases preclínicas de la EA es la evocación inmediata la que estaba

especialmente alterada, o bien la evocación diferida (Petersen *et al.*, 1999). Además, se ha considerado que la incapacidad de beneficiarse de las pistas semánticas durante el aprendizaje o la evocación se relaciona con una alta probabilidad de desarrollar EA entre sujetos con DCL (Tierney *et al.*, 1996; Petersen *et al.*, 2000). Algunos estudios, como el de Pillon, Deweer, Agid & Dubois (1993) han demostrado que los pacientes con EA obtienen escaso beneficio de las claves de recuperación semántica, en comparación con pacientes que padecen otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, para quienes tales claves son realmente eficaces.

Un dato que se recoge de las numerosas investigaciones sobre evaluación de la memoria en el envejecimiento es que mientras que la alteración del recuerdo libre es un indicador bastante inespecífico, la alteración en el recuerdo facilitado parece mostrarse como un “marcador” más específico de la presencia de EA preclínica. Para algunos investigadores, una menor sensibilidad a la codificación semántica constituye incluso una de las características del déficit mnésico de la EA (Tounsi *et al.*, 1999).

4. Enfermedad de Alzheimer

4.1. Definición y aspectos generales

Es el tipo más frecuente de demencia, y uno de los problemas sanitarios, sociales y culturales más importantes de la actualidad debido al envejecimiento poblacional, ya que el principal factor de riesgo es la edad. La demencia es un síndrome adquirido, causado por una disfunción cerebral, caracterizado por un deterioro de la cognición y/o una alteración del comportamiento (Mendez & Cummins, 2003)

La EA fue denominada así después de que un neuropsiquiatra alemán, profesor Aloys Alzheimer (1864-1915), fuera el primero en descubrir los síntomas de una dificultad avanzada en la memoria y las funciones del lenguaje y la desorientación de su paciente Augusta D, de 51 años de edad (Alzheimer, 1907; Maurer, Volk & Gerbaldo, 1997), y por sugerencia de Emil Kraepelin (Kraepelin, 1910, citado en Maurer *et al.*, 1997) se conoció como enfermedad de Alzheimer. Los síntomas progresaron hacia demencia grave y esto causó la muerte de la paciente unos pocos años después de su aparición. En la autopsia se observaron algunos cambios en su cerebro, atrofia cerebral, placas, ovillos neurofibrilares y

cambios arterioscleróticos, que más tarde se consideraron como los hallazgos neuropatológicos característicos de la enfermedad.

La prevalencia de la EA (el número de casos en un momento y en un lugar determinados) aumenta exponencialmente con la edad en la población mayor de 60 años cada década, alcanzando un máximo de 25-35% en los mayores de 85 años, ya que el factor de riesgo más importante para una demencia es la edad (Mangone, 2008). En 1981 Wells pronosticaba que se transformaría en una epidemia a nivel mundial. En 1990, el 18% de la población de los países desarrollados tenía más de 60 años. De acuerdo con las proyecciones del Banco Mundial, para el año 2030 esta cifra habrá alcanzado el 30%. Esto no ocurre sólo en los países desarrollados; en la mayoría del resto de los países, el número de mayores de 60 años tenderá a duplicarse en el plazo de 30/40 años. En la Argentina la población general, entre 1950 y el año 2000, creció un 116%. De acuerdo con un análisis estratificado, la población de menos de 15 años aumentó sólo un 96%, mientras que la de más de 65 años lo hizo en un 398%. Los mayores de 80 años se incrementaron un 682% en el mismo período (Arizaga, 2005). Se estima que en nuestro país, la población mayor de 60 años en el año 2025 será el 16% del total. Una de las consecuencias del envejecimiento poblacional es el incremento de las demencias.

El diagnóstico epidemiológico de las demencias de la población en general es complicado, pero permite establecer el espectro de este problema. Algunos factores dificultan la determinación precisa de la prevalencia de estos trastornos, como por ejemplo la frecuente asociación de la EA con enfermedad cerebrovascular o la confiabilidad de los métodos clínicos, ya que el diagnóstico de la EA debe ser confirmado por estudios anatomopatológicos *post-mortem*. No obstante existen numerosos estudios epidemiológicos sobre la incidencia y la prevalencia de la EA en el mundo (ver Pagés Larraya, Grasso & Marí, 2004).

Afecta progresivamente múltiples funciones cognitivas, como las funciones ejecutivas, las competencias lingüísticas, las praxias, la percepción visoespacial, pero el deterioro más marcado es el de la memoria. Su comienzo es insidioso y lentamente progresivo, y se inicia habitualmente con fallas de la memoria y termina con un paciente totalmente dependiente. Además de afectar la esfera cognitiva también se observan cambios

en la personalidad, el comportamiento, en sus actividades laborales y sociales. Su supervivencia es de un promedio de 10,3 años con un rango que va desde unos pocos meses hasta los 21 años, dependiendo del cuadro particular. Se suele diagnosticar, más frecuentemente entre los 65-80 años de edad.

4.2. Criterios diagnósticos

Como ya se ha mencionado, es difícil llegar a un diagnóstico certero de un paciente en quien sospechamos la demencia (Slachevsky & Oyarzo, 2008). Los criterios actuales más reconocidos y ampliamente utilizados, en la práctica clínica, con una confiabilidad estimada entre un 85-90% (Cummings, Vinters, Cole & Khachaturian, 1998) para el diagnóstico clínico de la EA son los del DSM-IV y DSM IV-R (American Psychiatric Association (APA), 1994) y los NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman, Folstein, *et al.*, 1984), (ver anexos 1 y 2), aunque su especificidad es baja (promedio entre estudios del 70%) para la EA probable basadas en estudios de clase I-II con confirmación *post-mortem*. Según estos criterios, el diagnóstico clínico de la EA se basa en comprobar la existencia de una demencia lentamente progresiva y excluir otras causas de trastorno cognitivo demostrables mediante pruebas complementarias. Sin embargo, el diagnóstico diferencial entre la EA y otras demencias degenerativas es difícil utilizando solo estos criterios. De todos modos, recientemente se ha progresado mucho en el conocimiento de las diferentes demencias degenerativas, definiéndose sus rasgos clínicos peculiares y estableciéndose criterios para el diagnóstico clínico de muchas de ellas (p.ej., degeneración frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy o parálisis supranuclear progresiva).

El diagnóstico clínico de la EA será tanto más fiable cuantos más datos positivos se hayan obtenido mediante la historia clínica y la evaluación neuropsicológica, más marcadores biológicos se conozcan (genéticos, biológicos y de neuroimagen) y más datos negativos se puedan excluir, tanto de otras demencias total o parcialmente reversibles como de otras demencias degenerativas no Alzheimer. La evaluación neuropsicológica cumple un rol fundamental, ya que los criterios internacionales indican que la presencia de deterioro cognitivo debe documentarse por medio de una evaluación breve del estado mental y ser confirmada por una evaluación neuropsicológica abarcativa (Ollari, Nitrini & Fornazzari, 2005). Reisberg propuso en el 2006, nuevas modificaciones que deberían incluirse en el

DSM-V (actualmente se está realizando una revisión previa de los criterios y consultando especialistas en los distintos síndromes y trastornos incluidos y de acuerdo con la APA el manual estará terminado en el 2013), tanto en lo que respecta a los criterios diagnósticos de demencia como a los de EA. Respecto a la EA, destaca que no debe ser considerada más como un diagnóstico de inclusión, ya que no hay base científica sostenible para la dicotomía senil-presenil con la línea divisoria de los 65 años y que, en futuros manuales diagnósticos de demencias, se debería incorporar, explícitamente, información acerca de las manifestaciones clínicas y el curso de la EA y de otras demencias.

Independientemente de los criterios diagnósticos por los que se opte, es evidente que las enfermedades neurodegenerativas y, especialmente, la EA, aunque no sean una consecuencia de la edad, tienen una clara correlación con el envejecimiento, situación cada vez más frecuente en la población de los países desarrollados y en vías de desarrollo. Se han llevado a cabo estudios de investigación para poder incluir nuevos elementos de diagnóstico a fin de detectar más tempranamente esta patología. El *International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD*, en el año 2007 propuso nuevos criterios diagnósticos y para la investigación, basándose en evidencia clínica y biológica (confirmación patológica en vivo), en el año 2010 incluyó una nueva nomenclatura que sirve para la investigación tanto como para la aplicación clínica (ver Allegri *et. al*, 2011). Basándose en estos criterios, el Grupo de Trabajo de la Neurología de la Conducta y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina en el año 2011, incluyó el estadio asintomático del paciente en riesgo y estadio presintomático, para un diagnóstico más temprano de la EA. En este mismo sentido el *World Alzheimer Report 2011 (Alzheimer's Disease International, 2011)* sostiene que es posible diagnosticar la EA mucho antes de lo que se la diagnostica actualmente, lo cual sería muy beneficioso para las personas que la padecen, así como también para sus familias y para los servicios de atención de la salud. Los servicios de salud deben ser re-diseñados de manera que la demencia se diagnostique a tiempo y bien, para que los pacientes y sus cuidadores y familiares puedan recibir la atención, apoyo y tratamiento adecuados, que les permita vivir lo mejor posible con demencia.

En general, en la actualidad, el diagnóstico y el contacto a menudo se producen al final de la enfermedad y/o en crisis cuando las oportunidades para la prevención de daños y la maximización de la calidad de vida han pasado. La indicación clínica para un diagnóstico más temprano es que, al menos hipotéticamente, existe un período crítico para que algunas intervenciones puedan ser más efectivas, como algunos medicamentos que se están desarrollando, para lo cual es fundamental tener marcadores biológicos predictivos confiables para realizar estas intervenciones en el momento indicado. En la Argentina el grupo de investigación en enfermedades cognitivas del CEMIC que coordina el Dr. Fernando Taragano desarrolla actualmente un programa para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer que mediante la realización de estudios con marcadores biológicos, identifican la EA precozmente con un alto nivel de precisión, entre ocho a diez años antes de que se declare abiertamente la demencia, cuando todavía la persona presenta un DCL. Los especialistas del CEMIC emplean una tecnología que combina la tomografía por emisión de positrones (PET, según sus siglas en inglés) con un nuevo marcador radiactivo que demostró tener alta afinidad específica por las placas amiloides, el AV45, que incluye una molécula combinada con flúor 18 y es elaborado en el país por Laboratorios Bacon, una pyme surgida hace más de 30 años de la Comisión Nacional de Energía Atómica. Esta evaluación también incluye otras pruebas, como la resonancia magnética y la punción lumbar del líquido cefalorraquídeo para detectar déficits metabólicos beta amiloides. Según los especialistas, un 70% de las personas con síntomas cognitivos y placas amiloides desarrollarán la enfermedad. Y aunque por ahora no se cuenta con una cura ni con medicamentos que modifiquen sustancialmente su evolución, la intervención temprana ofrece ventajas nada desdeñables (para más información consultar www.cemic.org.ar/investigación).

Los mayores esfuerzos en la actualidad están orientados a poder establecer el diagnóstico de la enfermedad lo más precozmente posible, para poder comenzar con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en los primeros momentos del padecimiento y así poder mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias hasta llegar a encontrar en el futuro un cura o formas de predecir y poder prevenir la enfermedad.

4.3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Actualmente, como ya se dijo, el diagnóstico de la EA es clínico (neurológico, psiquiátrico y neuropsicológico) y se basa en una serie de elementos. Comprende seis pasos (según la guía del Grupo de Trabajo de Neurología de la Conducta y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina, 2011):

- Entrevista al paciente.
- Entrevista a un informante confiable.
- Examen físico.
- Evaluación neurocognitiva.
- Exámenes complementarios de laboratorio.
- Estudios de neuroimágenes.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el análisis anátomo-patológico *post mortem* (Alberca & López-Pousa, 2002; Weiner & Lipton, 2005). La EA es una entidad clínico-patológica definida por la asociación de una demencia lentamente progresiva y unos hallazgos histológicos consistentes en placas neuríticas y lesiones neurofibrilares corticales, en una cantidad que excede a la que podría encontrarse en una persona sana de la misma edad.

Alzheimer (1907, véase también Maurer *et al.* 1997) observó que había problemas en Augusta D en muchas áreas cognitivas y de la comunicación, como en la función de la memoria, praxias, la producción del habla y la comprensión, conversación, lectura y escritura. Mientras que su articulación parecía ser normal, tendía a olvidar el material presentado recientemente con facilidad, producía algunas sustituciones semánticas de las palabras, utilizaba frases incompletas y declaraciones fuera de contexto. Después de estas primeras observaciones se ha descubierto que la heterogeneidad clínica es una de las características de la EA, existiendo una variabilidad importante con respecto a la edad de inicio de la sintomatología: se suele diferenciar entre EA presenil (aparición de síntomas clínicos antes de los sesenta y cinco años), que se asocia a una evolución más rápida y con una alteración ejecutiva y atencional más marcada, y EA senil (inicio más allá de los

sesenta y cinco años). Otra fuente de variabilidad entre los pacientes se observa con respecto a las diferentes formas de presentación, evolución y semiología que presentan. A pesar de que la heterogeneidad de las manifestaciones conductuales y la lenta progresión de la enfermedad en ocasiones complican su identificación clínica precoz, los resultados de los tests neuropsicológicos y los perfiles tienden a mostrar características comunes (Weiner & Lipton, 2005).

Los principales síntomas de la EA se centran en alteraciones en tres esferas: cognitivas, funcional o de las actividades de la vida diaria (AVD) y psicológicas o del comportamiento. Estas manifestaciones se presentan de forma variable, dependiendo de la fase evolutiva y de múltiples factores como el nivel educativo, el sexo, la profesión, los intereses personales, la personalidad previa, etc. (Peña-Casanova, 1999).

Alteraciones cognitivas

Aunque la EA parece afectar lenta y progresivamente una amplia gama de funciones cognitivas, en los casos más típicos de la de EA el signo más destacado es la afectación de la *memoria episódica*. Entre los signos más precoces están los fallos de memoria, como olvidar las llaves de su casa, pero los déficits de memoria se producen cada vez más con más frecuencia y mayor gravedad (Peña-Casanova, 1999). La alteración amnésica observada en la EA se caracteriza por déficit de almacenamiento de la información, con dificultad para recordar la información reciente. No se observa mejora en tareas de reconocimiento o elección múltiple. La memoria reciente está más deteriorada que la remota, aunque esta última se va afectando a medida que avanza la enfermedad (Cummings, 2000). La presencia de falsos positivos y de olvido rápido son también características del patrón de alteración mnésica típico de la EA, según la revisión realizada por Lezak, Howieson y Loring (2004) y Zakzanis, Leach y Kaplan (1999). Otros aspectos de la memoria, como la memoria procedimental y la memoria remota, permanecerían preservados durante las primeras fases de la enfermedad. En las etapas más avanzadas, puede observarse una amnesia más global que abarca todos los tipos de memoria. Se presentará un análisis más detallado del deterioro de la memoria episódica y semántica en el punto 5 de este capítulo.

Los trastornos del lenguaje y la comunicación, aunque leves, suelen ser frecuentes en el inicio de la enfermedad. Así, algunos de los rasgos significativos son la menor calidad, cantidad y mayor vacío de contenido del discurso espontáneo de los pacientes (Lezak *et. al.*, 2004). Otros síntomas destacados son las anomias (como pausas durante la conversación por no encontrar la palabra) y, la disminución de la fluencia verbal (como la baja capacidad para evocar palabras de la misma categoría) (Pasquier, 1999). Estos dos últimos se podrían relacionar, como indica Zakzanis *et. al.*, (1999), con la alteración en el procesamiento semántico de los conceptos, presente en los pacientes con EA.

También puede observarse deterioro de las *funciones visoespaciales* en las primeras etapas de la enfermedad. Los síntomas que se observan son la disminución de la capacidad de discriminación visual compleja, alteraciones visoconstructivas y de desorientación espacial (Pasquier, 1999). Los pacientes con EA pueden tener dificultades en pruebas que evalúan praxias ideomotoras, como realizar gestos o imitar posturas, aun cuando los errores más frecuentes suelen darse en el uso de objetos o en la relación entre el objeto y la acción que lo representa (apraxia ideatoria) (Lezak *et. al.*, 2004). El déficit de las praxias constructivas en la EA se caracteriza por una dificultad que va desde una leve disminución para copiar figuras complejas, como la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, hasta la incapacidad de copiar elementos simples como un círculo o un cuadrado (apraxia constructiva) (Cummings & Mega, 2003).

Además, los pacientes presentan una alteración progresiva en las *funciones ejecutivas*, como la interpretación de conceptos abstractos, realización de tareas complejas, planificación de actividades, interpretación y ejecución de la conducta según las normas, ausencia de flexibilidad cognitiva (Zakzanis *et al.*, 1999). Esto puede verse en la dificultad que tienen estos pacientes cuando alguna situación interfiere con la tarea que están llevando a cabo o en sus dificultades de concentración.

Los pacientes a menudo no tienen conciencia de su enfermedad y tienden a minimizar o negar sus problemas (anosognosia) (Peña-Casanova, 1999), lo cual tiene profundas implicancias en la seguridad del paciente y de terceros. Se asocia con una pérdida del *insight* (Lezak *et. al.*, 2004).

Alteración funcional o de las AVD

En todos los tipos de demencia el deterioro de las AVD es la manifestación externa del deterioro global, si bien no está presente necesariamente en todos los pacientes. Específicamente en la EA, sigue un curso predecible, observándose además una correlación significativa entre la alteración funcional y la cognitiva. Una serie de estudios han confirmado un desarrollo homogéneo, mostrando una secuencia de alteración similar en todos los pacientes (Lovestone, 1999). Se ven alteradas las actividades instrumentales de la vida diaria, como la compra de alimentos o la gestión de las finanzas. En las fases más avanzadas de la enfermedad, llegan a verse alteradas actividades de autocuidado básico como alimentarse, vestirse y asearse. Aparece la incontinencia urinaria y fecal y se pierde la capacidad para deambular (Reisberg *et al.*, 1986, 1988).

Alteraciones psicológicas y del comportamiento

Los síntomas psiquiátricos son frecuentes en la EA y tienden a aumentar conforme progresa la enfermedad. Las alteraciones cognitivas y funcionales se acompañan de una serie de trastornos neuropsiquiátricos como apatía, disforia, depresión, ansiedad, alteraciones del sueño y la presencia de síntomas psicóticos como alucinaciones y/o delirios. También se pueden presentar explosiones verbales, agresiones físicas y agitación psicomotriz. Estos trastornos tienen un gran impacto en el entorno del paciente ya que son los que más dificultan su cuidado (Cummings & Mega, 2003).

Los signos neurológicos que más suelen caracterizar la EA y que son los más frecuentemente observados en la edad avanzada son, la liberación de signos frontales, los trastornos olfatorios y de la marcha, el temblor, los signos extrapiramidales y las convulsiones.

4.4. Etiología y evolución

Dado que su etiología es desconocida, es primordial conocer su fisiopatología para poder programar estrategias terapéuticas. La mayoría de los casos son esporádicos, pero un 10 a 15% son genéticos con herencia autosómica dominante. En las familias que tienen antecedentes de un miembro con EA existe una frecuencia mayor de la enfermedad. Gracias a las investigaciones actuales se han descubierto tres genes de susceptibilidad a la EA, codificados por la proteína precursora de β - amiloide (β -APP), la preselinila 1 y 2. La

edad es un factor que influye en la clínica, ya que la EA de comienzo precoz se asocia a un deterioro más rápido, mayor frecuencia de formas familiares y mayor pérdida neuronal en núcleos subcorticales. Se presentan múltiples alteraciones neuroquímicas. Disfunción colinérgica (atrofia de las células del núcleo basal de Meynert hipocolinérgico) se relaciona con el síndrome de desconexión subcortical, exteriorizándose por un severo cuadro hipomnésico. También hay disminución de la producción de dopamina y de serotonina que puede relacionarse con el trastorno conductual de los pacientes.

La patología neurofibrilar de la EA suele empezar en las áreas temporales mediales y progresar hacia el aloocórtex y el neocórtex. Clínicamente, la forma más frecuente de inicio de la enfermedad es con déficit de memoria que, gradualmente, progresa a una alteración cognitiva global acompañada, además, por una variedad de conductas anormales. El estudio de la historia natural de la EA se relaciona con factores que aceleran o ralentizan el progreso del síndrome cognitivo. En este sentido, la investigación al respecto se centra en cuatro desenlaces que todos los pacientes con EA suelen alcanzar a lo largo del curso de la enfermedad: alteración cognitiva grave, alteración funcional grave, institucionalización y fallecimiento (López & Becker, 2004).

Debido a que, actualmente, no existe ningún marcador biológico, estudio de neuroimagen ni análisis de sangre que pueda determinar de forma fiable la tasa de deterioro de cada paciente (Neugroschl & Davis, 2002; Van der Cammen *et al.*, 2004), al margen de los avances que se están realizando en este aspecto (revisar el apartado 4.2 anterior), el curso de la enfermedad se debe determinar mediante la evaluación clínica. Con tal objetivo se han desarrollado instrumentos de gradación, para servir de apoyo a la evaluación longitudinal. En este sentido, son de gran relevancia las aportaciones de Reisberg y colegas, quienes desarrollaron formas de descripción específicas de la EA, alegando que, tradicionalmente, había sido una enfermedad cuyo proceso no había sido plenamente detallado y cuyo diagnóstico se realizaba principalmente por exclusión y no por referencia a sus rasgos característicos (Reisberg, 1983). En el apartado siguiente se detallarán dos instrumentos para evaluar el deterioro cognitivo global y la evolución de los síntomas principales de la enfermedad: GDS (*Global Deterioration Scale*) (Reisberg *et. al.*, 1982) y CDR (*Clinical Dementia Rating*, Hughes *et. al.*, 1982); otro que se utiliza como

instrumento de cribaje: el Test MMSE (*Mini Mental State Examination*, de Folstein, Folstein & Mc. Hugh, 1975; adaptación y normas de Allegri, 1999 y Butman *et.al*, 2001) y una escala para la evaluación del deterioro funcional del paciente, FAST (*Functional Assesment Staging Test*, Reisberg, 1988).

En un caso típico, el inicio de la EA es lento y su progresión continua. Algunos pacientes con EA incipiente son conscientes de su pérdida de capacidades, pero, a medida que evolucionan, la mayoría no reconoce tener problemas de memoria. Frecuentemente, en sus fases más incipientes, el trastorno pasa inadvertido y es tras una crisis repentina (p. ej., perderse, descubrimiento por parte de parientes o vecinos de desorganización doméstica, confusión aguda) cuando se plantea el problema. Una entrevista detallada al paciente y a la familia suele revelar que la alteración cognitiva y funcional existe desde mucho antes (a veces, años) de la crisis (Desai & Grossberg, 2005). Las primeras lesiones típicas en la EA, las placas seniles y la degeneración neurofibrilar pueden aparecer 20-30 años antes de los primeros síntomas. De ahí la importancia de poder diagnosticar la enfermedad en una etapa preclínica, y actuar con drogas adecuadas y con tratamientos no farmacológicos.

En la **fase preclínica** de la EA, cuando no está confirmado aún el diagnóstico clínico, se puede observar un deterioro muy leve de la atención, de la memoria episódica, las abstracciones verbales y la construcción visoespecial; se pueden cumplir los criterios para el diagnóstico de DCL.

En los **estadios tempranos de la enfermedad**, ya con un diagnóstico establecido, los pacientes presentan un deterioro cognitivo más evidente y ya la persona puede ser consciente de su falta de memoria y de la dificultad en el aprendizaje. En esta etapa el síntoma más importante es la disfunción de la memoria. Por encima de todo, la memoria episódica es la que más se deteriora y sus dificultades estén en el almacenamiento de nueva información, de recordar hechos recientes y experiencias, y sus procesos de codificación y de recuperación también son limitados (Masur, Sliwinski, Lipton, Blau & Cristal, 1994). Los resultados en distintas pruebas que evalúan la memoria, como recordar una historia, el aprendizaje de pares y serie de palabras, la recuperación de palabras y la fluidez de palabras (Kempler, 1995), están por debajo de lo esperado para las personas de su edad. La planificación y ejecución de acciones nuevas y complejas puede verse afectada, causando

una lentitud e incertidumbre en el trabajo y aficiones. Las funciones sensoriales, en particular la discriminación auditiva, la función olfativa y la estimulación táctil pueden verse afectadas. La atención (centrar y mantenerla), la velocidad psicomotora y las funciones ejecutivas (planificación, flexibilidad y control) parecen verse afectadas desde temprano. Los estudios también han encontrado que en la etapa leve de la EA, la conversación se conserva, pero algunos pacientes pueden tener dificultad con su inicio, narración de cuentos, la iniciación y el mantenimiento de un tema. También pueden presentar una dificultad para recuperar palabras (Opler & Albert 1981; Ripich & Zioli 1998), uso excesivo de pronombres, circunloquios y parafasias semánticas (Bucks *et al.*, 2000; Croot *et al.*, 2000). La comprensión del lenguaje abstracto, como el humor, las analogías, el sarcasmo, y metáforas, o las estructuras gramaticales complejas pueden ser difíciles (Emery & Breslau, 1987; Grossman *et al.*, 1997). En esta etapa de la enfermedad, las capacidades funcionales y las funciones sociales por lo general se ven restringidas, pero el paciente se las arregla para vivir en forma independiente.

En la **fase moderada** de la EA, la memoria a corto plazo es muy mala y los pacientes tienden a perder las cosas y en repetidas ocasiones hacer las mismas preguntas (Erkinjuntti, Rinne & Soininen, 2001). Las ayudas externas de la memoria ya no facilitan las actividades funcionales diarias. Tienen severas dificultades en la producción y comprensión del lenguaje oral y escrito. Los problemas para recuperación de palabras se agravan, el vocabulario disminuye, y los circunloquios y parafasias semánticas que sustituyen las palabras con contenido, aumentan; tienen dificultades para comprender el significado de las palabras comunes (Bayles & Tomoeda, 1983; Nicholas *et al.*, 1985). La orientación en tiempo y espacio es muy pobre. La agnosia, la apraxia y el deterioro de las funciones ejecutivas se hacen evidentes, y ya son incapaces de realizar las actividades de la vida diaria en forma independiente. El aumento de la severidad del daño neuronal es seguido por un aumento en las deficiencias cognitivas en varias funciones. Los pacientes necesitan ayuda y orientación en todas las funciones básicas en su vida cotidiana. Son propensos a desarrollar otras enfermedades e infecciones.

Se desarrollará en el próximo punto 5, más detalladamente, el deterioro de la memoria episódica y semántica, en la EA, ya que es parte del objeto de esta tesis.

Los síntomas de la EA no son claramente distinguibles de los de otras enfermedades, sobre todo al comienzo, como una depresión u otra enfermedad neurodegenerativa, y en su evolución el deterioro de las distintas funciones no se lleva a cabo de manera homogénea. Es fundamental contar con instrumentos diagnósticos específicos y sensibles para poder establecer un diagnóstico diferencial y un estudio de la evolución de la enfermedad más preciso.

4.5. Evaluación neuropsicológica. Escalas de *screening* (detección) y de severidad

Dada la importancia que tiene la evaluación neuropsicológica para el diagnóstico de la EA, señalada por los criterios diagnósticos establecidos por especialistas, y para la planificación de un tratamiento adecuado de rehabilitación, es fundamental una evaluación exhaustiva y que esté ajustada a las características del paciente (Academia Americana de Neurología, 1996).

La evaluación neuropsicológica aplica los métodos de la psicología cognitiva clínica y experimental al análisis de los trastornos de las funciones cerebrales producidos por lesión o enfermedad cerebral, o por el desarrollo anormal del cerebro. Estas técnicas constituyen un refinamiento y complemento de ciertos aspectos del examen neurológico (orientación, memoria y lenguaje). En enfermedades como la EA, la evaluación neuropsicológica es un proceso arduo y complejo, debido a los múltiples trastornos que presentan estos pacientes y a que no se puede establecer un diagnóstico concluyente hasta el examen neuropatológico *post mortem*.

Un *screening* cognitivo es una evaluación breve, que permite obtener un panorama general de las funciones cognitivas del paciente en un periodo corto de tiempo. En la práctica diaria eso es de gran utilidad. Existen diversos *screenings* cognitivos que se han propuesto para las diferentes enfermedades con síntomas cognitivos (Roca & Manes, 2008). Estas evaluaciones breves no sustituyen a un examen neuropsicológico amplio, pero dan una estimación del deterioro cognitivo y la gravedad de la demencia, y pueden ser utilizadas para seguir la progresión de la enfermedad (Alhainen & Rosenvall, 2001; Hänninen & Pulliainen 2001). Estas pruebas suelen incluir la Escala de Deterioro Global (GDS; Reisberg *et. al*, 1982), *Clinical Dementia Rating* (CDR; Hughes *et. al*, 1982), y el

Mini Mental State (MMSE; Folstein *et. al.*, 1975; normas para Buenos Aires de Butman *et. al.*, 2001).

Mientras que la escala CDR se elaboró para graduar el progreso de las demencias, en general, la GDS fue específicamente elaborada para plasmar la evolución más habitual del curso natural de la enfermedad de Alzheimer. Esta escala se complementa con la FAST (*Functional Assessment Staging*, Reisberg, 1988), especialmente en cuanto al mayor detalle evolutivo en las fases más graves de la enfermedad.

La escala CDR (*Clinical Dementia Rating*) fue diseñada para determinar la severidad de la demencia a partir de un nivel de rendimiento previo conocido; por esto se determina el nivel del paciente mediante la información brindada por un informante confiable. Asigna puntajes al rendimiento cognitivo y conductual en cinco niveles evolutivos, desde normal hasta máximo deterioro (0; 0,5; 1; 2 y 3), en tres dominios cognitivos (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas) y tres dominios conductuales (interacción social/familiar, pasatiempos y cuidado personal). Además incorpora otros dos dominios, uno cognitivo (lenguaje) y otro conductual (afectividad), que son opcionales.

La escala GDS es una escala de 7 puntos para la gradación de la capacidad cognitiva y funcional a lo largo del espectro que va del envejecimiento normal a la demencia. El *Consortium* Argentino para el estudio de la demencia (CEAD, 1995) recomienda el uso de esta escala para la gradación del síndrome demencial de la EA. De forma sintetizada, éstas son las características de las 7 fases de la Escala GDS: 1- Adulto normal; 2- Adulto normal de edad (olvidos “benignos”); 3- Defecto cognitivo leve; 4- Defecto cognitivo moderado; 5- Defecto cognitivo moderado-grave; 6- Defecto cognitivo grave; 7- Defecto cognitivo muy grave.

La conjunción de la GDS y la FAST cubre elementos claves, haciendo referencia a los aspectos cognitivos, conductuales y funcionales afectados por el trastorno, lo que permite plasmar el curso de la EA en un esquema de su historia natural que puede emplearse como referencia en las evaluaciones de seguimiento de los pacientes. Estas tres escalas son administradas a los familiares o acompañantes de las personas que consultan, ya

que ellos pueden dar cuenta de los cambios cognitivos y en las AVD que se produjeron en sus familiares en los últimos tiempos.

A veces, los autores advierten que puede resultar controvertido, tanto en pacientes con alteración leve o moderada, preguntar por la memoria remota. Mientras que tanto el paciente como la familia suelen manifestar quejas contundentes sobre la memoria reciente, a menudo afirman que la memoria remota sigue siendo “excelente”. Esta percepción es, en parte, producto de la continua necesidad del paciente de recordar hechos recientes, mientras que, raramente, se le requiere recordar en detalle aspectos de la infancia y, cuando se lo hace, a menudo tienden a la racionalización (e.g, “Hace mucho tiempo, ¿cómo voy a acordarme?”). Por tanto, este tipo de déficit no es tan manifiesto ni problemático para el paciente ni para la familia, por lo que frecuentemente se subestima.

El MMSE en su versión original de Folstein *et.al.*, (1975) es el método empleado habitualmente como un instrumento práctico para un rastreo inicial de las alteraciones cognitivas. Es el instrumento más utilizado internacionalmente. Al ser un instrumento estándar de uso generalizado, también favorece la posibilidad de contar con un parámetro adecuado de comparación entre distintos grupos de trabajo. En este caso en particular se utiliza la normativa de Butman *et. al*, (2001) que fue especialmente adaptada para la población de Buenos Aires. El MMSE está compuesto por una serie de pruebas que evalúan distintas funciones: la orientación, la memoria de corto y largo plazo, atención, lenguaje, praxias y habilidad visoconstructiva, generando un puntaje que va de 0 a 30. Su administración ocupa de 5 a 10 minutos y alcanza una buena correlación con otras pruebas de detección, o con baterías neuropsicológicas más abarcativas. Es un método válido y fiable para evaluar el deterioro cognitivo de las personas mayores (Rantakrans, 1996), pero no es muy eficaz en la detección del deterioro cognitivo muy leve a principios de EA (Hänninen *et al.*, 1999). Para personas con un buen nivel educativo el punto de corte es de 25/26 (Butman *et.al*, 2001), pero el puntaje de corte de deterioro utilizado para nuestra población en general es de 24; luego 27-30=normal; 25-26=dudoso o deterioro posible 10-24= demencia leve a moderada; 6-9= demencia moderada a severa y 0-6= demencia severa (Allegrí *et.al*, 1999). La principal crítica que se le hace al MMSE, es que el puntaje que se obtiene en esta prueba, está muy correlacionado con la edad y sobre todo con el nivel de

educación, ya que este último tiene una influencia muy marcada en el rendimiento global de la prueba. Es muy importante que se realicen más adaptaciones en distintas culturas y de acuerdo con la edad y el nivel educativo para adecuar los puntajes de corte, ya que se espera que una persona con un nivel educativo superior llegue al puntaje máximo fácilmente.

A pesar de las críticas, este instrumento sigue siendo el de más amplia aceptación y por ende el más empleado en los rastreos iniciales, pero debe complementarse con otros tests, sobre todo algunos más sensibles a deterioros cognitivos más incipientes (Mangone, Bauman & Gigena, 2008).

5. Deterioro de la memoria en la enfermedad de Alzheimer

5.1 Deterioro de la memoria episódica en la enfermedad

Las investigaciones sobre los déficits preclínicos en la EA han demostrado la alteración en múltiples dominios cognitivos, tales como velocidad psicomotora (ver Guía práctica de la Sociedad Argentina de Neurología, 2011), capacidad verbal y de razonamiento, o habilidad visoespacial (Small *et. al.*, 1997). La forma amnésica del DCL (DCL-A), se caracteriza por una alteración de la memoria, según edad y escolaridad, ante la preservación de las funciones cognitivas globales y en ausencia de otras patologías con potencial inducción a alteraciones de la memoria (Petersen, *et al.*, 1999; Petersen *et al.*, 2006). Estos criterios enmarcan un cuadro clínico que, aunque sujeto a variabilidad (Ritchie, Artero & Touchon, 2001), engloba a una población con alto riesgo de desarrollar EA con una tasa de progresión del déficit de memoria a demencia considerablemente más alta que en la población sana confrontada por edad (Petersen *et al.*, 1999). Aun así, hay que tener presente que, en población anciana, son frecuentes déficits leves de memoria que no están asociados consistentemente con el subsiguiente desarrollo de EA (Bowen *et al.*, 1997; Daly *et al.*, 2000).

Hay que destacar que, a pesar de la alta sensibilidad demostrada por las pruebas de memoria verbal episódica (Elias *et al.*, 2000; Zakzanis *et. al.*, 1999), también se ha referido una temprana implicación de la memoria visual en fases preclínicas de la enfermedad

(Petersen *et al.*, 1999). En cuanto a la memoria no declarativa, se ha informado de déficit de *priming* léxico y semántico en pacientes con EA, estando preservado el aprendizaje procedimental (Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989). Además de los déficits de memoria descritos, en la EA también se presenta una memoria retrógrada alterada. Dado que los pacientes suelen mostrar especial insistencia en el pasado, se tiende a creer que esa memoria remota está preservada, aunque investigaciones sistemáticas han demostrado la fragilidad de esa aseveración (Green & Kopelman, 1997; Starkstein, Boller & Garau, 2005). Incluso, existe controversia acerca del tan asumido gradiente temporal descrito por Ribot (Hodges, 2006). Un estudio al respecto (Piolino *et al.*, 2003) sugiere un patrón de tipo plano, proponiendo que la información aportada acerca de memorias tempranas puede ser artificial, debido a la tendencia de los enfermos de Alzheimer a relatar, de forma recurrente, los mismos eventos, lo que les confiere un carácter más semántico que episódico.

Hasta hace poco, se asumía un declive lentamente progresivo del deterioro cognitivo leve, entendido como fase preclínica de la EA, hasta la demencia, pero algunos estudios (ver Bäckman, Small & Fratiglioni, 2001; Cerhan *et al.*, 2007) hallan una leve alteración de la memoria episódica unos cuatro años antes del diagnóstico de EA, pero con mínima evolución en los siguientes tres años. Por ello, junto al modelo convencional del declive progresivo, algunos autores hablan de otro modelo alternativo, caracterizado por un período de “meseta”, que explicaría la relativa estabilidad tras el declive mnésico inicial y antes del diagnóstico de EA (Smith *et al.*, 2007). Según estos investigadores, esta “meseta” (no evidente para otras capacidades cognitivas) se podría deber a mecanismos compensatorios que implicarían sistemas redundantes de memoria, sobre-regulación de neurotransmisores o participación de otras redes neuronales.

La alteración de memoria asociada con la EA suele caracterizarse por un pobre aprendizaje y retención de información. Estos pacientes no suelen mostrar aprendizaje a lo largo de repetidos ensayos (Christensen, Kopelman, Stanhope, Lorente & Owen, 1998; Moss, Albert, Butters & Payne, 1986) y tienden a recordar elementos de la región de recencia en las pruebas de listas de palabras, reflejando un estilo de aprendizaje básicamente pasivo (Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1987). Además, cometen numerosos errores por intrusión (Greenaway *et al.*, 2006; Helkala, Laulumaa, Soininen & Riekkinen,

1989). La información se pierde rápidamente tras latencias relativamente breves (alrededor de unos 5-10 minutos) y se puede comprobar por el bajo rendimiento, tanto en la evaluación por evocación como por reconocimiento (Carlesimo, Fadda, Bonci & Caltagirone, 1993). La rápida pérdida de información es un hallazgo consistente incluso en tareas con demandas mínimas de evocación, lo que sugiere que la alteración de memoria en la EA es más de almacenamiento de la información que de evocación (Helkala, Laulumaa, Soininen & Riekkinen, 1988). Las alteraciones de memoria asociadas a EA inicial son claramente distintas de las relacionadas con la edad, aunque con la progresión de la edad se observen declives significativos en el recuerdo diferido. Numerosas investigaciones indican que tales diferencias responden al hecho de que los sujetos mayores precisan más tiempo para aprender nueva información pero que, una vez aprendida, la retienen bien tras distintos intervalos diferidos (ver Petersen, Smith, Kokmen, Ivnick & Tangalos, 1992). Así pues, si se permite a estos sujetos aprender bien el material (es decir, hasta el punto de cometer escasos errores), no olvidan lo aprendido de forma más rápida que personas más jóvenes. Sin embargo, si se les ofrece la oportunidad de aprender el material al mismo nivel de perfección que los jóvenes, retendrán, como promedio, menor cantidad de información (Albert, 1996).

En general, en la bibliografía al respecto se suele aceptar que los déficits de memoria episódica tienen una adecuada sensibilidad para señalar una fase preclínica de la EA (Chen *et al.*, 2000; Elias *et al.*, 2000), aunque no está tan claro qué aspectos de la memoria episódica son más vulnerables ni qué tareas son las más sensibles para identificar a los sujetos que desarrollarán demencia (Arnaiz & Almkvist, 2003).

5.2 Estudios sobre el deterioro de la memoria semántica en la enfermedad

5.2.1 Deterioro de los procesos de categorización

Existe un debate en torno al deterioro de la memoria semántica en los enfermos con Alzheimer, y suele plantearse alrededor de tres ejes: 1) si estos pacientes tienen o no deterioro semántico, 2) en qué momento de la enfermedad surge (si temprana o tardíamente), y 3) si se debe a un problema de acceso a los contenidos semánticos o más bien a una destrucción o pérdida de dichos contenidos. Con respecto al primer eje, ya nadie

duda de la existencia del deterioro semántico en la enfermedad de Alzheimer, pero con respecto a los otros ejes el debate continúa. (Brusco *et. al.*, 2009; Harris, 2005; Peraita & Moreno Martinez, 2003).

Para situar el problema, se puede decir que este deterioro consiste en el hecho, suficientemente documentado para algunos autores aunque no para otros (para una revisión véase Capitani, *et. al.*, 2003; Nestor, Fryer & Hodges, 2006), de que algunos enfermos que padecen ciertas enfermedades del SNC (sistema nervioso central), tanto degenerativas como no degenerativas, presentan en algún momento de la evolución de su enfermedad un deterioro parcial o total en el conocimiento de un dominio categorial, por ejemplo, el de los seres vivos y/o seres animados, pero no en el de los objetos o artefactos, mientras que a otros enfermos les sucede lo contrario, no pierden el conocimiento de los seres vivos, pero sí el de los artefactos o seres no vivos.

Los modelos que sostienen la organización de la memoria semántica en taxonomías conceptuales (manifiestas en los déficits de categoría específica), en general están basados en los resultados de estudios de pacientes con lesiones focales. Los déficits de categoría específica han tenido menor discusión en los pacientes con EA, posiblemente porque al tener lesiones difusas es más difícil que se presente este efecto. Sin embargo, se han llevado a cabo algunas investigaciones sobre este tipo de déficit en la EA que confirman la importancia del estudio de la naturaleza de dichos déficits y su contribución teórica para clarificar la organización de la memoria semántica. Los déficits de categoría específica se ponen en evidencia a partir de observar una degradación en el conocimiento de categorías semánticas específicas (Garrard, Patterson, Watson & Hodges, 1998; Gonermann *et.al.*, 2007; Tyler & Moss, 2001). En estas investigaciones se encontró una dificultad mayor en el rendimiento de tareas con conceptos naturales, comparados con artefactos. Se encontró también que en la EA, teniendo en cuenta que en las fases tempranas de la enfermedad hay mayor lesión en áreas témporo-límbicas, se daría el mismo patrón de deterioro selectivo en categorías naturales o de seres vivos (SV) que en pacientes con encefalitis por herpes simple, cuya lesión se encontraba en el lóbulo temporal (Silveri *et. al.*, 1991). Otros autores no han logrado encontrar la predicción cruzada de un deterioro de la categoría semántica

seres animados y la conservación de los seres inanimados en los estudios transversales de pacientes con EA (Garrard *et al.*, 1998, Zannino *et. al.*, 2002).

En la EA habría distintos patrones de deterioro semántico que surgen de una interacción entre la naturaleza de las categorías semánticas y la progresión del deterioro. Los resultados, como se ya mencionó, evidencian cierta controversia.

Acerca de las dobles disociaciones se ha escrito mucho (ver el número monográfico de la revista *Cognitive Neuropsychology*, 20, 2003). En la actualidad se utilizan los modelos de la estructura conceptual basados en configuraciones de rasgos para explicar estos déficits (Garrard *et al.*, 2005; Gonnerman *et al.*, 1997; Harley & Grant, 2004; Mc Rae & Cree, 2002; Tyler *et al.*, 2000), pero este tipo de modelos data de los primeros trabajos de Warrington y su grupo (Warrington & Shallice, 1984; Warrington & Mc Carthy, 1987) en la década de los ochenta. Estos autores aceptaban la existencia de dos núcleos en dicha estructura: el formado por los rasgos perceptuales, que, como su nombre indica, se referían a las características que nos llegan por los sistemas sensoriales de *input*, y el formado por los rasgos funcionales, en el que prácticamente se llegaba a incluir todo el resto de información sobre una categoría. Es lo que se ha llamado en la bibliografía específica la hipótesis SF (*sensio-functional hypothesis*) (ver apartado 1.2.2 del capítulo I).

Sartori y Lombardi (2004) señalaron que los seres vivos tienen una estructura perceptual más similar entre sí que las cosas no vivientes; los ítems que se refieren a este dominio semántico se espera que sean más difíciles de identificar. La mayor dificultad inherente a seres vivos depende de una serie de variables que actúan a diferentes niveles de procesamiento (ver Alario *et al.*, 2004). En particular, los seres vivos son más difíciles de procesar que las cosas no vivientes, ya que se caracterizan por valores más bajos de conocimiento de conceptos (Funnell & Sheridan, 1992) y tienen valores más altos de complejidad visual (Stewart *et al.*, 1992). Sin embargo, se ha informado que otras características intrínsecas de las palabras, como la edad de adquisición, pueden favorecer a los conceptos que se refieren a los seres vivos (Lambon Ralph *et al.*, 1998; Silveri, Cappa, Mariotti & Puopolo, 2002).

Se considera que juega un papel fundamental en la aparición del déficit de categoría específica para los seres vivos, la distancia semántica, es decir, un índice que hace

referencia al grado de similitud semántica entre conceptos. Basándose en un estudio normativo con una muestra de palabras muy grande, McRae *et. al.* (2005) y Garrard *et.al.* (2001) confirmaron los hallazgos previos de otros autores, en el sentido de que hay una menor distancia semántica entre los seres vivos que entre los ítems pertenecientes al dominio de los no vivos, y propusieron que esto podría ser uno de los factores subyacentes a los déficits de categoría específicos.

Se piensa comúnmente que los pacientes con EA tienen un deterioro progresivo de la memoria semántica caracterizado por una incapacidad para distinguir entre palabras pertenecientes a la misma categoría semántica, y una dificultad en la producción de sus nombres (por ejemplo, Shuttleworth & Huber, 1988; Huff *et al.*, 1986 y Kertesz, Appell & Fisman, 1986). Parece que hay una gran cantidad de resultados que apoyan esta idea y otro tanto que se opone (para una revisión, véase Nebes, 1992). Sin embargo, una fuerte evidencia de esta disminución ha sido obtenida en el rendimiento de los pacientes con EA en tareas de procesamiento semántico, en particular en el reconocimiento de sustantivos y verbos y en tareas de fluidez, en las que se ponen en juego diferentes aspectos del conocimiento semántico (por ejemplo, Bowles, Obler & Albert 1987; Hodges, Salmon & Butters , 1992; Martin & Fedio, 1983; Grossman *et. al.*, 1997). La nominación por confrontación visual, la nominación descriptiva y la respuesta de preguntas acerca del contexto semántico, también pueden estar afectadas. Sin embargo, la nominación por confrontación visual puede estar relativamente conservada al comienzo, pero los pacientes tienen una mayor dificultad con esta función a medida que la enfermedad progresa. Los pacientes con EA presentan déficits en la recuperación tanto a nivel lexical como semántico en este tipo de pruebas. Ellos tienden a decir, ante la imagen de un objeto, la categoría supraordenada o de nivel base guiados por el dibujo que tienen que identificar (*bote* en lugar de *canoas*). El análisis de los tipos de errores muestra que la media de los pacientes con EA tienen puntajes más bajos que los controles sano apareados por edad y que ellos tienen una dificultad importante para inhibir las respuestas visual o fonológicamente incorrectas (Chosak Reiter, 2000).

La fluencia verbal semántica está más afectada que la fluencia verbal fonológica, especialmente en el curso temprano de la enfermedad. Esta diferencia desaparece a medida

que progresa la enfermedad. El rendimiento en fluidez semántica de los pacientes con EA se caracteriza por una reducción en la producción de palabras y un aumento de los errores, así como un uso limitado de las agrupaciones y de la conmutación (por ejemplo, Beatty, Testa, Inglés & Winn, 1997; Tröster *et al.*, 1993; Troyer, Moscovich, Winocur, Leach & Freedman, 1998).

Si se le pregunta a un paciente acerca de las subcategorías de animales, el deterioro es más significativo, incluso cuando la fluencia verbal del término genérico no se encuentra afectada significativamente. Así, el empleo de ‘señales’ o ayudas semánticas no facilita que los pacientes con EA respondan correctamente en estos tests, mientras que una ‘señal’ o ayuda fonémica puede provocar una respuesta correcta (al menos en el curso temprano de la enfermedad) (Goñi *et al.*, 2010).

En tareas de reconocimiento de palabras, los pacientes EA se consideraron propensos a seleccionar láminas relacionadas semánticamente con la correcta en lugar de las láminas objetivos (Huff *et al.* 1986; véase también Hodges & Patterson, 1995 y Martin & Fedio, 1983). Algunos estudios han proporcionado información sobre el patrón constante y general de afectación semántica significativa en un análisis detallado punto a punto de diversas tareas semánticas y a través de diferentes modalidades sensoriales (Hodges *et al.* 1992; Hodges & Patterson, 1995; Huff *et al.* 1986; Laine, Vuorinen & Rinne, 1997; Zannino *et al.*, 2009).

Herminia Peraita y su equipo de trabajo del Instituto Universitario de Investigación, Universidad Nacional de Educación a Distancia de España, han realizado distintos estudios en España (Peraita, Elosúa & Linares, 1992; Peraita, Linares & Elosúa, 1990; Peraita & Moreno, 2006; Goñi *et al.*, 2010) y también en colaboración con investigadores en Argentina, (Grasso & Peraita, en prensa) para indagar el deterioro del conocimiento de categorías semánticas en pacientes con EA. Con este objetivo han desarrollado una batería para la evaluación de este deterioro específico, que es la única que existe en habla hispana: Batería EMSDA (Evaluación de la Memoria Semántica en Demencia tipo Alzheimer; Peraita *et al.*, 2000). Está compuesta de diferentes pruebas (fluidez verbal, definición de categorías, denominación de dibujos, emparejamiento de palabras oídas con dibujos, reconocimiento de atributos, verificación de enunciados y analogías). Para este trabajo se

han utilizado algunos de los subtests de esta batería (detallada en el punto 5.1 del capítulo III correspondiente a la metodología).

5.2.2. *¿Deterioro del conocimiento semántico verdadero o producto de una dificultad para acceder a él?*

Una de las cuestiones que no están claras es si las dificultades en esta memoria reflejan un trastorno verdadero del conocimiento semántico (es decir, una pérdida real de la información), un trastorno de la capacidad para acceder o para utilizar la base de conocimientos, o ambas cosas a la vez. Tal como señalaron Perry y Hodges (2000), existe una variabilidad considerable en la naturaleza y en la extensión de la disfunción de la memoria semántica, especialmente durante el curso temprano de la demencia. Existen estudios que resaltan en forma separada una alteración de los diferentes componentes de la memoria semántica en la EA. Algunos modelos proponen que el rasgo fundamental del deterioro semántico en la EA es la pérdida del almacenamiento de la información, mientras que otros proponen una deficiencia en la recuperación de la información, y otros, una alteración en la estructura básica de la memoria semántica.

El verdadero núcleo de controversia reside en si este déficit es resultado de una disfunción real de la memoria semántica, o bien resultado de un problema más general del procesamiento de la información cognitiva. En este sentido los déficits que se observan en los tests semánticos no sólo podrían reflejar fallos en el conocimiento semántico sino que podrían ser el resultado de limitaciones en las operaciones cognitivas no semánticas, pero necesarias para el uso apropiado de una base de conocimientos semánticos intactos.

Las posturas de distintos autores pueden dividirse en dos: 1) aquellos que postulan que los pacientes con EA tienen un déficit en el conocimiento del concepto o significado de las cosas, ya que conservan generalmente el conocimiento de la categoría semántica a la que pertenece el objeto pero pierden la información acerca de los atributos específicos de él; y 2) los que sostienen que la memoria semántica está intacta en la EA y lo que falla es el acceso o la recuperación de la información.

1)

- Zannino, Perri, Pasqualetti, Caltagirone, & Carlesimo (2006b) realizaron un estudio de denominación por confrontación con pacientes con EA, y encontraron que los pacientes tienden a nombrar objetos utilizando el nombre de la categoría o el nombre de otro elemento de la misma categoría; también presentan dificultades para reconocer el nombre de un objeto cuando éste se presenta en el contexto de otros objetos de la misma categoría, pero tienen poca dificultad en reconocerlo cuando este objeto se presenta con objetos de otras categorías. Este patrón de deterioro cognitivo sugiere que la información categórica se conserva, pero comienza a percibirse una pérdida de los atributos específicos que hacen posible diferenciar objetos relacionados semánticamente. La evidencia más sólida sobre la pérdida de información específica de los atributos de un objeto en la EA proviene de estudios basados en preguntas directas a los encuestados acerca de la pertenencia de un elemento a una categoría y sus atributos. Los pacientes con EA pueden responder con precisión una pregunta acerca de la categoría de un objeto, pero tienen mucha dificultad para responder preguntas sobre los rasgos físicos y sus funciones. Los rasgos semánticos se cree que son esenciales para, por ejemplo, la codificación de la información, categorizar y diferenciar los elementos semánticos estrechamente relacionados, como miembros de la misma categoría semántica, y son fundamentales en el significado de las palabras.

- Chan, Butters y Salmon (1997) han utilizado técnicas como el empleo del método de las tríadas, en el que se presentan al paciente tres palabras (dos de las cuales están semánticamente relacionadas) y se le pregunta si existe una relación entre ellas, y realizaron un análisis multidimensional a escala; los resultados mostraron que la estructura de las redes (o conexiones) semánticas se encuentran alteradas en la EA.

2)

- Rogers y Friedman (2008) compararon a través de una tarea de *priming* semántico con distintos tipos de relaciones semánticas (atributos, categorías coordinadas y categorías supraordinadas) el rendimiento en dos grupos de pacientes con EA y con Demencia Semántica (DS) con un grupo de sujetos sanos de edad avanzada. Los efectos de *priming* semántico fueron evaluados con los tres tipos de relaciones semánticas y se comparó con *priming* asociativo léxico. Los controles sanos mostraron un efecto de

priming significativo en todas las condiciones. Por el contrario, los pacientes con EA mostraron un *priming* normal en las categorías supraordinadas, y un *priming* significativo (aunque algo reducido) en las categorías coordinadas, pero no para los atributos. Los resultados indican que los pacientes con DS, sí tienen una degradación sustancial de la memoria semántica, mientras que los pacientes con EA tienen una red parcialmente intacta, lo que puede observarse para las condiciones coordinadas y supraordinadas. Estos resultados sugieren que el deterioro de los pacientes con EA en tareas semánticas explícitas son producto de la recuperación deficiente explícita en combinación con una degradación de una parte de la red semántica.

- Distintos estudios utilizaron el método de las tareas de facilitación semántica, y proporcionaron resultados que apoyan la idea de que la memoria semántica está intacta en la EA (Johnson, Hermann & Bonilla, 1995; Rogers *et al.*, 2004; Smith, Fausto, Beeman, Kennedy & Perry, 1995). En estas tareas, se midió el tiempo de reacción a través de la presentación de una palabra o una imagen de un objeto antes de la palabra o imagen blanco que hay que reconocer. Los estímulos que se presentaron antes fueron un concepto semánticamente relacionado (por ejemplo, "doctor" - "enfermera"), o una relación (por ejemplo, "cabra" - "cabrito") o un estímulo neutral (por ejemplo, "en blanco" - "bebé"). Los pacientes con EA tuvieron un buen desempeño en las tareas de reconocimiento y mostraron tiempos más cortos de respuesta cuando la palabra a ser identificada o reconocida fue precedida por una semánticamente relacionada en lugar de una palabra neutral o no relacionada semánticamente (Rogers *et al.*, 2004); mostraron una tendencia a tener una extensión normal de activación a lo largo de una red semántica estructurada normalmente, y una sensibilidad a las relaciones semánticas entre las palabras, así como al conocimiento de los atributos semánticos que componen la representación semántica de las palabras (Nebes & Halligan, 1996). Sin embargo, estudios más recientes han indicado que los pacientes EA pueden tener respuestas anormales en las tareas semánticas de reconocimiento con sustantivos y estímulos verbales, lo que implica una degradación de la memoria semántica en la EA (Bell, Chenery & Ingram, 2001; Bushell & Martin, 1997; Ober & Shenaut, 1988) y también pueden presentar un efecto de *hyper priming*.

Resulta difícil conciliar los resultados de estos estudios, que muestran conclusiones encontradas acerca del conocimiento de los conceptos en la EA. Nebes (1992) ha propuesto que una posible causa de esta discrepancia reside en el grado de exigencias cognitivas que imponen los diferentes tests neuropsicológicos. Por lo tanto, lo que en algunos estudios aparece como una afectación de la estructura de la memoria semántica en la EA (es decir, una pérdida del conocimiento de los atributos de los conceptos o de su importancia relativa), podría significar, por otro lado, un fallo más generalizado del procesamiento de información cognitiva, como aquellas operaciones que están involucradas en el acceso intencional y la evaluación de la información.

Dado que los pacientes con EA presentan alteraciones en distintas funciones cognitivas, hay que utilizar pruebas que evalúen lo más puramente posible la memoria semántica y que tengan distintos grados de complejidad, desde pruebas más sencillas a otras más complejas. También es importante realizar una evaluación de otras funciones como la atención y las funciones ejecutivas, para poder controlar esas variables a la hora de evaluar la memoria semántica.

6. Instrumentos de evaluación de la memoria semántica y de la memoria episódica verbal

La exploración del funcionamiento mnésico constituye uno de los mayores desafíos en la práctica de la neuropsicología clínica y en el ámbito de la investigación. Este tipo de estudio juega un rol fundamental para evaluar los cambios en el envejecimiento y en las enfermedades demenciales donde las fallas de memoria jugarían un rol relevante, considerándose en muchos casos, como en la EA, uno de los predictores cognitivos preclínicos de mayor importancia (Labos, 2008).

Las pruebas que habitualmente se utilizan para evaluar la memoria semántica son numerosas y no es el objetivo de este trabajo hacer una revisión exhaustiva de ellas. Al evaluar la memoria semántica hay que tener en cuenta dos aspectos: por un lado, las características del contenido conceptual y, por otro, el acceso por distintas vías a ese contenido. En el estudio de pacientes con patología neurológica, esto nos permite precisar si el déficit afecta a una modalidad de acceso (por ejemplo, la vía visual) o al contenido

conceptual en sí mismo. En los distintos tipos de agnosia lo que se ve afectado es el acceso al conocimiento semántico de un objeto por una vía, mientras que en patologías como la demencia semántica lo que se vería afectado sería el conocimiento semántico en sí mismo, independientemente de la modalidad, y en el caso de la EA el deterioro es tema de debate.

Cuando se evalúa la memoria semántica es necesario utilizar tareas en las que estén debida y equilibradamente representadas y controladas las siguientes variables críticas: a) la modalidad sensorial (auditiva, visual y, eventualmente, táctil) del estímulo; b) la modalidad (verbal/no verbal) del código representacional correspondiente; c) la categoría semántica del estímulo (ser vivo o no vivo), y d) el tipo de relación semántica entre los estímulos de un mismo elemento del test. Las respuestas dadas han de ser analizadas en términos de estas variables críticas (Benedet, 2002).

Algunas de las tareas o pruebas más utilizadas son: Test de las Pirámides y Faraones (versión Argentina del Test de las Pirámides y Palmeras por Martínez Cuitiño & Barreyro, 2010); Test de fluidez verbal semántica; Boston *Naming* Test (Kaplan, Goodglas & Weintraub, 1983); Emparejamiento palabra oída-dibujo y emparejamiento palabra visual-dibujo (esta prueba se encuentra en varias baterías, como la EPLA (Valle & Cuetos, 1995) y la batería Barcelona (Peña-Casanova, 2005); definición conceptual de categorías, denominación de dibujos, analogías semánticas son subtests de la Batería EMSDA (batería de evaluación para la memoria semántica en demencia tipo Alzheimer; Peraíta *et. al.*, 2000). Estas pruebas evalúan el acceso a la memoria semántica desde diferentes modalidades (dibujos, palabras escritas u oídas, combinación de las dos modalidades visual y verbal); también permite integrar conceptos de diferentes niveles supraordinados y de nivel base para observar si existe algún déficit de categoría específico, y requieren de distintos tipos de procesamiento cognitivo (control atencional, conocimiento y recuperación de información conceptual, asociación entre estímulos, reconocimiento del ejemplar y de la categoría semántica a la que pertenece). En el caso de la prueba de *fluidez verbal semántica*, se puede decir que es una de las más utilizadas por su fácil administración y por ser breve y sensible al deterioro. Esta tarea consiste en evocar palabras de una categoría semántica en un tiempo limitado (en general un minuto), para un buen desempeño en esta prueba se requiere que estén intactos algunos sistemas y funciones cognitivas como la

memoria semántica, las funciones ejecutivas y la atención. Las personas con EA suelen dar una menor cantidad de palabras que los sujetos sanos de su misma edad en esta tarea, además de presentar dificultades para realizar un análisis exhaustivo y sistemático de una categoría semántica sobre todo con un tiempo limitado.

Un dato bien documentado en la bibliografía psicológica es la sensibilidad de la *tarea de denominación (naming)* a las dificultades lingüísticas y conceptuales. Este tipo de tarea implica un proceso cognitivo complejo que incluye distintos pasos como: la generación de una representación interna de las características visuales del objeto, si se trata de un objeto conocido se activará su representación almacenada en la memoria y así se logrará su reconocimiento, entre otros (Manoiloff, 2010). Las personas con EA suelen presentar alteraciones en este tipo de tareas, aunque no en un primer momento, que pueden estar dadas por dificultades para diferenciar dos objetos pertenecientes a la misma categoría y decir el nombre de la categoría en vez del objeto que se le muestra. Las *tareas de clasificación de imágenes* evalúan la capacidad de los sujetos para clasificar una serie de ítems pertenecientes a diversas categorías semánticas, lo que a su vez, permite analizar la naturaleza de las clasificaciones realizadas (taxonómicas, temáticas u otras). Por otra parte, el carácter eminentemente no verbal de esta prueba, puede permitir conocer, en qué grado la información semántica se halla preservada. También se encuentran involucrados otros procesos, en este tipo de tareas, como la comparación y evaluación de semejanzas (analogías) entre los objetos presentados en los dibujos y de abstracción de las propiedades concretas de cada uno para decidir si pertenecen o no a la misma categoría. Para más detalles de éstas y otras pruebas ver Comesaña *et al.* (2009).

La mayor parte de las pruebas descritas permiten evaluar el conocimiento que tiene el sujeto sobre distintos aspectos del significado de una palabra u objeto aislados. Esto aporta información sobre el contenido de la memoria semántica respecto de estos objetos o conceptos pero no sobre su relación entre sí. Las tareas mencionadas que exploran asociaciones entre conceptos, como el experimento de asociación, permiten capturar asociaciones solo entre dos o tres palabras.

Uno de los aportes fundamentales del DISTSEM, que es el método que se propone como novedoso en este trabajo, es la posibilidad de representar una red de conceptos

discriminando la fortaleza de los vínculos. A partir del universo de conceptos que se desea evaluar se puede extraer una red donde se visualizan las agrupaciones generadas por las personas y comparar los resultados de las estimaciones realizadas por un mismo sujeto en distintos momentos o por diferentes grupos de sujetos (será desarrollado más en detalle en los capítulos siguientes).

En cuanto a la memoria episódica, las pruebas que más suelen utilizarse son las que evalúan su aspecto verbal. Una de las más tradicionales es el Test auditivo verbal de Rey (Rey A., 1964) que consiste en medir la capacidad de aprendizaje de una lista de 15 palabras en varios ensayos sucesivos. Suele incluir una fase de reconocimiento diferido y los resultados se comparan con un grupo control de sujetos sanos divididos por sexo y nivel de educación. Su administración es sencilla y rápida; este test permite obtener medidas que son cruciales para entender el tipo y la severidad del déficit de memoria que presenta un paciente. Brinda medidas de la retención verbal inmediata, proporciona una curva de aprendizaje y permite interpretaciones cualitativas acerca de las estrategias de aprendizaje (o su ausencia), la vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva, los efectos de primacía y recencia, y la tendencia a confusión o a fabulaciones. Mide tanto la memoria inmediata como a largo plazo, y permite comparar la eficiencia de la evocación y el aprendizaje.

En el caso de este trabajo se utilizaron algunas de las pruebas mencionadas y también el método DISTSEM para evaluar la memoria semántica, y el Test auditivo verbal de Rey para la memoria episódica verbal, hubiera sido deseable una indagación más profunda de la memoria semántica, pero por las características propias de la patología y la fatiga de los pacientes, y por el tiempo acotado de que se disponía para evaluarlos esto no fue posible, si bien se pudieron obtener resultados interesantes.

7. Formulación y relevancia del problema

De acuerdo con la revisión teórica realizada en los capítulos previos, se puede concluir que los estudios en pacientes con daño cerebral ofrecen información clave para examinar modelos del desarrollo cognitivo y de la organización de la memoria semántica, a

partir de explicar cómo se afecta selectivamente este sistema de memoria en dichas patologías (Laws *et. al.*, 2007; Tippett *et. al.*, 1996; Tyler & Moss, 2001).

La EA, en particular, es la principal causa de demencia entre los adultos mayores, y uno de los problemas sanitarios, sociales y culturales más importantes de la actualidad. En la actualidad se le está dando prioridad a las investigaciones ligadas a la EA, que cuentan con el apoyo de los gobiernos de diferentes países. El gobierno y los reyes de España han declarado al año 2011 como el "año internacional de la investigación en Alzheimer" debido a que el aumento de la edad de la población hace que en los próximos años sea mayor la cantidad de gente que pueda padecer la enfermedad. Las investigaciones se ocupan fundamentalmente de desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y también instrumentos diagnósticos más precisos que permitan adelantar el momento en el que se diagnostica la enfermedad. La prevalencia de la EA aumenta exponencialmente con la edad, hasta los 85 años. La diferenciación entre la EA en sus comienzos y el envejecimiento normal no es tarea fácil. Existe una etapa preclínica de la EA, prolongada, y los cambios cognitivos, al ser insidiosos y progresivos, hacen que sea dificultoso separarlos de aquellos ligados al envejecimiento normal o a una depresión (Allegri *et. al.*, 2005). Hace algunos años Petersen (1995, 1997, 1999) propuso el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) para rotular a los sujetos que tienen un deterioro cognitivo, que no es suficiente desde lo funcional como para diagnosticar un síndrome demencial (Fuentes, 2008). Según se indicó anteriormente, la importancia de este síndrome es que aquellos sujetos que lo padecen evolucionan entre el 8 al 15% cada año a EA, mientras que en la población general el pasaje es de sólo del 1 al 2%. Una de las funciones que se evalúan para predecir cómo será la evolución del DCL en estos pacientes, es la memoria semántica; de ahí la importancia de contar con instrumentos que sean sensibles y específicos para evaluarla, y detectar cuanto antes a los sujetos que desarrollarán EA.

Como ya fue señalado en la introducción y en el punto 5 de este capítulo más detalladamente, uno de los temas que más han sido investigados en los pacientes con EA, es el que se refiere al deterioro de su memoria, pero se le da más atención al deterioro de la ME que al de la MS. La mayoría de los trabajos coinciden en que al comienzo de la enfermedad, los pacientes se olvidan de lo que hacen día a día, y extravían los objetos o no

se acuerdan donde los dejaron; es decir que se halla afectada su ME, especialmente en el aprendizaje de informaciones nuevas. Existe un debate en torno al deterioro de la MS en los enfermos de Alzheimer, que suele plantearse alrededor de tres ejes: 1) si estos pacientes tienen o no deterioro semántico, 2) en qué momento de la enfermedad surge (si temprana o tardíamente), y 3) si se debe a un problema de acceso a los contenidos semánticos o más bien a una destrucción o pérdida de dichos contenidos. Con respecto al primer eje, ya nadie duda de la existencia del deterioro semántico en la enfermedad de Alzheimer, pero con respecto a los otros ejes el debate continúa. Si bien se han llevado adelante algunas investigaciones en estos temas, las conclusiones son equívocas por lo que hay que seguir realizando estudios en este sentido para poder llegar a resultados más esclarecedores.

En los últimos años, se empezó a investigar la vinculación entre la ME y la MS; se llegó a la conclusión de que el conocimiento episódico –y la información derivada de los acontecimientos autobiográficos y experiencias- se solapa con los contenidos de la memoria semántica y que la información procedente de ambos sistemas de memoria contribuye a la representación semántica de las palabras (Graham *et. al*, 2000; Tulving, 2000; Barsalou, 2008). Por lo cual sería interesante saber más acerca de cómo el deterioro de la ME, que se da desde los comienzos de la enfermedad, se vincula con el de la MS a medida que el deterioro va avanzando para poder aportar evidencias que permitan esclarecer la relación entre ambas memorias .

Una de las formas principales de explicar cómo se organiza la información que se encuentra representada en la MS es a través de categorías (Borge-Hothofer & Arenas, 2010; Caramazza & Mahon, 2003; Martin, 2007; Simmons & Barsalou, 2003). La categorización es la habilidad para organizar información en clases de equivalencia (Knapp & Anderson, 1984), y tiene mucha importancia debido a que permite resumir la información que nos llega a través de los sentidos y así facilita su manejo (Smith & Medin, 1981). Se han realizado estudios en neuropsicología, a partir del déficit de categoría específica, en el que los pacientes presentan una pérdida diferencial del conocimiento para una categoría semántica y no para otras. Si bien se han realizado muchas investigaciones, normalmente se ha trabajado con pacientes que presentan un deterioro más específico de la MS, como son los pacientes con demencia semántica o pacientes con una lesión cerebral

focal; en una enfermedad como la EA estos trabajos no son tantos ni tan claros. A pesar de la cantidad de datos y del debate sobre distintas hipótesis acerca de la organización de la información en la memoria semántica en pacientes con EA, sigue siendo difícil alcanzar un consenso sobre las explicaciones teóricas del deterioro semántico de categoría específica (Laws, *et. al*, 2007; Ralph *et. al*, 2007).

Se espera encontrar una pobre actuación en la categoría de sv de los pacientes con Alzheimer en tareas que exijan distinguir entre ejemplares o vincularlos, por ejemplo clasificar varios ejemplares en una misma categoría, o denominar.

Se espera poder contribuir a la detección más temprana y más precisa del deterioro semántico en la EA mediante la utilización de un nuevo método (DISTSEM, Vivas, 2004), que permite, a diferencia de los instrumentos que suelen utilizarse, representar una red de conceptos discriminando la fortaleza de los vínculos, lo que permitiría detectar alteraciones en la estimación de distancias semánticas entre conceptos referidos a distintas categorías semánticas (animales, muebles, frutas, entre otras).

El objetivo principal de este trabajo es, buscar regularidades en la degradación de los procesos de categorización en la memoria semántica relacionándolas con el deterioro de la memoria episódica verbal en pacientes con Alzheimer, es decir indagar cómo se ve afectada la organización categorial de la información en la MS por el deterioro cognitivo progresivo que sufren los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), y cómo se produce un deterioro diferencial de algunas categorías semánticas y no de otras; y aportar evidencia empírica para analizar cómo se asocia el deterioro de la MS con el deterioro de la ME verbal. El cumplimiento de este objetivo permitirá clarificar algunos de los debates que se plantean en torno a cómo se relaciona el daño en la ME y cómo afecta a los contenidos de la MS, y al contar con sujetos sanos, con DCL y con EA se puede comparar el rendimiento diferencial de los tres grupos en las distintas tareas, y esto podría permitir detectar un daño tempranamente y así aportar al diagnóstico clínico y a la planificación de los tratamientos.

CAPITULO III

METODOLOGIA

METODOLOGÍA

1. Objetivos e hipótesis

- *Objetivo General:* buscar regularidades en la degradación de los procesos de categorización en la memoria semántica relacionándolas con el deterioro de la memoria episódica verbal en pacientes con Alzheimer.

- *Objetivos Específicos:*

- Comparar la organización categorial de la información en la memoria semántica según la pertenencia a tres grupos de referencia: sujetos sanos, DCL-A y EA.

- Explorar cómo el deterioro de la memoria episódica modula y se vincula con el deterioro de la memoria semántica.

- Poner a prueba la eficacia del Método DISTSEM y su informatización INFOSEM (Vivas, 2004, 2008; Huapaya *et.al.*, 2009) para la evaluación de patrones de deterioro de la memoria semántica, comparándolo con algunos métodos que se utilizan tradicionalmente para evaluar esta memoria

-*Hipótesis*

a) En pacientes con EA se hallan deteriorados los procesos de categorización en la memoria semántica desde los comienzos de la enfermedad, lo que será detectado con el DISTSEM y otros instrumentos.

b) Al comienzo hay una pérdida de la información que representa a los miembros de la categoría sv mientras que se mantiene la referida a la categoría general y la de seres inanimados.

c) El deterioro de la memoria semántica está asociado con el deterioro global de la memoria episódica verbal.

2. Diseño

Es un estudio descriptivo analítico, de casos y controles, comparativo, cuantitativo/cualitativo. También se buscan establecer asociaciones entre variables y entre

grupos. Los datos se han obtenido siguiendo la estructura de un diseño intrasujeto con contrabalanceo aleatorio de orden en la administración de los instrumentos en los grupos, con excepción del *Trail Making Test* versión A y B, que se administró siempre al comienzo por tratarse de instrumentos que evalúan la atención (en este caso se los utilizó como control de esta variable).

3. Participantes

A lo largo de dieciocho meses en tres años se lograron conformar tres grupos: un grupo estuvo conformado por 32 personas con diagnóstico de EA probable, el 68,75% de sexo femenino y el 31,25% masculino y su edad media era de 77,5 años con un mínimo de 63 y un máximo de 83 años. La media para los años de escolaridad fue de 9 años con un rango de entre 7 a 17 años y, el puntaje de MMSE tenía una $M= 21,50$ puntos e iba entre 10 a 28 puntos.

Otro grupo estuvo conformado por 33 pacientes diagnosticados con DCL-A, el 78,78% eran del sexo femenino y el 21,22% de sexo masculino, su media para la edad fue de 74,87 años con un rango de edad de 63 a 86 años. Con respecto a los años de escolaridad contaban con una media de 8,9 años y el rango era de entre 7 a 15 años y el puntaje medio de MMSE fue de 26,6 puntos con un mínimo de 18 y un máximo de 30 puntos. Ambos grupos de pacientes fueron diagnosticados por el equipo interdisciplinario del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Privado de Comunidad de la ciudad de Mar del Plata y concurren a dicha institución para su atención. En los dos grupos de pacientes DCL-A y DEM fueron evaluados una mayor cantidad de pacientes (70 para el grupo DCL y 60 para el grupo DEM), que fueron descartados durante la evaluación porque no concurren a algunas de las entrevistas con el equipo de profesionales y no se pudo confirmar el diagnóstico presuntivo o porque al finalizar todo el proceso de evaluación fueron diagnosticados con otros subtipos de DCL (multidominio) o de demencia (fronto-temporal), o porque al realizarles la entrevista de administración de las técnicas para evaluación de la memoria semántica y episódica verbal se comprobó que no cumplían con alguno de los criterios de inclusión o cumplían alguno de los de exclusión, por lo que fueron descartados para el procesamiento de los datos.

El grupo control fue conformado con 38 sujetos sanos, sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas ni neurológicas. El 71,05% era del sexo femenino y el 28,94% era masculino, con una edad media de 73,84 con un rango de entre 65 a 87 años y una media de 10,13 y un rango de entre 7 a 17 años de escolaridad. La M en el MMSE era igual a 28,65 puntos y el rango de 25 a 30 puntos. Este grupo estuvo apareado con los grupos de pacientes por sexo, edad y años de escolaridad.

Los criterios de exclusión para todos los grupos fueron: enfermedades psiquiátricas previas, menos de 7 años de educación formal y antecedentes de otra enfermedad neurológica. La participación fue voluntaria, y se les leyó un consentimiento informado a las personas o, en caso de no estar en condiciones de consentir, a la persona responsable acompañante, que firmaron para participar de la investigación. Este consentimiento fue revisado y aprobado por el Comité de Docencia e investigación del hospital en el que fueron evaluados los pacientes.

4. Procedimiento

Se trabajó con el equipo de profesionales que los atiende para la selección de los pacientes del grupo DCL-A y DEM (dentro de las personas que cumplían con los criterios de inclusión para cada grupo la selección fue incidental). La administración de los instrumentos fue individual en una entrevista de entre 40-50 minutos.

Para poder comparar los resultados obtenidos por las personas en las diferentes pruebas, se transformaron las puntuaciones obtenidas a la puntuación típica z . Esta puntuación permite comparar el rendimiento de varios grupos de personas diferentes y en distintas pruebas, ya que la media de esta puntuación es siempre 0 y su desviación típica 1. A partir de la transformación de los puntajes se pueden utilizar pruebas estadísticas paramétricas para realizar los análisis estadísticos.

La aplicación de un análisis de varianza univariado (ANOVA) permitió confirmar la ausencia de diferencias significativas entre las medias en las variables demográficas descriptas (edad y años de escolaridad) entre los grupos.

Los resultados se obtuvieron de manera global para toda la muestra en cada una de las pruebas y también se realizaron análisis para comprar los rendimientos de los grupos.

Se detallarán a continuación los instrumentos utilizados para evaluar cada una de las variables en estudio.

5. Instrumentos

Le administraron a todos los sujetos un conjunto de *tests* o tareas que son las que habitualmente se utilizan con pacientes con patología neurológica y además pruebas específicas para evaluar la memoria semántica y episódica verbal. Estas últimas son las que se detallarán y las que se tomaron en cuenta para los análisis estadísticos, ya que son el objetivo de este trabajo. Las escalas de *screening* y de severidad para la EA ya fueron explicadas en el apartado 4.5 del capítulo II de esta tesis. Las pruebas generales fueron las siguientes:

-MMSE (versión y normas de Allegri, 1999; Butman *et. al.*, 2001)

-Las escalas GDS y FAST (Reisberg *et al*; 1982 y Reisberg, 1988 respectivamente) para la evaluación global del funcionamiento cognitivo y para determinar el funcionamiento del paciente en las tareas de la vida diaria. Estas escalas establecen distintos estadios posibles de deterioro.

- Trail Making Test A y B (Reitan, 1958) para controlar las variables atención y funciones ejecutivas.

5.1. Instrumentos para la evaluación de la memoria semántica

- *Tarea de fluidez verbal semántica*: esta prueba consiste en solicitarle al sujeto que diga en voz alta la mayor cantidad posible de ejemplares de una categoría semántica determinada (animales, frutas, cosas del supermercado) durante un intervalo de tiempo (generalmente un minuto). Evalúa una función cognitiva compleja que implica la capacidad de producción verbal controlada y programada, la capacidad de planificación, la organización de respuesta y la supresión de respuestas previamente dadas (Garces Redondo, Santos, Perez Lazaro & Pascual Millán, 2004). En esta misma línea, Troyer, Moscovitch y Winocur (1997) afirman que la fluidez semántica requiere del funcionamiento del sistema ejecutivo, pues la tarea demanda tanto la implementación de estrategias que guían la recuperación de las palabras, cuanto procesos de monitorización.

En uno de sus estudios, Reverberi, Laiacona y Capitani (2006) acuerdan con Stuss y Levine (2002) y Troyer *et. al.*, (1998) en identificar los siguientes procesos como los más relevantes: la generación e implementación de estrategias de búsqueda efectivas, la capacidad de cambio entre subcategorías o distintas palabras, la capacidad de iniciar y mantener la actividad durante la tarea y la habilidad para monitorizar el proceso. Permite evaluar la fluidez verbal y el conocimiento de ejemplares de cierta categoría.

En este trabajo se utiliza la versión de animales en un minuto y el baremo que establece los valores normativos para la población argentina, de acuerdo con el sexo y el nivel educativo (Butman *et.al*, 2001).

- *Batería EMSDA (Batería de Evaluación de la Memoria Semántica en pacientes con Demencia tipo Alzheimer. Peraita et. al, 2000)*

Esta batería fue diseñada específicamente para la evaluación de este tipo de deterioro, y es la única que se ha desarrollado en habla hispana. Permite evaluar el conocimiento de categorías naturales y artefactos (seres vivientes y no vivientes, o categorías biológicas y no-biológicas), y de los atributos o características que las componen y organizan conceptualmente. Para su construcción se parte de un número determinado de ítems pertenecientes a diferentes categorías semánticas que se van repitiendo a lo largo de pruebas variadas. Se trata de verificar el conocimiento del paciente, no sólo en tareas que implican procesos de reconocimiento y comprensión (como pruebas de denominación de dibujos, emparejamiento entre ítems, verificación de la coherencia entre enunciados, comprensión de relaciones semánticas), sino también en tareas de producción (definir categorías, generar ejemplares de ellas—tareas de fluidez verbal—, clasificar y organizar ítems), a través de las distintas modalidades visual, verbal y auditiva.

La batería original se compone de las siguientes pruebas: fluidez verbal, definición de categorías, denominación de dibujos, reconocimiento de atributos, emparejamiento palabra oída/ dibujo, verificación de enunciados, clasificación de imágenes libre y semidirigida, y analogías semánticas. En el diseño de la estructura interna de la batería, todos los ítems o categorías han sido seleccionados según normas de frecuencia de producción de categorías. Los ítems pertenecen a dos niveles de generalidad: nivel supraordinal y nivel básico, y como ya fue mencionado, a dos grandes tipos de categorías:

seres vivientes y no-vivientes. Debido a su estructura permite evaluar un aspecto específico de la memoria semántica, como es la categorización.

Para este trabajo se seleccionaron dos de las pruebas de la batería: *denominación de dibujos* y *clasificación de imágenes libre y semidirigida*.

La prueba de denominación de dibujos consiste en la presentación de imágenes de objetos (nivel base), y su área de producción. Un dato bien documentado en la bibliografía psicológica es la sensibilidad de la tarea de denominación (*naming*) a las dificultades lingüísticas y conceptuales. Para denominar correctamente un objeto o una imagen de un objeto, primero se debe someter a un análisis perceptivo para generar una representación interna de las características visuales del objeto. Si el objeto es familiar (conocido) activará su representación almacenada en la memoria y así se logrará su reconocimiento. Una vez que el objeto fue identificado, posteriormente se debe activar la representación sobre las propiedades semánticas del objeto en la memoria semántica, y el acceso a las etapas en las cuales se accede a la representación léxica de su nombre (Manoiloff, 2010). Al ser un proceso tan complejo pueden presentarse dificultades para realizar esta tarea por tener alguna patología que implique un daño en alguno de los pasos de este proceso o en varios (p ej. pacientes que pueden acceder a la representación adecuada visual del objeto almacenada pero tienen dificultades en el acceso al conocimiento semántico). La tarea de denominación de dibujos ha sido la más utilizada para evaluar el conocimiento semántico. Se ha utilizado en distintas poblaciones y ha llamado la atención a los estudiosos de la demencia tipo Alzheimer (Bayles & Tomoeda, 1983) para especificar las dos posturas básicas del déficit semántico: alteraciones de los atributos versus alteraciones de la categoría. Esta prueba consta de veinticuatro ítems, correspondientes a las siguientes seis categorías semánticas: animales, plantas/flores, muebles, prendas de vestir, frutas/verduras, vehículos; se presentan cuatro ítems para cada una de las categorías. La puntuación se adjudica de la siguiente manera: se otorga 1 punto por respuesta correcta sin clave; 0,80 por dar como respuesta la categoría supraordenada a la que pertenece el objeto; 0,50 por dar la respuesta correcta con clave y se resta 1 punto por respuesta incorrecta.

La subprueba de *clasificación de imágenes* tiene como objetivos evaluar la capacidad de los sujetos para clasificar una serie de ítems pertenecientes a diversas

categorías y analizar la naturaleza de las clasificaciones realizadas (taxonómicas, temáticas u otras). Por otra parte, el carácter eminentemente no verbal de esta prueba, puede permitir conocer, en qué grado la información semántica se halla preservada. La tarea de clasificación ha sido estudiada en el contexto de distintos tipos de pacientes afásicos que tienen dificultades para nombrar objetos. El supuesto general es que, junto a las dificultades de denominación (*naming*), existe una cierta constricción o reducción del campo semántico, y que, por tanto, ambas manifestaciones remiten a un déficit léxico-semántico común. Las categorías supraordenadas empleadas, presentadas a través de los dibujos, son: animales, frutas, prendas de vestir, muebles y vehículos, es decir, dos pertenecientes a la categoría de seres vivos y tres a la de seres no vivos. En cada categoría hay tres ítems a clasificar (15 en total). La prueba consta de dos partes, clasificación libre y semidirigida. En la primera, se le dan al sujeto los ítems para que los clasifique o agrupe siguiendo un criterio que crea conveniente. El parámetro (para la puntuación) es que la clasificación la realice de acuerdo con las categorías semánticas. Un vez que el sujeto finaliza la clasificación de todos los ítems, se le pide que explicita los criterios según los cuales ha realizado los agrupamientos. En este caso, los ítems son de alta frecuencia (ej.: canario, manzana, banana). En la clasificación semidirigida, el evaluador realiza la clasificación de un ítem de cada categoría semántica a modo de ejemplo, con el fin de enseñar la tarea, y posteriormente el sujeto debe ordenar el resto de los ítems en cada una de esas categorías. En el caso de que los sujetos hagan más agrupamientos que los preestablecidos, se los anima a que reagrupen los ítems de modo que todos sean colocados en las cinco categorías. En todos los casos, los ítems son de baja frecuencia (ej.: foca, carruaje) a fin de evitar el efecto techo, efecto que fue observado en pruebas piloto con ítems de alta frecuencia.

- *Método DISTSEM (Método de Evaluación de las Distancias Semánticas. Vivas, 2004, 2008)*

Este método consiste en una utilización particular del Análisis de Redes Sociales (Wasserman & Faust, 1998), donde se ha sustituido la canónica utilización de los nodos como agentes sociales por nodos como conceptos y los vínculos como relaciones sociales por vínculos como distancia semántica.

El método permite extraer la constitución de una red semántica sobre la base de las distancias entre significados, constituir su matriz semántica, describir, analizar y visualizar su relación y distribución en dos dimensiones y comparar distintas matrices entre sí y evaluar su proximidad con una configuración propuesta como correcta.

El procedimiento se desarrolla según las siguientes etapas:

Etapa 1. Confección de matrices y planillas: se seleccionan los conceptos cuya vinculación semántica se desea conocer. Se genera una matriz cuadrada de conceptos contra conceptos. Se decide la mejor consigna de escalamiento de pares de conceptos según su similitud / disimilitud y se confecciona la Planilla de Administración. Se coloca en una planilla cada par de conceptos resultante del cruce de todos contra todos o se realiza un recorte en caso de que la población tenga dificultades de comprensión. La cantidad de pares resulta de aplicar $(n * n-1) / 2$ para relaciones no direccionales. Se agregan cuatro pares repetidos con orden invertido para evaluar consistencia interna. Los pares son ordenados al azar para su presentación.

En este caso, debido a que se trabaja con una muestra clínica, se redujo la cantidad de conceptos utilizados para facilitar la comprensión y evitar la fatiga de los pacientes. Los conceptos seleccionados fueron: canario, tiburón, animales, banana, pera, frutas, mesa, ropero, muebles, camisa, pollera, ropa, y fueron agregados otros conceptos para enseñar la tarea: manzana, frutas, perro y animales. Se seleccionaron estos conceptos porque fueron algunos de los que se utilizaron en la pruebas de denominación y de clasificación de dibujos de la batería EMSDA; y también se tuvo en cuenta que los conceptos tuvieran dentro de cada categoría semántica distintos índices de familiaridad (ver Manoiloff *et. al*, 2010) y se trató de evitar que estuvieran asociados por otra razón como que compartieran un mismo hábitat dos animales (similitudes topológicas).

Etapa 2. Administración: se solicita, tanto a los expertos como a los sujetos, que estimen la similitud (proximidad) entre los pares de conceptos presentados en la planilla de administración. La consigna dada fue: "diga cómo son de parecidas o cómo están de relacionadas los dos conceptos que yo le voy a decir". Se les dieron tres opciones de respuesta: nada, algo o muy parecidos o relacionados (ver anexo 3 para visualizar la planilla que se les presentó a los participantes).

Etapa 3: evaluación y análisis de datos: esta última etapa de evaluación se utiliza para el procesamiento y análisis de los datos. Este método permite realizar dos tipos de análisis: a) cualitativo, se pueden visualizar ausencias, excesos e impertinencias de enlaces entre los conceptos, y b) cuantitativo: permite medir el nivel de similitud entre la red semántica de cada participante en diferentes momentos, con su grupo y con una matriz considerada correcta mediante análisis de correlación intermatrices.

Como en la matriz resultante cada concepto queda definido por un vector constituido por los valores respecto a los otros n conceptos, estimados por cada sujeto, se obtiene la matriz de distancias geodésicas y se aplica un procedimiento de escalamiento métrico multidimensional de objetos, en este caso conceptos, para generar un espacio semántico bidimensional para cada participante. Para conocer los agrupamientos semánticos producidos, se aplica Análisis de Cluster Jerárquico a cada matriz sobre la base del procedimiento propuesto por Johnson (1967). De este modo se generan los agrupamientos por mayor cohesión (menor distancia) entre subgrupos y su relación con la totalidad. Para comparar cuantitativamente la similitud entre las matrices producidas por los participantes entre sí o contra la matriz del experto, se aplica el método QAP (*Quadratic Assignment Procedure*) propuesto por Hubert y Schultz, (1976). El método QAP es un enfoque de remuestreo de datos aplicado al problema de asociación entre dos matrices que permite estimar la fuerza y significación estadística de la relación global entre éstas. Se utiliza para estos procesamientos y análisis el programa UCINET (Borgatti, Everett & Freeman, 1999), que ofrece como posibles indicadores de la relación entre las matrices, el coeficiente de correlación de Pearson, el coeficiente de Jaccard y el γ de Goodman-Kruskal. Posteriormente, por medio de un programa de ploteo adecuado (*Netdraw*, Borgatti, 2002), se visualiza la configuración de la matriz de distancias representada por medio de grafos. En los grafos se pueden apreciar los nodos que componen un agrupamiento dentro de la red con un mismo color y, con diferentes dimensiones y colores, los vínculos que los relacionan. Esta visualización permite observar la organización conceptual de cada uno de los pacientes y de los sujetos control.

El DISTSEM tiene algunas ventajas sobre otros métodos utilizados para evaluar la memoria semántica y permite precisar un poco más los conocimientos de una persona sobre

determinadas categorías semánticas, ya que para poder realizar adecuadamente la tarea es necesario que conozca los ejemplares y que reconozca que pertenecen a la misma categoría. A su vez, nos permite evaluar la capacidad de realizar categorizaciones semánticas o de otro tipo, ya que las personas pueden encontrar similitudes entre los pares de conceptos que se basen en su función, o en su uso cotidiano o en la proximidad espacio-temporal. También nos da la posibilidad de evaluar el proceso de propagación de la activación a partir de dos nodos hasta su intersección, que es lo que posibilita encontrar vínculos entre los conceptos. La visualización de la red semántica que vincula los conceptos, utilizando el programa Netdraw 0,6 (Borgatti, 2002), nos permite observar la distancia relativa en el plano entre los conceptos. También nos permite apreciar la fortaleza de sus conexiones en función del color y trazo de los lazos, ya que las relaciones que constituyen ideas asociadas se agrupan en nodos con igual color.

El INFOSEM (ver Huapaya, Lizarralde & Arona, 2009) consiste en un sistema informatizado ágil y amigable para facilitar la tarea del usuario del DISTSEM, ya que permite automatizar el proceso enriqueciendo sus posibilidades específicas. La finalidad de este instrumento informático es asistir al investigador en todo el proceso, desde el diseño del experimento y captura de datos hasta su posterior análisis cualitativo y cuantitativo. A partir de este sistema se puede: ingresar información individualizada de los usuarios, comparar dos pruebas cualitativamente: de la misma persona en dos momentos distintos, de dos personas en el mismo momento, de dos expertos o de un experto o sujeto control y un sujeto con patología. En este trabajo se utilizó este instrumento para la etapa de evaluación y análisis de datos del DISTSEM.

5.2. Instrumentos para la evaluación de la memoria episódica verbal

- *Test auditivo verbal de Rey* (RVLT; Lezak *et. al*, 2004; Rey, A., 1964): fue uno de los primeros tests de listas de palabras utilizado a nivel mundial, aunque su antecedente y versión original se remonta al “Test de Mémoire des Mots” de 1919, creado por Édouard Claparède (Boake, 2000). La evaluación neuropsicológica de pacientes con trastornos de memoria y, más específicamente en los que se sospecha de EA, incluye como rutina una prueba de aprendizaje de lista de palabras (Drake, Harris & Allegri, 2003). Su administración es sencilla y rápida; este test permite obtener medidas que son cruciales para

entender el tipo y la severidad del déficit de memoria que presenta un paciente. Brinda medidas de la retención verbal inmediata, proporciona una curva de aprendizaje y permite interpretaciones cualitativas acerca de las estrategias de aprendizaje (o su ausencia), la vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva, los efectos de primacía y recencia, y la tendencia a confusión o a fabulaciones. Mide tanto la memoria inmediata como a largo plazo, y permite comparar la eficiencia de la evocación y el aprendizaje.

Consiste en cinco presentaciones de una lista (lista A) de 15 palabras con posterior evocación inmediata, una presentación de una segunda lista (lista B) que actúa como interferencia de la primera y su evocación, y un nuevo ensayo de evocación de la primera lista. Por último, se evalúa el recuerdo diferido (normalmente, a los 20 minutos). Posteriormente se administra un ensayo de reconocimiento, en el que se solicita la identificación de las palabras de la primera lista, de entre una lista de 50 palabras, que contiene palabras de la primera y de la segunda lista, palabras semánticamente relacionadas con las de las listas, palabras relacionadas fonológicamente, y palabras parecidas fonémica y semánticamente (ver Lezak *et. al*, 2004). Esta prueba permite obtener diferentes índices: cantidad de palabras correctas en cada ensayo, nivel de palabras adquiridas al final del quinto ensayo (ensayo V), total de palabras adquiridas, cantidad de palabras aprendidas a lo largo de los cinco ensayos (ensayo V- ensayo I), interferencia proactiva (ensayo I – ensayo B), interferencia retroactiva (ensayo V- ensayo VI), evocación inmediata después de la interferencia (ensayo VI), recuerdo diferido (ensayo VII), reconocimiento, número de repeticiones y número y tipos de intrusiones.

Se evaluaron los índices anteriormente mencionado para cada uno de los participantes (para algunos de los análisis se seleccionaron algunos de ellos) y se utilizaron las normas argentinas divididas por sexo y edad (Burín & Arizaga, 1998), para obtener las puntuaciones z correspondientes a cada uno de los índices obtenidos por los sujetos, y realizar los análisis estadísticos.

CAPITULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS

Los resultados se presentarán según el orden de los objetivos planteados, realizando análisis intra-grupos e intergrupos cuando corresponda, en otros casos se presentarán los resultados globales sin discriminar por grupos. Para todos los procesamientos se utilizó el programa SPSS .19 (*Statistical Package for Social Sciences* versión 19). En el caso del DISTSEM, por ser una tarea novedosa y que se pone a prueba en este estudio, se presentarán análisis cuantitativos y cualitativos detallados realizados con los programas UCINET 5.0 (Borgatti, 2005) y *Netdraw* 0.6 (Borgatti, 2002). Para realizar los análisis estadísticos se excluyeron los casos extremos (es decir que se alejan mucho de la media de ese grupo) para algunas de las pruebas para no contaminar los análisis.

En primer lugar, en la Tabla 2 se presenta el análisis descriptivo para las variables demográficas y el puntaje de MMSE (edad, años de escolaridad y MMSE), discriminando los resultados por grupos.

Como se mencionó en el capítulo de metodología, la realización de un ANOVA demostró que los tres grupos presentan medias homogéneas en las variables edad ($F= 3,65$, $p 0,29$) y años de escolaridad ($F=3,23$; $p 0,44$). En los puntajes de MMSE las diferencias entre las medias son altamente significativas entre todos los grupos ($F= 51,31$), con un nivel de significación de $p=.000$. El MMSE está compuesto por una serie de test que evalúan orientación (autopsíquica y en tiempo y lugar), memoria de corto y largo plazo (fijación y recuerdo diferido), atención, lenguaje (comprensión verbal y escrita, expresión verbal-repetición y articulación-y expresión escrita), praxias (por comando escrito y verbal) y habilidad visoconstructiva. Como las pruebas de este test evalúan un amplio espectro de funciones cognitivas, es esperable que una persona sana se diferencie tanto de una persona con DCL como de una con EA en el puntaje global de esta prueba.

Resultados

Tabla 2. Estadísticos descriptivos para las variables edad, años de escolaridad y MMSE por grupos.

Grupo	Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Sano	edad	38	65.00	87.00	73.84	6.58
	añosesc	38	7.00	17.00	10.65	3.86
	mmse	38	25.00	30.00	28.65	1.16
DCL	edad	33	63.00	86.00	74.87	5.77
	añosesc	33	7.00	15.00	8.93	2.54
	mmse	33	18.00	30.00	26.60	2.63
Dem	edad	32	63.00	83.00	77.50	4.52
	añosesc	32	7.00	17.00	9.00	3.10
	mmse	32	10.00	28.00	21.50	4.49

A continuación se presentan en la Fig. 2 las distribuciones de los puntajes del MMSE de acuerdo con las frecuencias para cada uno de los tres grupos (SANOS, DCL y DEM). Las medias correspondientes son: sano= 28,65 (mínimo= 25 y máximo= 30) DCL= 26,60 (mínimo= 18 y máximo= 30) y Dem= 21,50 (mínimo=10 y máximo= 28).

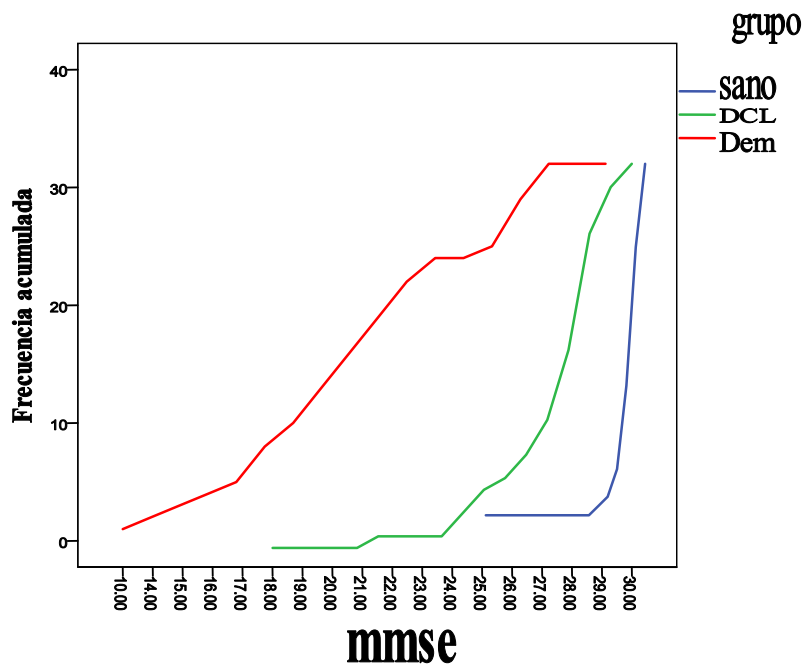


Figura. 2. Distribución de los puntajes de MMSE por grupos sano, DCL y DEM

Se puede observar en la Fig. precedente que el grupo DEM es el que presenta mayor dispersión de los puntajes y comienza con un puntaje más bajo; el grupo sano es el más

homogéneo y todas las personas que lo componen se encuentran por encima del puntaje de corte (24 puntos) que se utiliza para nuestra población y también a nivel internacional en la mayoría de los estudios y que determina un rendimiento patológico (Allegri *et. al.*, 1999). Los puntajes del grupo DCL se encuentran entre los puntajes de los otros dos grupos, lo que coincide con lo esperado previamente, ya que los sujetos sanos tienen puntajes más altos, los sujetos con DCL puntajes medios y los pacientes con EA obtuvieron puntajes inferiores en este test.

A continuación, se muestran los resultados de acuerdo con cada uno de los objetivos específicos planteados anteriormente.

En primer lugar, para cumplir con el primer objetivo:

1. *Comparar la organización categorial de la información en la memoria semántica según la pertenencia a tres grupos de referencia: sujetos sanos, DCL-A y EA;* se realizó un análisis del nivel de asociación entre todas las pruebas de MS para todos los grupos (FLUSEM, DENOM, DISTSEM y CLASIF) por medio del coeficiente de correlación de Pearson y posteriormente se realiza un análisis cualitativo de las tres tareas que permiten mostrar cualitativamente el proceso de categorización para cada uno de los grupos. Estas tareas son DENOM, CLASIF y la prueba DISTSEM. Se utilizó el índice de correlación de Pearson, ya que los puntajes brutos de todas las tareas fueron normalizados, utilizando el puntaje *z*. Cabe aclarar, como ya fue señalado anteriormente en el capítulo III de metodología, que la prueba FLUSEM utilizada en este trabajo evalúa solamente la categoría animales.

Tabla 3. Correlaciones bivariadas para las pruebas FLUSEM, DENOM, DISTSEM y CLASIF

	FLUSEM	DENOM	DISTSEM	CLSIF
FLUSEM	1	NS	.328 **	.427*
DENOM		1	NS	.230 *
DISTSEM			1	.428**
CLASIF				1

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

NS= no significativa

Resultados

Como se puede observar en la Tabla 3 se encuentran correlaciones significativas entre las pruebas de: FLUSEM-DISTSEM ($r=.328$), FLUSEM-CLASIF ($r=.427$), DENOM-CLASIF ($r=.230$) y DISTSEM-CLASIF ($r=.478$). Estas correlaciones son correlaciones moderadas y significativas.

Con el objeto de analizar las relaciones entre las pruebas de MS en cada uno de los grupos, se realizó otra prueba de Correlación de Pearson segmentando los resultados por grupos (ver Tabla 4).

Tabla 4. Correlaciones bivariadas entre las pruebas de MS por grupos.

GRUPO		FLUSEM	DENOMIN	DISTSEM	CLASIF
SANO	FLUSEM	1	NS	NS	NS
	DENOM		1	NS	NS
	DISTSEM			1	NS
	CLASIF				1
DCL	FLUSEM	1	NS	NS	NS
	DENOMIN		1	NS	NS
	DISTSEM			1	NS
	CLASIF				1
DEM	FLUSEM	1	.503**	NS	.404*
	DENOMIN		1	NS	.624**
	DISTSEM			1	NS
	CLASIF				1

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

NS= no significativa.

Como se puede observar en la Tabla anterior se encontraron correlaciones significativas entre las tareas de MS en el grupo DEM. En el grupo sano y en el grupo DCL no se hallaron correlaciones significativas entre las pruebas de MS. En el grupo DEM las correlaciones significativas se dieron entre las pruebas FLUSEM- DENOM ($r=.503$); entre FLUSEM-CLASIF ($r=.404$), y entre DENOM-CLASIF ($r=.624$).

Se realizó un análisis de varianza multivariado (MANOVA) de medidas repetidas (MR) para observar el comportamiento del factor MS (con cuatro niveles que se corresponden con las cuatro tareas utilizadas para evaluar la MS: 1- Fluidez semántica

Resultados

(FLUSEM), 2-Denominación de dibujos (DENOM), 3- DISTSEM y 4- Clasificación de dibujos (CLASIF) para cada grupo (variable independiente)). Estos análisis se utilizan para estudiar el efecto de uno o más factores cuando al menos uno de ellos es un factor intra-sujetos, en este caso la MS. Un factor intrasujetos o con medidas repetidas se caracteriza porque todos los niveles del factor se aplican a los mismos sujetos, para observar si existen diferencias interindividuales.

En las Tablas 5 y 6 se muestran los resultados de estos análisis y en la Tabla 7 los contrastes *post-hoc* para analizar las diferencias intergrupos.

Tabla 5. Contrastes multivariados para el factor MS por grupos

Grupo	Efecto	Estadístico	Valor	Sig.	Potencia observada
SANO	MS	Traza de Pillai	.997	.000	1.000
DCL	MS	Traza de Pillai	.980	.000	1.000
DEM	MS	Traza de Pillai	.963	.000	1.000

Tabla 6. Efectos intra-sujetos

Grupo	Factor	Suma de cuadrados tipo III	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
SANO	MS	245775.560	3	81925.187	9641.150	.000
DCL	MS	191100.3479	3	63817.231	1408.713	.000
DEM	MS	111633.540	3	39025.021	290.068	.000

Tabla 7. Contrastes post-hoc de diferencias inter grupos

Factor	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error est.	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Límite inferior	Límite superior
MS	SANO	DCL	2.58*	.634	.001	1.04	4.12
		DEM	7.49*	1.11	.000	4.75	10.22
	DCL	SANO	-2.58*	.634	.001	-4.12	-1.04
		DEM	4.90*	1.23	.001	1.90	7.89
	DEM	SANO	-7.49*	1.11	.000	-10.22	-4.75
		DCL	-4.90*	1.23	.001	-7.89	-1.90

(I-J) Basadas en las medias observadas

*. Significativo al nivel de .005.

Se puede observar de acuerdo con los resultados que, existen diferencias estadísticamente significativas interindividuales en los tres grupos (SANO, DCL y DEM) entre las pruebas de MS. De acuerdo con el estadístico Traza de Pillai ($p=.000$) se puede rechazar la hipótesis de que el factor MS de igualdad de medias para los cuatro niveles al interior de cada grupo. A la misma conclusión se puede llegar observando los resultados de la Tabla 6, en la que se mide el efecto intra sujetos con una aproximación univariada (esfericidad asumida), en donde el estadístico univariado F es más potente que los estadísticos multivariados. Para cada uno de los tres grupos: SANO ($F(9641, 150) p=.000$), DCL ($F(1408.713) p=.000$) y DEM ($F(290,068) p=.000$) las diferencias son estadísticamente significativas en todo los casos, por lo cual no se puede sostener la homogeneidad de los resultados en las cuatro pruebas que miden la MS al interior de cada uno de los grupos.

De acuerdo con los contrastes *post-hoc* para las diferencias inter-grupos se encontraron diferencias entre todos los grupos, todas estadísticamente significativas $p < .005$ (Tabla 7).

Se muestran en la Fig. 3 las distribuciones de los *puntajes z* para cada uno de los tres grupos en las cuatro pruebas de MS (flusem, denom, distsem y clasif).

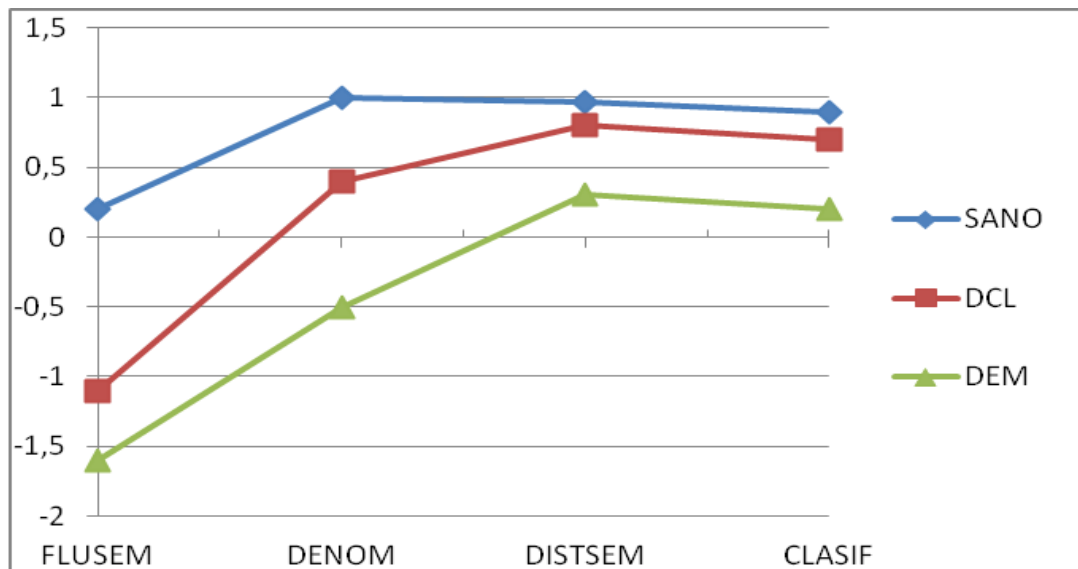


Figura.3. Puntajes z en las cuatro pruebas de MS para los grupo SANO, DCL y DEM

Siguiendo con este mismo objetivo, para realizar un análisis de las tres pruebas de MS que evalúan los procesos de categorización (es decir tareas que implican el uso de conceptos pertenecientes a distintas categorías semánticas) y para observar las diferencias y/o semejanzas en los rendimientos en estas pruebas de los tres grupos (sano, DCL y DEM) se realizó por un lado, un análisis cuanti y cualitativo de las tareas de DENOM y CLASIF (análisis de aciertos, cantidad de categorías semánticas conformadas, análisis de los errores) y por otro lado, se obtuvieron las redes resultantes del promedio de todos los sujetos de cada grupo y se analizaron las configuraciones de los sujetos que, tuvieron un desempeño medio y que son representativas de cada uno de los grupos en la tarea DISTSEM.

En la prueba de denominación de dibujos (ver descripción y puntuación de la prueba en el punto 5.1 del capítulo de metodología): el grupo SANO muestra una $M= 22.98$ en el puntaje bruto, para el grupo DCL $M=22.07$ y para el grupo DEM $M= 17,26$.

El análisis de las respuestas en esta prueba para cada uno de los grupos permite establecer que, en el grupo SANO: tres de las treinta y ocho personas que componen el grupo nombraron correctamente los veinticuatro objetos correspondientes a los dibujos presentados, cuarenta y siete de las respuestas fueron por la categoría supraordenada o el nivel base al que pertenecía el concepto (p.ej.: pájaro en lugar de canario). Cometieron muy pocos errores: catorce en total (p. ej.: decir abeja ante el dibujo de una mosca o campera ante la imagen de un pullover). Seis de las respuestas dadas fueron con la ayuda de una clave fonológica.

En el grupo DCL se puede observar a partir del análisis de las respuestas que, ninguno de los treinta y tres integrantes de este grupo pudo obtener el puntaje máximo en esta tarea, cuarenta y ocho de las respuestas dadas fueron por la categoría supraordenada o por el nivel base (las más frecuentes pájaro por canario y planta para referirse a un helecho). Los errores fueron un poco más que los cometidos por el grupo anterior: diecisiete en total. Algunos de ellos fueron: decir abeja por mosca en siete casos y chomba por pullover en tres ocasiones. A partir de brindar una clave fonológica se dieron siete de las respuestas.

En el grupo de los pacientes con DEM los resultados fueron los siguientes: ninguno de los treinta y dos integrantes de este grupo pudo obtener un puntaje perfecto en la prueba.

La cantidad de veces que utilizaron la categoría supraordenada o de nivel base, en lugar del nombre específico del dibujo presentado fue muy superior a la de los otros dos grupos, en total fueron ochenta respuestas. Los errores en este grupo también fueron más frecuentes y los objetos dichos diferían mucho del que se les había mostrado en el dibujo (en total setenta y dos). Algunos de ellos fueron decir zapallito por rosa, naranja por pera o pajarito por clavel, entre otros y; diecinueve de las respuestas fueron dadas a partir de una clave fonológica.

En la Fig. 4 que se encuentra a continuación, se grafican la cantidad de respuestas en la prueba de denominación de dibujos para los tres grupos: sano, dcl y dem.

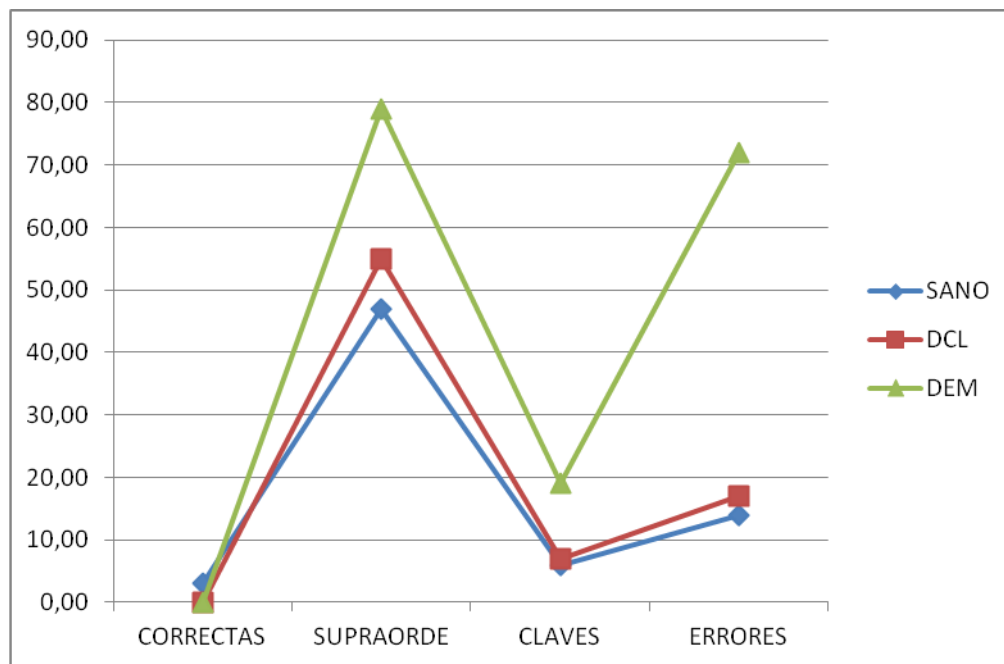


Figura.4. Puntajes obtenidos según el tipo de respuesta para la tarea de denominación de dibujos

En la tarea de CLASIFIC (libre), en donde se les solicita a los sujetos que agrupen las imágenes presentadas según algún criterio que ellos decidan y, después que expresen cuáles fueron los criterios utilizados, los resultados por grupos mostraron una media= 97, 37/ 100 puntos para el grupo SANO, de 87,09/100 para el grupo DCL y de 65,58/ 100 puntos para el grupo DEM.

Analizando las clasificaciones realizadas por los sujetos pertenecientes a cada grupo, se observó lo siguiente para el grupo SANO: veinticinco personas agruparon las

imágenes de acuerdo con las cinco categorías semánticas esperadas y en otros ocho casos las agrupaciones fueron correctas pero, utilizaron como criterio una asociación temática entre la ropa y el perchero (porque la ropa se cuelga en el perchero) o en otros dos casos asociaron a la tortuga con el elefante por ser animales de tierra y a la cama y la hamaca porque están en una habitación. Algunos de los ítems fueron dejados sueltos sin agrupar por una de las personas (bote, saco y tortuga).

En el grupo DCL once personas agruparon todas las imágenes según las categorías semánticas esperadas. Se produjeron algunas asociaciones temáticas: foca y tortuga por ser animales acuáticos, el perchero y el saco porque se cuelga en él, el sillón y la cama por su función (ambos son para descansar). Varias de las imágenes no pudieron ser agrupadas: carruaje solo, perchero solo, nuez sola por fruta seca, camión solo, bote solo, elefante solo por animal grande, entre otros. Y también aparecieron algunas clasificaciones no tan correctas como el camión junto con la cama porque la lleva o el vestido en la silla para que no se arrugue.

En el grupo de DEM ninguno de sus integrantes pude agrupar según lo esperado a todos los dibujos y se observaron muchas más dificultades que en los otros dos grupos para llevar adelante la tarea. Hubo muchos sujetos que dejaron sin clasificar varias imágenes (bote, foca, elefante, hamaca, nuez), también hubo más errores en las clasificaciones (p. ej. vestido y sillón juntos porque en sillón es para sentarse una mujer, hacer dos grandes grupos con las imágenes y no poder decir cuál fue el criterio de agrupación), mayores dificultades para reconocer algunos de los objetos (ante la imagen de una nuez no saber qué es o decir pera en lugar de frutilla), tener anomias y demorar más tiempo para realizar la tarea, si bien no está cronometrada.

A continuación, se muestran las tres representaciones gráficas correspondientes a las redes semánticas (DISTSEM) para cada uno de los tres grupos (SANO, DCL y DEM) obtenidas a partir de la media de las estimaciones de cada integrante para cada vínculo entre los pares de conceptos. Las matrices individuales resultantes fueron cargadas en el programa EXCEL y así se obtuvo el promedio para cada par de conceptos estimados, lo que dio como resultante una matriz grupal que fue cargada en el programa UCINET y que permitió graficar la red mediante el programa *Netdraw* (Borgatti, 2002). Los nodos de la

Resultados

red representan los conceptos y las líneas que los unen representan las vinculaciones establecidas por la personas. Los nodos del mismo color identifican a los conceptos que forman parte de un mismo agrupamiento. El grosor de las líneas representa la fortaleza del vínculo, y el color azul denota mayor intensidad que el rojo.

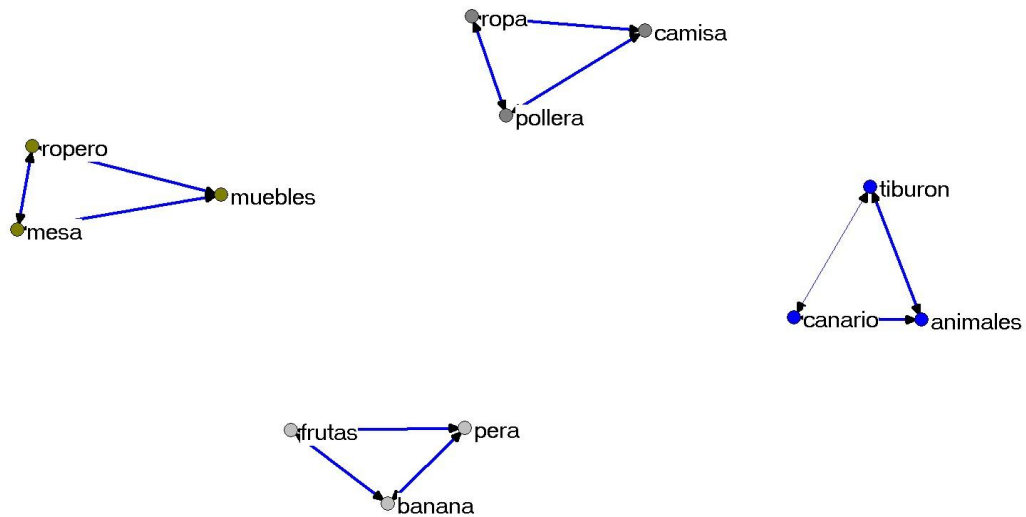


Fig.5. Red semántica producto de la tarea DISTSEM del grupo SANO

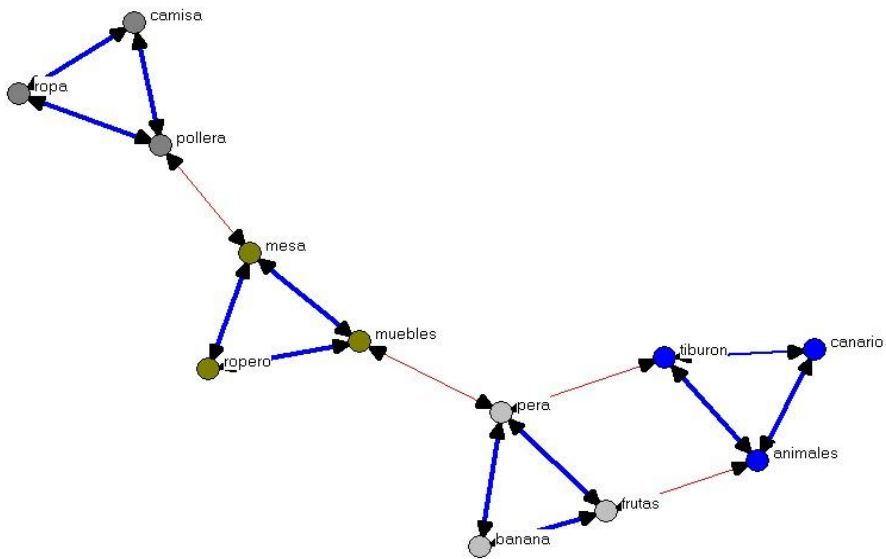


Fig.6. Red semántica producto de la tarea DISTSEM del grupo DCL

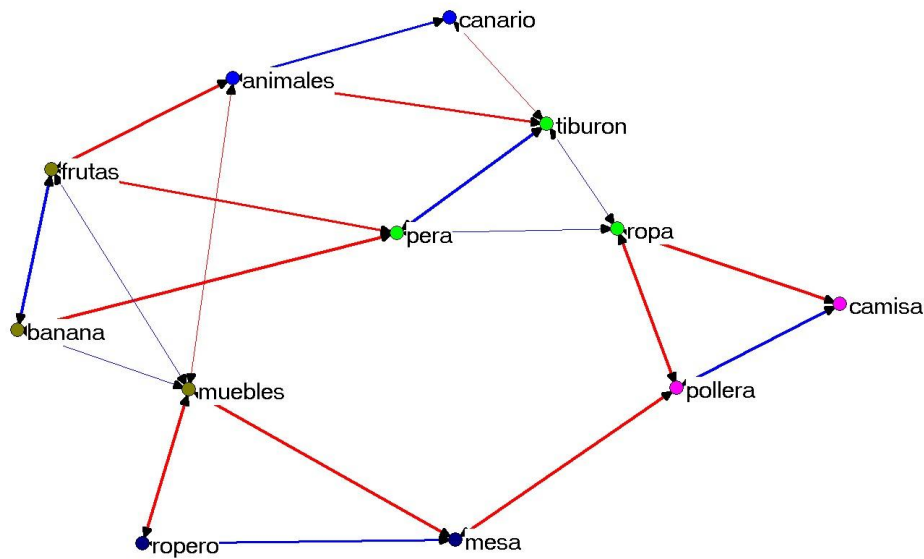


Fig.7. Red semántica producto de la tarea DISTSEM del grupo DEM

Se puede observar en las figuras precedentes las diferencias en los agrupamientos por categorías realizados por los tres grupos. En el grupo SANO, se lograron conformar los cuatro *clusters* correspondientes a las cuatro categorías semánticas: ropa, muebles, animales y frutas, y que no se presentan otras vinculaciones intercategoriales. Los nodos del mismo *clusters* comparten el mismo color y las líneas con mayor grosor y en color azul indican una mayor fortaleza del vínculo entre los conceptos.

En la configuración de la red correspondiente al grupo DCL (Fig.6) también se observan los cuatro *clusters* correspondientes a las categorías semánticas esperadas, pero además se presentan otras vinculaciones inter-categoriales que se corresponden con las denominadas relaciones temáticas (p ej. muebles-bananas; muebles-ropa; animales-frutas; muebles-animales y pollera-mesa) y que están justificadas porque se dan próximas en el espacio o en el tiempo o por la acción de un agente sobre el otro. En estos dos grupos, si bien se presentan otras relaciones entre los conceptos que no son semánticas, en la gran mayoría de los casos no se rompen las categorías y las otras vinculaciones dadas son pertinentes, aunque en el grupo DCL se dan algunas vinculaciones arbitrarias.

En el caso del grupo de pacientes con DEM, no están conformados los cuatro *clusters* correspondientes a las cuatro categorías semánticas, ya que se pueden observar

relaciones más fuertes inter-categoriales que logran forman un nuevo *cluster* (p.ej. tiburón-ropa y pera) que entre los ejemplares de una misma categoría y la categoría superordinada. No se llega a conformar ninguna de las categorías esperadas, se dan relaciones de a pares entre algunos de los miembros de las categorías de diversa intensidad (por ej. pollera-camisa) (ver Fig. 7).

A partir de los resultados obtenidos en el análisis MANOVA de medidas repetidas, se pudo observar que los puntajes de los participantes en las diferentes pruebas utilizadas para medir el factor MS presentan una gran variabilidad al interior de cada uno de los grupos (sano, DCL-A y dem). Por esta razón, para seleccionar los casos más representativos y graficar los resultados en la prueba DISTSEM se decidió utilizar el valor de la moda, ya que es el valor que tiene más frecuencia en una distribución de datos. Así se obtuvo para cada uno de los grupos, el índice de correlación con la clave patrón más frecuente para dicha prueba DISTSEM. En el caso de los grupos sano y DCL la moda = .937 y en el caso del grupo DEM es =.832. Se muestran a continuación, las Figs. de las redes semánticas resultantes de la prueba DISTSEM correspondientes a los valores de la moda y también a algunos ejemplos representativos de cada uno de los grupos (ver Figs. de la 8 a la 16). Se indica debajo de cada figura el valor correspondiente a la correlación con la matriz clave.

Grupo SANO

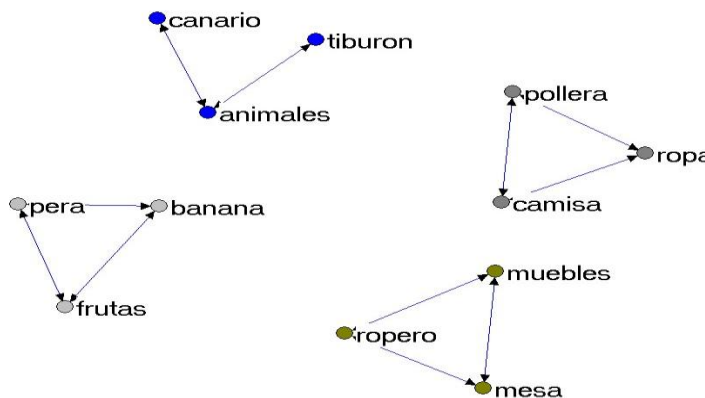


Fig. 8. Red semántica de N (mujer) 74 años, secundario completo. $r=.937$ (moda)

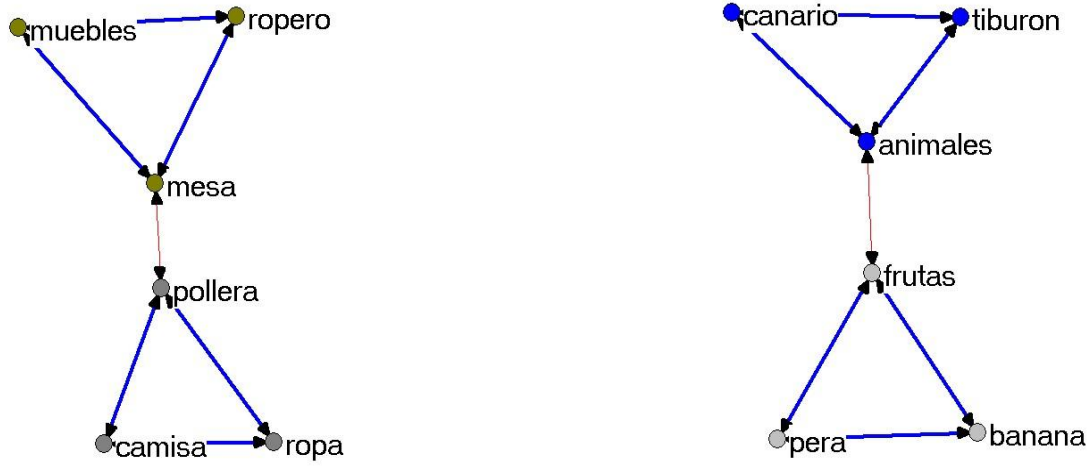


Fig. 9. Red semántica de M (varón) 67 años, postgrado universitario. $r=.988$.

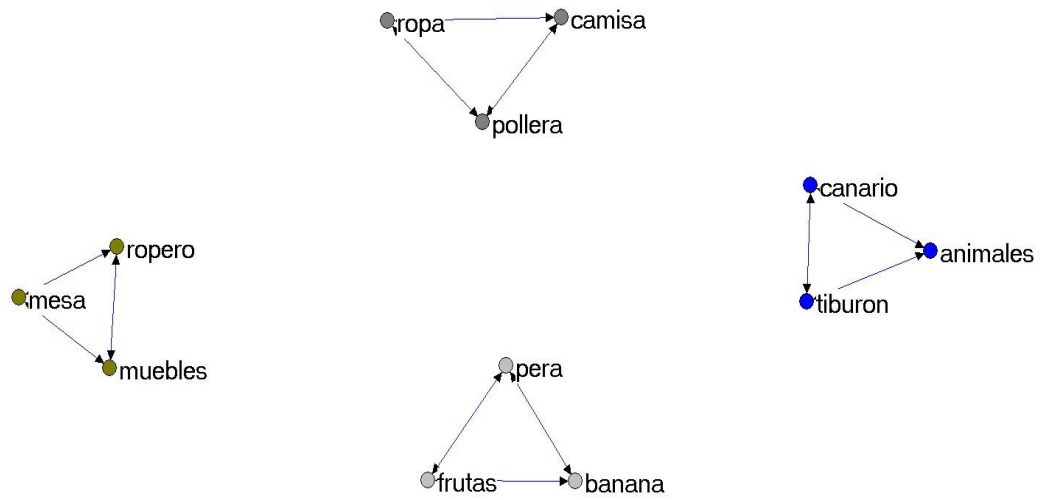


Fig. 10. Red semántica de O (mujer) 70 años, nivel secundario incompleto. $r=.988$.

Grupo DCL

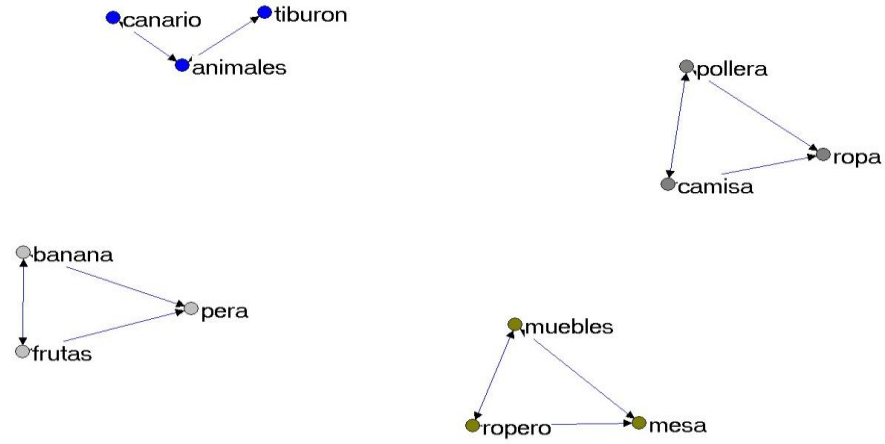


Fig.11. Red semántica de C (mujer) 80 años primaria completo. $r = .937$ (valor moda)

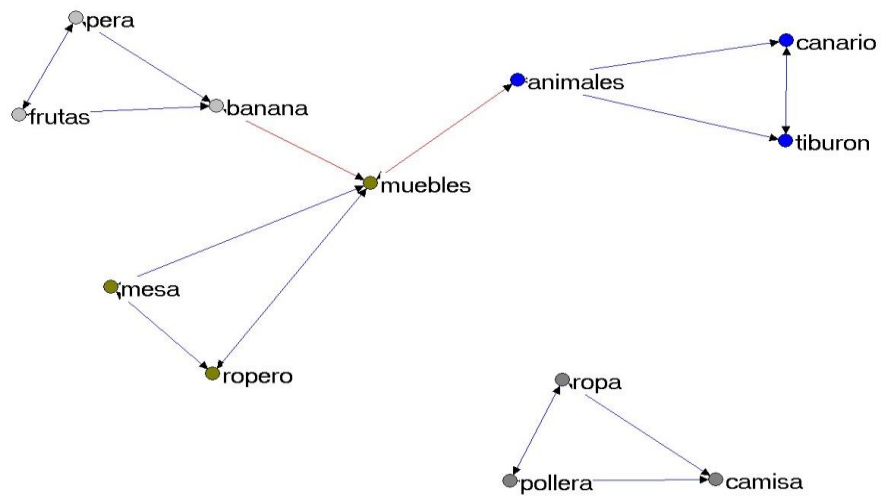


Fig.12. Red semántica de E (varón) 74 años, secundario completo. $r = .895$

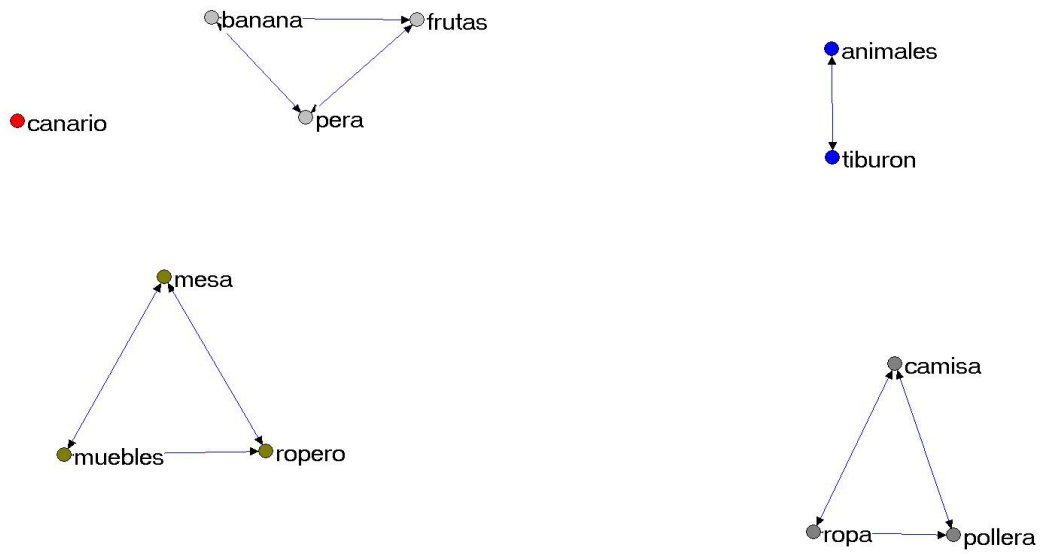


Fig.13. Red semántica de R (mujer) 76 años, primaria completa $r= .850$

Grupo DEM

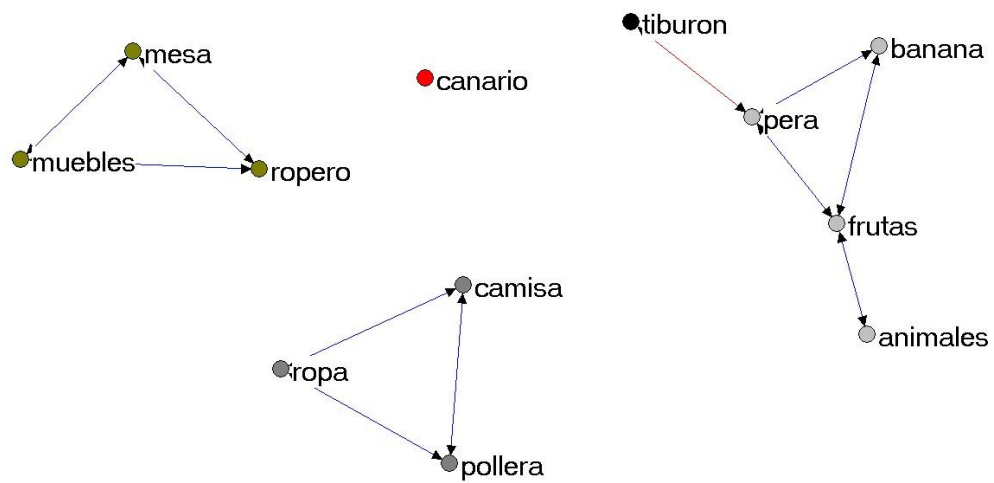


Fig.14. Red semántica de L (varón) 82 años, primaria completa. $r= .779$

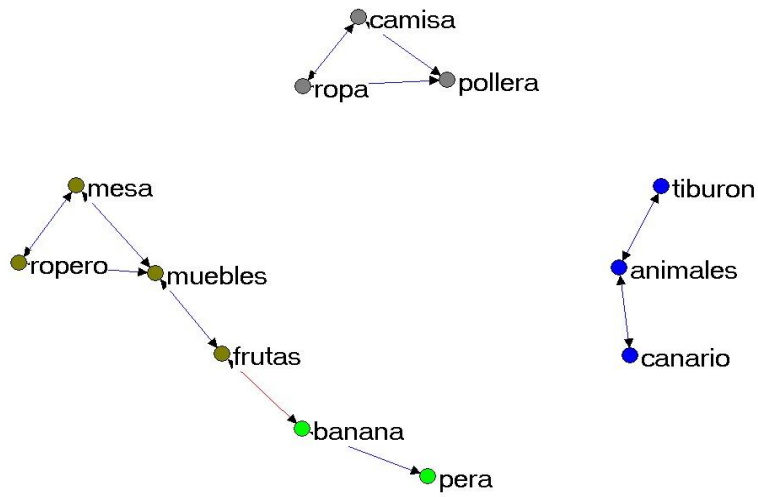


Fig. 15. Red semántica de C (varón) 75 años, universitario completo. $r=.832$ (valor moda)

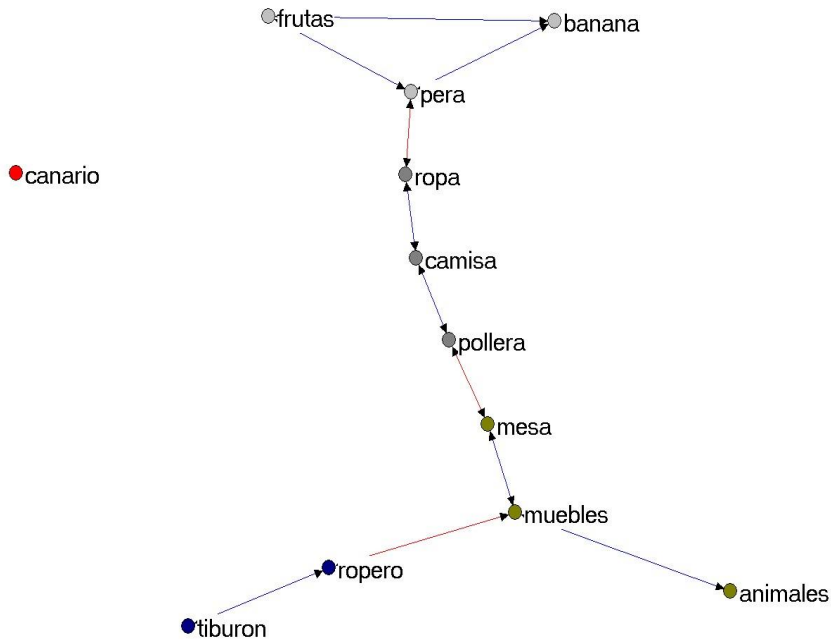


Fig.16. Red semántica de R (mujer) 82 años, primaria completa $r=.517$

En las Figs. pertenecientes a los integrantes del grupo SANO, se puede observar que en los tres casos se conforman los cuatro *cluster* correspondientes a las categorías

semánticas, con algún agregado de otras relaciones intercategoriales (animales-frutas) o con alguna omisión de vinculación entre ejemplares de una categoría (tiburón-canario).

En las redes correspondientes al grupo DCL se puede observar que en el caso del valor moda ($r=.937$) se formaron tres categorías semánticas y la cuarta, los animales, sólo quedan sin vincular los conceptos de canario y tiburón. Los otros dos ejemplos representan una tendencia que se observa en este grupo que, es la de conservar tres agrupamientos categoriales o los cuatro pero de manera incompleta porque se dan vinculaciones intercategoriales o entre ejemplares de otras categorías; estas relaciones no siempre son pertinentes.

En el grupo DEM los tres casos logran realizar correctamente dos agrupamientos, aunque tienen vinculación con otros conceptos o categoría supraordinada. El caso moda Carmelo ($r=.832$) logra conformar los dos agrupamientos correspondientes a las categorías snv (muebles y ropa) y en el *cluster* animales le faltó la vinculación entre los conceptos canario y tiburón. Los otros dos ejemplos son configuraciones más típicas para ese grupo, ya que la configuración de la red es más confusa y se establecen relaciones entre conceptos o entre categorías arbitrarias (p ej. tiburón-ropero).

Para continuar con el siguiente objetivo:

2. *Explorar cómo el deterioro de la memoria episódica modula y se vincula con el deterioro de la memoria semántica;* y analizar si hay relaciones entre las pruebas que evalúan la MS y la ME se aplicó una prueba de Correlación de Pearson entre las cuatro pruebas de MS (FLUSEM, DENOM, CLASIF y DISTSEM) y los índices que se obtuvieron en el RVLТ (total de palabras adquiridas a lo largo de los 5 ensayos (PALTOT), cantidad de palabras aprendidas (diferencia entre el ensayo 5 y el 1. APREND), evocación de la lista A luego de la presentación de la lista B (EVOC), recuerdo diferido luego de 20 minutos (RECDIFE) y palabras reconocidas correctamente en el ensayo de reconocimiento (RECONOC). Todos los índices del RVLТ fueron pasados a *puntajes z* y se excluyeron los casos extremos. Se pueden observar los resultados del análisis en la tabla que se presenta a continuación (Tabla 8).

Resultados

Tabla 8. Correlaciones bivariadas totales entre las pruebas de MS y los índices del RVLT

	FLUSEM	DENOMIN	DISTSEM	CLASIF	PALTOT	APREND	EVOC	RECDIFE	RECONOC
FLUSEM	1	NS	.336**	.430**	.301**	NS	.462**	.402**	.400**
DENOMIN		1	NS	.326**	NS	NS	NS	NS	NS
DISTSEM			1	.474**	.290**	NS	.481**	.457**	.354**
CLASIF				1	.199*	NS	.476**	.383**	.330**
PALTOT					1	.258*	.516**	.483**	.479**
APREND						1	NS	NS	NS
EVOC							1	.837**	.440**
RECDIFE								1	.531**
RECONOC									1

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

NS= no significativa

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la prueba de FLUSEM con los siguientes índices del RVLT: FLUSEM-PALTOT ($r=.301$), FLUSEM-EVOC ($r=.462$), FLUSEM-RECDIFE ($r=.402$) y FLUSEM-RECONOC ($r=.400$). La prueba DISTSEM mostró correlaciones significativas con PALTOT ($r=.290$), con EVOC ($r=.481$), con RECDIFE ($r=.457$) y con RECONOC ($r=.354$). En CLASIF las correlaciones fueron las siguientes: PALTOT ($r=.199$), EVOC ($r=.476$), RECDIFE ($r=.383$) y RECONOC ($r=.330$). Para observar cómo se dan éstas correlaciones en los diferentes grupos se volvió a aplicar una prueba de correlación bivariada de Pearson separando los resultados por grupos (SANO, DCL y DEM).

Tabla 9. Correlaciones bivariadas entre MS y RVLT por grupos

GRUPO	FLUSEM	DISTSEM	CLASIF	DENOMIN	PALTOT	APREND	EVOC	RECDIFE	RECONOC
SANO	FLUSEM	1	NS	NS	-.469**	NS	NS	NS	NS
	DISTSEM		1	NS	NS	NS	.356*	.342*	.367*
	CLASIF			1	.391*	NS	NS	NS	NS
	DENOMIN				1	NS	NS	NS	NS
	PALTOT					1	.368*	.677**	.425*
	APREND						1	NS	.368*
	EVOC							1	.847**
	RECDIFE								1
	RECONOC								

Resultados

DCL	FLUSEM	1	NS	NS	NS	.532**	NS	.353*	NS	NS
	DISTSEM		1	NS	NS	.394*	NS	NS	NS	NS
	CLASIF			1	NS	NS	.367*	NS	NS	NS
	DENOMIN				1	NS	NS	NS	NS	NS
	PALTOT					1	.509**	.714**	.646**	.424*
	APREND						1	NS	NS	NS
	EVOC							1	.796**	.493**
	RECDIFE								1	.576**
	RECONOC									1
	DEM	FLUSEM	1	NS	.399*	503**	NS	NS	NS	NS
DISTSEM			1	NS	NS	.366*	NS	NS	NS	NS
CLASIF				1	.616**	NS	NS	.391*	NS	NS
DENOMIN					1	NS	NS	.382*	NS	.361*
PALTOT						1	NS	.372*	NS	.605**
APREND							1	NS	NS	NS
EVOC								1	.463**	NS
RECDIFE									1	.514**
RECONOC										1

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

NS= no significativa

Se pueden observar en la Tabla 9 las siguientes correlaciones significativas para cada uno de los tres grupos: para el grupo SANO: DISTSEM-EVOC ($r=.356$), DISTSEM-RECDIF ($r=.342$) y DISTSEM-RECONOC ($r=.367$); para el grupo DCL: FLUSEM-PALTOT ($r=.532$), FLUSEM-EVOC ($r=.353$), DISTSEM-PALTOT ($r=.394$), CLASIF-APREND ($r=.367$) y para el grupo DEM: FLUSEM-RECONOC ($r=.411$), DISTSEM-PALTOT ($r=.366$), CLASIF-RECCOPL ($r=.391$), DENOMIN-EVOC ($r=.382$) y DENOMN-RECONOC ($r=.361$).

Para profundizar el análisis de la relación entre los índices del test RVLТ y la memoria semántica y siguiendo los resultados obtenidos en los análisis de correlación, se realizaron varias regresiones lineales considerando los resultados para la muestra global y posteriormente dividiendo estos resultados por grupos.

En primer lugar se incluyó como variables dependiente el DISTSEM y como variable de predicción o independiente a distintos índices del Test RVLТ que tuvieron una correlación significativa con el DISTSEM. Los índices fueron: el índice de evocación luego de la presentación de la lista B de palabras (EVOC); el índice de palabras totales (PATTOT), el índice de recuerdo diferido (RECDIF) y el índice de reconocimiento de

palabras (RECONOC). Los resultados mostraron que cuando se estudia la muestra total, el índice de EVOC explica el 23,2% ($R^2=0,232$) de la varianza del rendimiento en el DISTSEM. Es decir, el EVOC se encuentra asociado significativamente al desempeño en la prueba DISTSEM ($r=0,481$; $t=5,406$ $p=.000$). En segundo lugar se realizó otro análisis de regresión lineal tomando como variable dependiente la prueba de fluidez semántica (FLUSEM) y los índices ya mencionados del test de RVLT. En este caso se observaron resultados similares al análisis anterior ya que el índice RECCOPL explica el 21,3% ($R^2=0,213$) de la varianza de la prueba FLUSEM, el EVOC se encuentra asociado significativamente al desempeño de la prueba FLUSEM ($r=0,462$; $t=5,128$ $p=.000$) y por último; se llevó adelante otro análisis de regresión lineal utilizando como variable dependiente la prueba de clasificación de dibujos (CLASIF) y los mismos índices del RVLT ya utilizados. En este caso también el índice de EVOC mostró ser el que mejor explicaba el rendimiento en la prueba de CLASIF ya que explica el 22,6% ($R^2=0,226$) de la varianza. Se encuentra asociado significativamente a la prueba CLASIF ($r=0,476$; $t=5,325$; $p=.000$). La prueba de DENOMIN no fue utilizada para los análisis de regresión ya que no se obtuvo una correlación significativa de ella con ninguno de los índices del RVLT en el análisis de correlación de Pearson realizado previamente.

Posteriormente se realizaron análisis de regresión lineal para las pruebas FLUSEM y DISTSEM con los índices del RVLT ya mencionados, pero los resultados fueron separados por grupos. Para la variable dependiente FLUSEM, en el caso del grupo sano no se ha encontrado ningún índice del RVLT que esté asociado significativamente con la prueba FLUSEM. En los otros dos grupos (DCL y DEM) los índices en los que se obtuvieron asociaciones significativas con FLUSEM fueron: la cantidad de palabras totales (PALTOT) con el 28,3% ($R^2=0,283$) para explicar la varianza total y con una asociación significativa ($r=0,532$; $t=3,501$; $p=0,001$) para el primer grupo y; el reconocimiento de palabras (RECONOC) para el grupo DEM. El RECONOC explica el 16,9 % ($R^2= 0,169$) de la varianza en la prueba FLUSEM para este grupo y la asociación entre las variables es significativa ($r=0,411$; $t=2,425$; $p=0,002$). Para la variable DISTSEM para el grupo sano la variable que con la que se obtuvo una asociación significativa fue RECONOC (explica el 13,5% $R^2=0,135$ de la varianza de DISTSEM) $r=0,367$; $t=2,268$; $p=0,003$. Para los grupos

DCL y DEM el índice PALTOT fue el que estuvo asociado significativamente con la prueba DISTSEM para ambos grupos. En el caso del grupo DCL este último índice explicó el 15,5% ($R^2=0,155$) de la varianza de DISTSEM y la asociación fue significativa entre ambas variables ($r=0,394$; $t=2,388$; $p=0,023$). En el grupo DEM el 13,4% ($R^2=0,134$) de la varianza de DISTSEM se explicó por el índice de PALTOT y, la asociación fue significativa ($r=0,366$; $t=2,116$; $p=0,043$).

Para cumplir con el tercer objetivo específico planteado:

3. *Poner a prueba la eficacia del Método DISTSEM y su informatización INFOSEM (Vivas, 2004, 2008) para la evaluación de patrones de deterioro de la memoria semántica, comparándolo con algunos métodos que se utilizan tradicionalmente para evaluar esta memoria.*

Se aplicó un ANOVA de un factor para analizar las diferencias de medias para la prueba DISTSEM entre los tres grupos. Los resultados fueron: $F=21.767$ $p=.000$. Se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene ($p=.000$), como las varianzas no son homogéneas se utilizó el método *post-hoc* de *Games-Howell* y se encontraron diferencias significativas entre los grupos: SANO-DEM ($p=.000$); DCL-DEM ($p=.000$). No se han encontrado diferencias significativas entre el grupo SANO-DCL. Estos resultados se muestran a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Diferencias de medias en la prueba DISTSEM entre los grupos sano, DCL y DEM

Variable Dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error est.	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Límite inferior	Límite superior
DISTSEM	SANO	DCL	.018	.013	NS	-.025	.061
		DEM	.116*	.020	.000	.046	.186
	DCL	SANO	-.18	.013	NS	-.061	.025
		DEM	.098*	.023	.000	.021	.174
	DEM	SANO	-.116*	.020	.000	-.186	-.046
		DCL	-.098*	.023	.000	-.174	-.021

*. Significativo al nivel de .001.

NS= No significativa

Posteriormente se realizó una *Prueba t* de diferencias de medias para muestras independientes entre los grupos SANO-DEM y DCL-DEM para comprobar las diferencias observadas en el análisis *post-hoc* del análisis de varianza. Los resultados confirman las diferencias observadas entre el grupo SANO-DEM ($t=5,59$ $p=.000$) y entre el grupo DCL-DEM ($t=4,25$ $p=.000$) en los puntajes del DISTSEM.

A partir de las diferencias encontradas entre los grupos SANO-DEM y DCL-DEM en las puntuaciones del DISTSEM, se decidió realizar un análisis discriminante con el objeto de utilizar los valores observados en la variable independiente DISTSEM, para realizar predicciones sobre el valor de los sujetos en los valores de la variable dependiente criterio (grupo control (SANO) grupo clínico (DCL) y grupo clínico (DEM)).

Como la prueba de Box contrasta la hipótesis nula de que las matrices de covarianza en todos los grupos son iguales (M de Box= 37,012) se procedió a utilizar un análisis discriminante con estimación separadas de matriz varianza-covarianza. La fuerza de la asociación entre el método DISTSEM y el grupo de pertenencia (SANO/DEM) fue hallada a través de las correlaciones canónicas y los autovalores que presentan una asociación fuerte. Las funciones canónicas discriminantes indican que la función lineal discrimina bastante bien, ya que presenta un Autovalor de .453 y una correlación canónica moderada con un valor de .559 (casi el 56%) entre los tres grupos. La *Lambda de Wilks* (.688, $p=000$) indica un valor estadísticamente significativo por lo que resulta pertinente proseguir con el análisis. Las funciones en los centroides de los grupos muestran una clara discriminación entre el grupo SANO, .560 y de -.971 para el grupo DEM, en tanto que el grupo DCL tiene una puntuación intermedia entre los dos de .318. La Tabla XXXX de los resultados de clasificación muestra un 51.5% de casos totales clasificados correctamente de los casos agrupados originales; un 71.4% de verdaderos positivos para el grupo SANO (control), un 21,2% del grupo DCL y un 61,3 % del grupo DEM, lo que se considera como porcentajes destacados para los casos de los grupos SANO y DEM, teniendo el DISTSEM un mayor poder de predicción para la pertenencia al grupo SANO; y no pudiendo discriminar la pertenencia de los sujetos al grupo DCL, ya que se clasifican como pertenecientes al grupo sano en un 60,6%.

Resultados

Tabla 11. Resultados de la clasificación del análisis discriminante.

		GRUPO DE PERTENENCIA PRONOSTICADO			Total
		SANO	DCL	DEM	
Realidad	Grupo sano	25 (71.4%) *	9 (25.7%)	1 (2.9%)	35
	Grupo DCL	20 (60.6%)	7 (21,2%)*	6 (18.2%)	33
	Grupo DEM	8 (25,8%)	4 (12,9%)	19 (61.3%)*	31

*Los porcentajes de la diagonal principal corresponden a la sensibilidad y a la especificidad

CAPITULO V

ANALISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES GENERALES

ANALISIS DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES GENERALES

1. Análisis de los resultados

El objetivo general de este trabajo fue buscar regularidades en la degradación de los procesos de categorización en la memoria semántica relacionándolas con el deterioro de la memoria episódica verbal en pacientes con Alzheimer.

Para cumplir con este objetivo se utilizaron tres pruebas que se utilizan tradicionalmente para evaluar la MS (fluidez verbal semántica, denominación de dibujos y clasificación de imágenes de la batería EMSDA de Peraita *et. al.*, 2000) y se puso a prueba una tarea creada por nuestro grupo de investigación: el método DISTSEM (Vivas, 2004, 2008). Para medir la memoria episódica verbal se utilizó el RVLTL y los índices que se obtienen a partir de sus resultados, por tratarse de una de las pruebas que se utilizan de rutina en la evaluación neuropsicológica de una persona de quien se sospecha el diagnóstico de EA (Drake *et.al*, 2007).

Para el análisis y discusión de los resultados se seguirá el orden de los objetivos específicos del trabajo utilizado en el capítulo previo, y al finalizar se realiza una conclusión general sobre los puntos centrales planteados. También se señalarán algunas limitaciones y dificultades que se presentaron en este trabajo y, algunas de las líneas de trabajo futuras.

Se analiza en primer lugar lo referente a los procesos de categorización en la memoria semántica, de acuerdo con la pertenencia de los sujetos a los tres grupos: sano, DCL y DEM. Luego se expondrá lo referido a la vinculación entre el deterioro de la memoria episódica y el de la memoria semántica y, finalmente se analizarán los resultados de la puesta a prueba del método DISTSEM como instrumento válido para evaluar patrones de deterioro en la memoria semántica comparándolo con algunos de los métodos tradicionales que se utilizan para medir esta memoria.

1.1 Análisis de los procesos de categorización según la pertenencia a los tres grupos

Para analizar los procesos de categorización en la memoria semántica se utilizaron cuatro pruebas: una tarea de fluidez semántica para la categoría animales, la prueba de denominación de imágenes y la tarea de clasificación de dibujos de la batería EMSDA (Peraita *et. al.*, 2000) y el método DISTSEM.

Cabe recordar que estas tareas involucran siempre varias funciones cognitivas además de la memoria que es el objeto de la evaluación. La tarea de *fluidez semántica* consiste en solicitarles a las personas que digan en un minuto, a partir del nombre de una categoría semántica determinada, todos los miembros de esa categoría que se les ocurran. Esta tarea involucra los procesos de evocación y selección de los integrantes de esa categoría de la memoria semántica, lo que implica elegir entre integrantes que pertenecen a distintas categorías y no equivocarse. También se debe sostener la información de las respuestas ya dadas en la memoria a corto plazo, para no dar nuevamente las mismas respuestas y también, hay que poder mantener la consigna dada durante toda la prueba. La *tarea de denominación de dibujos* implica un proceso cognitivo complejo que involucra varios pasos: desde el reconocimiento del objeto, hasta la recuperación de la representación almacenada en la memoria semántica y la posibilidad de vincularla con el sistema fonológico lingüístico para decir correctamente el nombre que se le solicita. La tercera tarea solicita la *clasificación* de una serie de imágenes e implica detectar las categorías semánticas presentes para agruparlos correctamente. Ha sido utilizada para evaluar distintas patologías y el supuesto general es que, junto a las dificultades de denominación, existe una cierta constricción o reducción del campo semántico (Goodglass & Baker, 1976), y que, por lo tanto, ambas manifestaciones remiten a un déficit léxico-semántico común.

Se realizaron análisis de correlaciones de Pearson entre las cuatro pruebas de MS para la muestra de manera global y luego se analizaron los resultados obtenidos por los tres grupos. Estos análisis arrojaron asociaciones estadísticamente significativas entre las pruebas FLUSEM con DISTSEM y con CLASIF, de DENOM con CLASIF y de DISTSEM con CLASIF para la muestra total. Para observar y analizar cómo se dan éstas correlaciones en cada grupo se realizó un segundo análisis de correlación de Pearson separando los resultados por grupos. Este último análisis mostró resultados interesantes, ya

que sólo se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre algunas de las pruebas de MS para el grupo DEM (ver Tabla 4). Específicamente se encontraron correlaciones entre las pruebas DENOM-CLASIF y FLUSEM- CLASIF y FLUSEM-DENOM. Estos resultados podrían estar evidenciando que cuando las personas presentan un deterioro cognitivo que abarca a varias funciones (como es el caso de la EA) la memoria semántica también se ve afectada en sus diferentes aspectos a medida que avanza la enfermedad. Se sabe que los pacientes con EA, presentan dificultades para denominar, y para reconocer el nombre de un objeto cuando éste se presenta en el contexto de otros objetos de la misma categoría, pero tienen poca dificultad en reconocerlo cuando este objeto se presenta con objetos de otras categorías. Estos resultados apoyan la idea de que en las personas con EA el conocimiento semántico de ejemplares suele aparecer desproporcionadamente deteriorado en relación con su conocimiento de las categorías; en otras palabras, el conocimiento de la categoría semántica estaría disponible, pero existiría un deterioro en la identificación de ejemplares. Numerosas tareas de memoria semántica han demostrado esta disociación (ver Tippett, Mc Auliffe & Farah, 1995). Este hecho podría predecir una mejor actuación de los sujetos en tareas de clasificación supraordenada, en las que hay que poner en juego dicho conocimiento. En las tareas de CLASIF los sujetos del grupo DEM tuvieron un mejor desempeño que en la tarea de DENOM pero también tuvieron dificultades. Se podría pensar en que lo que se van perdiendo son determinados rasgos o atributos correspondiente a la categoría de los sv, pero no la categoría en sí misma (Zanino *et. al.*, 2009), lo cual no pudo comprobarse en este trabajo, ya que no se utilizaron tareas que permitieran evaluar la producción de atributos para las categorías semánticas, pero se pudo deducir esto de los resultados en las demás tareas de MS.

Para clarificar los resultados obtenidos en los análisis de correlación se hicieron análisis cualitativos de las respuestas dadas por cada grupo en las dos tareas clásicas de evaluación de la MS (DENOM y CLASIF) y, de las redes semánticas resultantes del DISTSEM para indagar cómo se realizaron las categorizaciones al interior de cada tarea.

Como se señaló en el capítulo correspondiente a los resultados, en la tareas de DENOM y de CLASIF de imágenes se presentan en los tres grupos, respuestas por la categoría supraordenada o por el nivel base (especialmente en los casos de seres vivos) y

respuestas en las que se utilizan relaciones temáticas en vez de semánticas como criterio de clasificación y para denominar las imágenes, si bien la cantidad de éste tipo de respuestas aumentan a medida que nos alejamos de los sujetos sanos, es decir se presentan con más frecuencia en los sujetos del grupo DEM que en los del grupo DCL. También la cantidad de errores cometidos y la diferencia con la respuesta esperada es mucho mayor en el grupo DEM, que en los otros dos grupos. Estos resultados abonarían lo planteado por la Teoría de la propagación de la activación (Collins & Loftus, 1975) según la cuál los sujetos con EA no pueden controlar la cuando se produce un *prime* de la red semántica, la red lexical o ambas. Los pacientes con EA muestran un déficit tanto semántico como léxico en estas tareas. Ellos tienden a decir la categoría supraordinada o de nivel base guiados por la imagen del objeto que tienen que denominar (p ej. decir *bote* por *canoas*; planta por helecho), de manera más frecuente que los sujetos sanos emparejados por edad y también tienen más dificultades para inhibir las respuestas visual o fonológicamente incorrectas. También se puede plantear que los resultados en estas tareas, están en consonancia con los estudios que señalan que con el avance de la edad aumenta la preferencia por el uso de relaciones temáticas en lugar de taxonómicas por tratarse de relaciones menos complejas (Lin & Murphy, 2001; Pennequin *et. al*, 2006) y que la preferencia por otras relaciones que no sean semántica se da, en mayor medida, en la EA (Peraíta *et. al*, 2008). Por último, se pudo observar en la tarea de DENOM que los pacientes con EA utilizaron un mayor número de claves fonológicas para poder dar la respuesta correcta. Esto último se corresponde con la literatura especializada que sostiene que, el empleo de ‘señales’ o ayudas semánticas no facilita que los pacientes con EA respondan correctamente en estos tests, mientras que una ‘señal’ o ayuda fonémica puede provocar una respuesta correcta (al menos en el curso temprano de la enfermedad) (Goñi *et. al.*, 2010).

El análisis de las redes resultantes del DISTSEM mostró que existen diferencias significativas si comparamos las redes promedio de cada uno de los tres grupos. Al ser esta una tarea que requiere la estimación de la asociación entre dos conceptos, nos puede brindar información muy rica acerca de los vínculos que establecen las personas entre conceptos de una misma categoría semántica o entre conceptos de diferentes categorías, que lleven a realizar otro tipo de relaciones (espacio temporales, por el uso de un objeto,

etc.). Las principales diferencias entre las redes resultantes para cada uno de los tres grupos, como se pueden observar en las Figs. 4 a 6 (en el capítulo anterior) están dadas por:

- El grupo SANO es el único que pudo estimar correctamente la proximidad semántica entre los conceptos dentro de su categoría correspondiente, logrando esto para las cuatro categorías semánticas dadas.
- En la representación gráfica del grupo DCL están correctamente agrupados los conceptos en las categorías correspondientes, pero se presentan algunas relaciones entre conceptos pertenecientes a distintas categorías semánticas (p. ej. mesa-pollera) que establecen entre sí relaciones temáticas.
- Para el grupo DEM éste no logra estimar la proximidad semántica entre los integrantes de las cuatro categorías semánticas y, además presentan una mayor dificultad para conformar los agrupamientos correspondientes a los conceptos pertenecientes a los seres vivos y también, realizaron más estimaciones erróneas. Algunas de las estimaciones erróneas son: 1) Poner por sobre la categoría semántica una relación asociativa (las frutas se apoyan arriba de los muebles); 2) Utilizar un conocimiento aprendido previamente pero aplicarlo de manera errónea (la pera y el tiburón juntos porque los animales comen frutas); 3) No poder estimar la proximidad entre dos ejemplares de una misma categoría (p. ej.: canario-tiburón y frutas pera) y por último realizar estimaciones arbitrarias erróneas entre elementos de diferentes categorías semánticas (p ej. tiburón y muebles).

El DISTSEM al ser una prueba que requiere no sólo decidir si dos conceptos pertenecen o no a una misma categoría sino que además solicita que estimen a qué distancia se encuentra un concepto del otro, implica un mayor esfuerzo cognitivo para las personas con EA que las otras pruebas y no es suficiente con que ellos tengan conocimiento acerca de la categoría sino que, también deben poder diferenciar entre los ejemplares. Los errores recién mencionados se pueden interpretar porque a los pacientes con EA les cuesta mucho estimar diferencias y semejanzas entre los objetos a que refieren los conceptos por sus semejanzas y por la proximidad semántica entre ellos, y también prefieren utilizar otro tipo de relación no taxonómica que sea menos compleja (como lo son las relaciones temáticas).

Los resultados en esta prueba irían orientados en el mismo sentido que, los resultados obtenidos en las otras pruebas de MS.

Los resultados encontrados en este trabajo, sugieren que con el avance de la EA se van deteriorando las categorías, esta tendencia apoya la idea de que los enfermos de Alzheimer suelen mostrar un mayor daño en las áreas témporo-límbicas, y que podrían manifestar un deterioro selectivo para animales y plantas (Silveri *et. al*, 1991); y también parecen perder primero la información subordinada (del nodo inferior) antes que información supraordenada (del nodo superior) (Miceli *et. al.*, 2002). Los pacientes que tienen EA tienen un desempeño inferior en las tareas que requieren alguna forma de categorización semántica, que los pacientes con DCL o los sujetos sanos emparejados por edad y nivel de educación, este deterioro va progresando lentamente y no se da de un día para el otro.

1.2. Análisis de la vinculación entre el deterioro de la memoria episódica verbal y la memoria semántica

Para cumplir con el segundo objetivo específico y analizar la relación entre los dos tipos de memoria, se realizaron análisis de correlación entre las cuatro pruebas que evaluaron la MS (fluidez verbal semántica, denominación de dibujos, clasificación de imágenes y DISTSEM) y todos los índices de la prueba que se utilizaron para evaluar la memoria episódica verbal (el RVLT) primero para la muestra total y luego, nos centramos en el grupo DEM para evaluar la vinculación entre las dos memorias cuando ya existe un deterioro documentado y objetivo de la ME (ver tablas 8 y 9 del capítulo de resultados).

La resolución de las distintas pruebas que evalúan la memoria semántica, involucran distintas funciones cognitivas y lo mismo sucede en el RVLT en donde se ponen en juego el aprendizaje y la memoria. El RVLT permite obtener medidas que son cruciales para entender el tipo y la severidad del déficit de memoria que presenta un paciente. Brinda medidas de la retención verbal inmediata, proporciona una curva de aprendizaje y permite interpretaciones cualitativas acerca de las estrategias de aprendizaje (o su ausencia), la vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva, los efectos de primacía y recencia, y la tendencia a confusión o a fabulaciones. Mide tanto la memoria inmediata como a largo

plazo, y permite comparar la eficiencia de la evocación y el aprendizaje. Todos éstos procesos se encuentran afectados, en las personas con EA pero, ¿afecta este daño al rendimiento de la memoria semántica?, si lo hace ¿cómo se produce y de qué manera se puede explicar ?.

El análisis de correlación realizado para la muestra global entre las cuatro pruebas de MS y los índices del RVLТ (cantidad de palabras totales dadas en los cinco ensayos, cantidad de palabras aprendidas en los cinco ensayos -diferencia entre el ensayo V y el ensayo I-, evocación de las palabras de la primera lista (A) luego de la presentación de la segunda lista (B), recuerdo diferido luego de 20`y de la realización de otras tareas, y reconocimiento de las palabras presentadas de entre una lista de 50), mostró correlaciones estadísticamente significativas entre las pruebas de fluidez semántica, clasificación y DISTSEM con los índices del RVLТ. La prueba de DENOM no mostró ninguna correlación significativa con el RVLТ (ver tabla 8 en el capítulo anterior).

Vamos a revisar nuevamente algunos de los procesos que están involucrados en la realización de las tareas de MS y ver cómo se pueden relacionar con los que evalúa el RVLТ. La *Fluidez Semántica* refleja la fluidez de la propagación entre miembros que pertenecen a una misma categoría dada la etiqueta verbal de la clase que integran (básicamente es una tarea de evocación y selección de integrantes de una categoría), también requiere del sostenimiento en la memoria a corto plazo de la consigna y de los integrantes ya dichos para inhibir la repetición de la respuesta, de allí se puede explicar su asociación significativa con los índices del RVLТ que involucran la evocación inmediata y diferida de palabras y también con el índice que implica un reconocimiento de las palabras ya mencionadas entre varias posibles, ya que están involucrados procesos semejantes en ambas tareas. La evocación inmediata, luego de una interferencia requiere de un esfuerzo para recuperar las palabras que han sido escuchadas hace poco tiempo y también del buen funcionamiento de la inhibición para no decir las palabras que fueron presentadas en la lista de interferencia.

En la tarea de *Clasificación de imágenes libre*, se les solicita a las personas la clasificación de una serie de dibujos e implica detectar las categorías semánticas presentes para agruparlos correctamente, también involucra la capacidad de poder establecer

semejanzas y diferencias entre los objetos presentados en las imágenes para poder discernir si pertenecen o no a la misma categoría. Esta tarea no involucra aspectos verbales, sino sólo el reconocimiento de los objetos y la capacidad de abstracción de las propiedades del objeto para agruparlos o no juntos. Por éstas características el rendimiento en esta tarea está muy relacionado con el índice de recuerdo diferido y el índice de reconocimiento del RVLT, con los que se han encontrado correlaciones significativas y también la correlación de esta prueba con el índice de evocación podría interpretarse ya que es indispensable poder sostener la información de un dibujo que recién observe en la memoria a corto plazo para evaluar la semejanza con otra imagen que se observa con posterioridad.

Nuevamente se señala que, el *DISTSEM* es una tarea en la que se les solicita a las personas que estimen las distancias semánticas entre pares de conceptos de la misma y de distinta categoría y, con el nombre de las distintas categorías semánticas, por lo que requiere reconocer la pertenencia a la categoría semántica y, posteriormente, calcular la proximidad. Están involucrados procesos de la memoria a largo plazo (como la recuperación del significado de los conceptos, de las propiedades que la persona conoce de los objetos a los que refieren los conceptos) también involucra la capacidad de establecer comparaciones entre dos o más ítems y de recordar por un breve periodo de tiempo las comparaciones y estimaciones de la distancia semántica realizadas entre dos conceptos para poder estimar otros pares de conceptos siguiendo un mismo criterio. Debido a estos procesos involucrados en la tarea es que, se observan correlaciones de la prueba *DISTSEM* y los índices del RVLT.

Centrándonos en el momento en que ya existe un deterioro evidente de la memoria episódica y para ver su vinculación con la MS, se realizó un análisis de correlación entre pruebas que evaluaron ambas memorias para el grupo DEM, y se pudo observar que se presentan correlaciones significativas entre pruebas que evalúan la MS y los índices del RVLT. En este grupo se presentan por primera vez, correlaciones significativas entre la prueba de DENOM y los índices del RVLT de EVOC y de RECONOC, como ya se planteó anteriormente el deterioro de la memoria episódica es el más relevante y notorio en los pacientes con diagnóstico de EA (muy probablemente debido a la implicación de las estructuras temporales mediales), si bien al comienzo de la enfermedad es más notorio el

daño en la memoria a largo plazo, a medida que la enfermedad progresa y otras regiones corticales y subcorticales se ven implicadas, puede observarse también una reducción en la MCP (Bayley *et. al.*, 2000). El daño en la memoria episódica afecta tanto la posibilidad de evocar información que fue aprendida recientemente como que no mejoran mucho si se les dan algunas guías para que reconozcan si una información fue o no ya aprendida (es decir tienen afectada la capacidad de reconocimiento) y; estos dos procesos son fundamentales para la denominación de imágenes ya que como ya se mencionó requiere del reconocimiento del objeto y de la capacidad de recuperar la información y la etiqueta del objeto que está viendo, es decir involucra procesos de la memoria a corto plazo, de la memoria episódica y de la memoria semántica. No es que las personas con EA pierdan la capacidad de abstracción y de análisis de las propiedades semánticas de los objetos sino que empiezan a fallar en estas tareas cuando su memoria episódica ya está muy afectada y tienen muy limitada la capacidad de construir nuevos episodios. En los primeros momentos los sujetos pueden responder a esta tarea utilizando la categoría supraordenada (como ya se señaló en los resultados) pero no pueden encontrar la palabra justa que hace referencia al objeto que se les está mostrando.

Los resultados analizados en este punto podrían estar apoyando las conclusiones a la que llegaron en los últimos años algunos investigadores de que, el conocimiento episódico –y la información derivada de los acontecimientos autobiográficos y experiencias- se solapa con los contenidos de la memoria semántica y que la información procedente de ambos sistemas de memoria contribuye a la representación semántica de las palabras (Graham *et. al.*, 2000; Tulving, 1983, 2000). También estas evidencias apoyan la propuesta de Barsalou (2003) acerca de que los conceptos no se representan aisladamente en el cerebro, sino que están situados en hechos y experiencias propias del pasado. Se podría pensar que una alteración en la memoria episódica va llevando progresivamente al deterioro de la memoria semántica, lo se evidenció en las pruebas que se utilizaron para evaluar ambas memorias en los sujetos del grupo DEM. En el apartado siguiente (conclusión general) se esbozará un modelo de cómo se modifican los sistemas de memoria episódica y semántica desde el envejecimiento normal hasta la EA.

1.3. Puesta a prueba del método DISTSEM (Vivas, 2004, 2008) como instrumento para discriminar y detectar patrones de deterioro de la memoria semántica, comparándolo con algunos métodos que se utilizan tradicionalmente para evaluar esta memoria

Las tareas más tradicionales que se utilizan para evaluar la memoria semántica (denominación de dibujos, fluidez semántica, clasificación de imágenes, entre otras) ya fueron analizadas en el primer subapartado de este capítulo y, también algunos de los resultados obtenidos a partir del método DISTSEM; por lo que en este punto se analizarán los resultados obtenidos con el método DISTSEM para ver si resultó un instrumento adecuado y preciso para detectar patrones de alteración de la memoria semántica en distintas etapas de un deterioro cognitivo y para discriminar entre las personas pertenecientes a los tres grupos que participaron de este trabajo.

Para poner a prueba este instrumento se realizó, entre otros análisis, un ANOVA de un factor para analizar las diferencias en los rendimientos de los tres grupos en la tarea DISTSEM. Este análisis arrojó que existen diferencias significativas para esta prueba entre los grupos: SANO-DEM y DCL-DEM, no encontrándose un rendimiento diferencial cuantitativamente entre los grupos SANO-DCL.

Esto podría explicarse debido a que el deterioro de los procesos de categorización en las personas con DCL todavía es incipiente para que pueda ser captado por un análisis estadístico de este tipo, pero que a partir de las posibilidades que nos brinda este instrumento, y como ya se mencionó hay diferencias cualitativas en la construcción de las redes semánticas y en la estimación de los vínculos entre los conceptos entre los tres grupos inclusive entre los grupos sano y DCL. Como señalamos anteriormente, las diferencias entre los grupos SANO-DEM y DCL-DEM son marcadas y se pueden observar diferencias cuanti y cualitativamente, ya que las personas del grupo DEM son los que presentan más dificultades para establecer las vinculaciones esperadas entre los conceptos y les cuesta evitar buscar relaciones espurias entre las categorías supraordinadas o entre conceptos pertenecientes a dos categorías semánticas diferentes. Estas dificultades se podrían explicar porque los pacientes con EA tienen una dificultad en los procesos de inhibición cognitiva y ante la presencia de un estímulo no pueden evitar que se propague su activación y

establezca relaciones entre los conceptos que no son pertinentes. Este patrón podría explicarse por estudios que señalan la existencia de un fenómeno de *hiper-priming* semántico en diferentes patologías como la esquizofrenia o el trastorno obsesivo compulsivo (Manschreck *et. al.*, 1988; Stirling *et. al.*, 2006). El *hiper-priming* semántico puede definirse como una excesiva activación o facilitación dada por el prime sobre el estímulo que funciona como objetivo, o como se da en este caso por la activación de estímulos que no deberían estar facilitados. Algunos estudios plantean la existencia de este mismo fenómeno en pacientes con demencia más en el caso de una demencia semántica (Cumming *et. al.*, 2006) pero también, existen estudios con pacientes con EA (Chertkow *et. al.*, 1989; Giffard *et al.*, 2002), nuestros resultados estarían avalando este planteo.

Para confirmar estos resultados se llevo a cabo un análisis discriminante para observar si el DISTSEM es un instrumento sensible y específico para clasificar a los sujetos de acuerdo con su grupo de pertenencia, los resultados mostraron que puede clasificar adecuadamente al 70% de los sujetos sanos y al 56% de los sujetos con DEM, pero que solo clasifica correctamente a un 21% de los sujetos del grupo DCL, atribuyendo a más de un 60% de estos sujetos al grupo sano. Estos resultados pueden interpretarse como que el DISTSEM es un instrumento valioso para discriminar entre sujetos sanos y sujetos con un deterioro cognitivo importante (como es el caso de personas diagnosticadas con EA) pero que es necesario seguir realizando adaptaciones y poner a prueba otras variantes de este instrumento (cambiar algunos de los conceptos utilizados, presentar otras relaciones) para que pueda ser un instrumento sensible al deterioro cognitivo más temprano y así nos permita realizar un seguimiento de los procesos semánticos desde los sujetos sanos hasta los sujetos con patología y poder realizar un diagnóstico diferencial más preciso.

Se puede sostener que el DISTSEM sería un instrumento valioso para discriminar entre patología (ya establecida) y el envejecimiento normal además de que, nos brinda información más precisa que los instrumentos que se utilizan habitualmente, acerca del proceso de deterioro semántico a medida que va avanzando como consecuencia de la EA.

2. Conclusiones generales

A partir de todo el trabajo desarrollado y en torno a los objetivos e hipótesis planteadas al comienzo de esta investigación se pueden extraer las siguientes conclusiones generales:

1. El estudio de los procesos de categorización en pacientes con EA nos puede brindar una interesante información para precisar en qué etapa de evolución de la enfermedad se encuentra ese paciente.

2. Las relaciones taxonómicas o semánticas son más complejas que las temáticas y, ante el proceso natural del envejecimiento o ante una patología neurológica, las personas tienden a resolver tareas semánticas que requieren del uso de categorías utilizando las relaciones temáticas por sobre las semánticas, si bien la cantidad y la calidad de estas relaciones son diferentes entre los sujetos sanos y con patología.

3. En la EA, se recurre más al uso de la categoría supraordenada o al concepto de nivel base para responder a tareas de MS, es decir el conocimiento de la categoría semántica estaría disponible, pero existiría un deterioro en la identificación de ejemplares y en los rasgos de algunos de ellos. En el caso de la EA se evidenciaría desde las etapas tempranas una dificultad para el procesamiento de las categorías correspondientes a los sv más que a la de los snv.

4. Los resultados obtenidos sugieren que el daño de la memoria semántica en la EA, podría vincularse con un deterioro más global en la memoria episódica.

5. A partir del estudio del deterioro de la memoria episódica verbal y de los procesos de categorización en la EA, se propone un modelo para entender la vinculación entre ambas desde el envejecimiento normal hasta el deterioro implicado en dicha enfermedad:

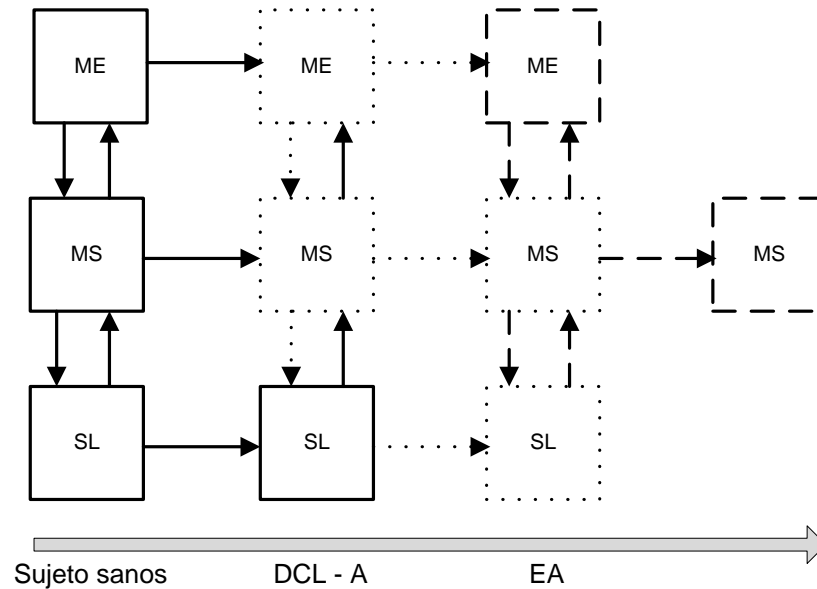


Figura. 17. Modelo explicativo de la vinculación de la memoria episódica verbal con la memoria semántica.

La Fig. 17. se puede interpretar de la siguiente manera: la memoria episódica en un sujeto sano funcionaría de manera adecuada al igual que la memoria semántica, y el sistema lingüístico; en los sujetos con diagnóstico de DCL-A la memoria episódica comenzaría a evidenciar algunas fallas que harían que en ciertas ocasiones se vea afectado el funcionamiento de la memoria semántica, y que sea más dificultoso encontrar y poder utilizar las palabras de manera adecuada ante un requerimiento específico; ya cuando la EA se encuentra diagnosticada el funcionamiento de la memoria episódica estaría muy afectado y este influiría de manera negativa en el funcionamiento de la memoria semántica lo cual, dificultaría mucho el intercambio de la información entre ambos sistemas y; en consecuencia los rendimientos en las tareas que impliquen a ambas memorias serían muy inferiores a los de los sujetos sanos y se observarían una mayor cantidad de errores y dificultades para llevar adelante dichas tareas.

6. Considerar al método DISTSEM como un instrumento valioso para poder diferenciar entre el envejecimiento normal y pacientes con EA (si bien es necesario seguir poniéndolo a prueba y realizar otras adaptaciones).

7. Se deben seguir perfeccionando y trabajando con los instrumentos que tradicionalmente se utilizan para evaluar a la memoria semántica y episódica, para que

éstos resulten instrumentos confiables y válidos para poder discriminar al grupo de pacientes con DCL de los sujetos sin patología y poder predecir si evolucionarán o no hacia una demencia, ya que como señala Labos (2008) éstos instrumentos son considerados como uno de los predictores cognitivos pre clínicos de la EA.

3. Aportes de los resultados

Este estudio ha generado un aporte esclarecedor al campo de la investigación de la memoria semántica y más específicamente acerca de cómo esta se afecta en una patología tan prevalente en la actualidad como la EA. Los resultados obtenidos y su análisis a la luz de investigaciones previas realizadas en este ámbito, ha permitido esclarecer un poco el debate en torno a los interrogantes planteados en cuanto al deterioro de la MS en los pacientes con diagnóstico de EA. Los resultados permitieron aportar evidencia de que:

Los pacientes con EA presentan un deterioro en su memoria semántica desde los comienzos de la enfermedad.

Se inicia por una degradación de la información perteneciente a la categoría semántica Seres Vivos y que luego se extiende a las demás categorías.

En un principio, las personas con EA tienen mayores dificultades en la diferenciación entre ejemplares de dicha categoría y pueden nombrar a los sv por su nivel base o la categoría supraordenada.

Otro de los temas discutidos en este trabajo fue el de la relación entre la memoria episódica y la memoria semántica y cómo una puede afectar a la otra en cuando se produce alguna alteración. Los resultados obtenidos concuerdan con la posturas que sostienen que el conocimiento episódico –y la información derivada de los acontecimientos autobiográficos y experiencias- se solapa con los contenidos de la memoria semántica y que la información procedente de ambos sistemas de memoria contribuye a la representación semántica de las palabras (Graham *et. al.*, 2000; Barsalou, 2008). Se realizó un aporte a partir de la propuesta de un modelo sobre la relación entre ambas memorias en el envejecimiento normal y en la EA (ver fig. 17).

Finalmente el principal aporte está dado por la presentación de un nuevo instrumento que permite discriminar entre personas sanas y con patología; partir de la evaluación de la memoria semántica verbal, más específicamente de la estimación de distancias semánticas entre pares de conceptos. El método DISTSEM (Vivas, 2008) nos puede brindar información cualitativa valiosa acerca de la alteración en la MS, y puede ser incorporado al ámbito clínico, como un instrumento que, junto con otros, se utilicen para la evaluación de personas de quienes se sospeche que presentan alguna alteración en su funcionamiento cognitivo. También puede ampliarse su utilización y puesta a punto para discriminar otras patologías diferentes a la EA.

4. Limitaciones del estudio y líneas de investigaciones futuras

Algunas de las limitaciones de este trabajo están relacionadas con que resulta difícil generalizar los resultados obtenidos debido a que la muestra de sujetos (sanos como pacientes) no es lo suficientemente amplia, debido a la dificultad que, se presenta habitualmente para encontrar pacientes diagnosticados con alguna patología (en este caso DCL-A y EA) y que cumplan con todos los criterios de inclusión que se requieren para participar de una investigación.

También sería interesante para poder tener más evidencia que apoye la idea de que la memoria semántica y episódica están relacionadas, realizar estudios similares en pacientes con otras patologías en las que se hallen afectadas ambas memorias (demencia fronto-temporal, epilepsia, ACV) para ver qué resultados se obtienen. Se puede seguir investigando a qué se debe el deterioro en ambas memorias, presente en los pacientes con EA, sí a una falla de esa memoria en particular o a una falla en otro de los procesos cognitivos o en las funciones ejecutivas.

Otra de las limitaciones de este trabajo, fue que no se utilizaron más tareas que permitan evaluar otros aspectos de la memoria semántica para poder tener una evidencia que de una fundamento más sólido a los resultados obtenidos sobre la degradación temprana de las categorías semánticas sv para los pacientes con EA, p.ej.: se podrían utilizar tareas que soliciten la evocación de atributos de varias categorías semánticas.

Se deben seguir realizando estudios y adaptaciones para mejorar la sensibilidad y especificidad del método DISTSEM para la evaluación de la memoria semántica en los momentos previos al diagnóstico de la EA y también ampliar su utilización a distintas poblaciones clínicas.

Se continuará trabajando en la evaluación de personas con DCL y de pacientes con EA probable, junto con el equipo de profesionales del Hospital privado de la Comunidad, para poder realizar un estudio epidemiológico para recabar datos de los pacientes con estas patologías en nuestra región para compararlas con otras regiones de nuestro país. También, se seguirá con una línea de trabajo que estudia el desarrollo de la memoria y otras funciones cognitivas a lo largo de la vida y su deterioro durante el envejecimiento.

REFERENCIAS

- Alberca, R., López-Pousa, S. (2002). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid. Médica Panamericana.
- Albert, M.S. (1996). Cognitive and neurbiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 13547-13551.
- Albert R. & Barabási AL. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Rev Modern Phys*, 74:47.
- Alhainen, K., & Rosenvall, A. (2001). Toimintakyvyn ja vaikeusasteen arvioiminen [Evaluation of functional ability and degree of severity]. In T. Erkinjuntti, J. Rinne, K. Alhainen, & H. Soininen (Eds.), *Muistihäiriöt ja dementia* (pp. 378-384). Helsinki: Duodecim.
- Allegri, R. (1999). Grupo de Neuropsicología de la Sociedad Neurológica Argentina. El Mini Mental State en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Rev Neurol Arg*, 24(1): 31-35
- Allegri RF, Laurent B, Thomas Anterion C & Serrano CM. (2005) La memoria en el envejecimiento, el deterioro cognitivo leve y las demencias. En Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA (eds): *Demencia: enfoque multidisciplinario.3a Ed.* Buenos Aires: Editorial Polemos, 351-72.
- Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Weinberger, D.R. & Goldberg, T.E. (1996). An investigation of semantic space in patients with schizophrenia. *Journal of International Neuropsychology Society*. 2 (4), 267–273.
- Alzheimer, A. (1907). Ueber eme eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Aligemeine Zeitschrfft lar Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 64, 146-148.
- Alzheimer's Disease International (2011). The World Alzheimer Report 2011. The benefits of early diagnosis and intervention. Alzheimer's Disease International (ADI) Ed.: U.S.
- American Psychiatrc Association Committee on Nomenclature and Statistics (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th edition, Washington, DC, Am. Psychiatry Association.
- Annett, M. (1959). The classification of instances of four common class concepts by children and adults. *British Journal of Educational Psychology*, 29, 223-236.
- Arnáiz, E. & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 34-41.
- Bäckman, L. & Small, B.J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 13, 267-276.
- Bäckman, L., Small, B.J. & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96-102.

- Balota, D.A, Dolan, P.O & Duchek, J.M. (2000). Memory changes in healthy older adults. In E. Tulving & F.I.M Craik (Eds.), *The Oxford Handbook of memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Barsalou, L.W. (1982). Context-independent and context-dependent information in concepts. *Memory & Cognition*, *10*, 82-93.
- Barsalou, L.W. (1983). Ad hoc categories. *Memory & Cognition*, *11*(3), 211–227.
- Barsalou, L.W. & Sewell, D. R. (1985). Contrasting the representation of scripts and categories. *Journal of Memory and Language*, *24*, 646–665.
- Barsalou, L.W (2003). Situated simulation in the human conceptual system. *Lang Cogn. Process.* *18*. 513-562.
- Barsalou, L.W. (2008). Cognitive and neural contributions to understanding the conceptual system. *Current Directions in Psychological Science*, *17* (2).
- Barsalou, L.W (2009). Simulation, situated conceptualization and prediction. *Philosophical transactions*, *364*, 1281-1289.
- Bayles, K., & Tomoeda, O. (1983). Confrontational naming impairment in dementia. *Brain and Language*, *19*, 98-114.
- Beatty, W. W., Testa, J. A., English, S., & Winn, P. (1997) Influences of clustering and switching on the verbal fluency performance of patients with Alzheimer’s disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *4*, 273-279.
- Benedet, M.J. (2002). *Neuropsicología Cognitiva. Aplicaciones a la clínica y a la investigación. Fundamento teórico y metodológico de la Neuropsicología cognitiva*. Madrid: IMSERSO.
- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Kelly, J.F., Aggarwal, N.T., Shah, R.C. & Wilson, R.S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, *66*, 1837-1844.
- Bird, H., Howard, D., & Franklin, S. (2000). Why is a verb like an inanimate object? Grammatical category and semantic category deficits. *Brain and Language*, *72*, 246–309.
- Boeve, B., McCormick, J., Smith, G., Ferman, T., Rummans, T., Carpenter, R., Ivnik, E., Kokmen, E., Tangalos, S., Knopman, E.C., & Petersen, R. (2003). Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, *60*, 477-480.
- Borgatti, S. (2002). *NetDraw. Network Visualization software*. Columbia: Analytic Technologies. Version 0.6.
- Borgatti, S. P., Everett, M. G., Freeman, L. C. 1999. *Ucinet 5.0 for Windows*. Natick: Analytic Technologies.
- Borge-Holthoefer J, Arenas A (2010) Semantic networks: structure and dynamics. *Entropy*, *12*(5):1264–1302.
- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., & Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *The Lancet*, *349*, 763-765.
- Bowles, N.L., Obler, L.K., & Albert, ML. (1987). Naming Errors in Healthy Aging and Dementia of the Alzheimer Type. *Cortex*, *23*: 519-524.

- Brandt, J. & Rich, J.B. (1996). Memory disorders in the dementias. En Baddeley A, Wilson B, Watts FN, eds. *Handbook of memory disorders*. West Sussex: John Wiley and Sons. p. 244-70.
- Brusco, LI, López, MF & Comesaña, A. (2009) Procesos de deterioro en la memoria en la demencia. En J. Vivas (Comp.) *Evaluación de redes semánticas. Instrumentos y Aplicaciones*. Mar del Plata: Eudem.
- Brusco, L I., Marquez, M. & Cardinali, D.P. (1998). Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinologic Letter*. 19. 111-115.
- Budson, A.E & Price, B.H. (2005). Memory dysfunction. *N Engl J Med*, 352(7):692–699.
- Burin, D., & Arizaga, R. (1998). Test Auditivo Verbal de Rey - versión Buenos Aires (TAVR - BA). Validez y fiabilidad para adultos mayores en Capital Federal. III Congreso Nacional de Neuropsicología, Buenos Aires.
- Bush, A.L, Allen, P.A. Kaut, K.P & Ogrocki, P.K. (2007). Influence of mild cognitive impairment on visual word recognition, *Neuropsychology Develop Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 14(4), 329-352.
- Bushell, C. M., & Martin, A. (1997). Automatic semantic priming of nouns and verbs in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 35, 1059-1067.
- Butman, J, Arizaga, RL, Harris P, Drake, M, Baumann, D, De Pascale, A, Allegri, RF, Mangone, CA & Ollari, JA (2001) El "Mini Mental State Examination" en Español. Normas para Buenos Aires. *Revista Neurológica Argentina*. 26 (1): 11-15.
- Capitani, E., Laiacona, M., Mahon, B., & Caramazza, A. (2003). What are the facts of semantic category-specific deficits? A critical review of the clinical evidence. *Cognitive Neuropsychology*, 20 (3/4/5/6) 213-261.
- Caramazza, A., Mahon, B. (2003). The organization of conceptual knowledge: The evidence from category-specific semantic deficits. *Trends in Cognitive Science*, 7, 354-361.
- Caramazza, A., & Mahon, B.Z. (2006). The organization of conceptual knowledge in the brain: the future's past and some future directions. *Cognitive Neuropsychology*, 23, 13-38.
- Caramazza, A. & Shelton, J.R. (1998). Domain specific knowledge systems in the brain: The animate–inanimate distinction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 1-34.
- Cerhan, J.H., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Machulda, M.M., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Petersen, R.C., & Tangalos, E.G. (2007). Alzheimer's disease patients' cognitive status and course years prior to symptom recognition. *Neuropsychology, development and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. 14, 227-235.
- Chan, AS, Butters, N & Salmon, D.P (1997). The deterioration of semantic networks in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 1. 297-303.
- Chertkow, H., Bub, D., & Seidenberg, M. (1989). Priming and semantic memory loss in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 36, 420-446.

- Christensen, H., Kopelman, M.D., Stanhope, N., Lorentz, L., & Owen, P. (1998). Rates of forgetting in Alzheimer dementia. *Neuropsychologia*, 36, 547-557.
- Chosak Reiter, J. (2000). Measuring cognitive processes underlying picture naming in Alzheimer's and cerebrovascular dementia: A general processing tree approach. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*, 22, 351-369.
- Collins A. & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psych Review*, 82, 407-428.
- Collins A. & Quillian, R. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Jrnl of Verb Lear and Verb Beh*, 8, 240-247.
- Comesaña, A., Vivas L & Pazgón E. (2009) Introducción a la evaluación de la memoria semántica en Neuropsicología. En J. Vivas (Comp.) *Evaluación de redes semánticas. Instrumentos y Aplicaciones*. MdP: Eudem
- Conrad, C. (1972). Cognitive economy in semantic memory. *Journal of Experimental Psychology*, 92, 149-154.
- Craik, F.I.M. & Jennings, J.M. (1992). Human memory. En: F.I.M. Craik, T.A. Salthouse (Eds.). *The Handbook of Aging and Cognition*. (pp. 51-110). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Craik, F.I.M. (2002). Cambios en la memoria humana relacionados con la edad. En: D. Park y N. Schwarz (Eds.). *Envejecimiento Cognitivo* (pp. 77-93) (1ª reimpression de la 1ª ed. en español; A. Suengas y M. Balinchón, Trads.). Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Trabajo original publicado en 2000).
- Cree, G.S. & McRae, K. (2003). Analysing the factors underlying the structure and computation of the meaning of chipmunk, cherry, chisel, cheese and cello (and many other such concrete nouns). *Journal of Experimental Psychology General*, 2, 163-201.
- Croot, K., Hodges, J. R., Xuereb, J., & Patterson, K. (2000). Phonological and articulatory impairment in Alzheimer's disease: A case series. *Brain and Language*, 75, 277-309.
- Crowe S. & Prescott T (2003) Continuity and change in the development of category structure: insights from the semantic fluency task. *Int J Behav Dev*. 27(5):467-479.
- Cumming T., Graham K. & Patterson K (2006) Repetition priming and hyperpriming in semantic dementia. *Brain Lang*, 98: 221-234.
- Cummings, J.L. (2000) Cognitive and behavioural heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurological basis. Response to commentaries. *Neurobiol Aging*, 21, 845-61.
- Cummings, J.L & Mega, M.S. (2003). *Neuropsychiatry and behavioral neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- Cummings, J. L., Vinters, H. V., Cole, G. M., & Khachaturian, Z. S. (1998). Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51 (Suppl. 1), S2-S17.
- Dalla Barba, G. & Rieu, D. (2001). Differential effects of aging and age-related neurological diseases on memory systems and subsystems. En: F. Boller y S.F. Cappa (Eds.). *Handbook of Neuropsychology* (2nd Ed., Vol. 6), 97-118, Amsterdam: Elsevier Science.

- Daly, E., Zaitchik, D., Copeland, M., Schmahmann, J., Gunther, J. & Albert, M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer Disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, 57, 675-680.
- Damasio, A.R., (1989). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*, 1, 123-132.
- Davidoff, J., & Roberson, D. (2004). Preserved thematic and impaired taxonomic categorisation: A case study. *Language and Cognitive Processes*, 19, 137-174.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & 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).
- Denney, N.W. & Lennon M.L. (1972). Classification: a comparison of middle and old age. *Developmental Psychology*, 7(2), 210-213. doi:10.1037/h0033005
- De Vega, M. (1984). *Introducción a la psicología cognitiva*. Madrid: alianza editorial.
- Devlin, J.T., Gonnerman, L.M., Andersen, E.S., & 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.
- Desai, A., & Grossberg, G. (2005). Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 64 (Suppl. 3), S34-S39.
- Drake, M. Harris, P. & Allegri, R. (2003). El efecto de fin de lista en el envejecimiento normal y en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, *Revista Argentina de Neuropsicología*, 1, 53-65.
- Dubois, B. *et al.* (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-746.
- Durgunoglu, A.Y. (1988). Repetition, semantic priming and stimulus quality: Implications for the interactive-compensatory reading model. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 14, 597-604.
- Economou, A., Papageorgiou, S.G., Karageorgiou, C. & Vassilopoulos, D. (2007). Non episodic memory deficits in amnesic MCI. *Cognitive and behavioural neurology*, 20, 99-106.
- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., & D'Agostino, R.B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer Disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Emery, O.B., Breslau, L. (1987). The acceleration process in Alzheimer's disease: thought dissolution in early onset and senile dementia alzheimer's type. *American Journal of Alzheimer's Care and Related Disorder & Research*, 2, 24-30.
- Farah, M.J & Mc. Clelland, J.L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: modality specificity and emergent category specificity, *General*, 120 (4), 339-357.
- Flicker, C., Ferris, S.H. & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-9.

- Folstein, M.F, Folstein, S.E & Mc. Hugh, P.R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *Journal of psychiatry research*, 12, 189.
- Fuentes, P. (2008). Demencia tipo Alzheimer. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F, Manes (comp). *Tratado de evaluación neuropsicológica clínica*. Bs. As: Akadia Ed. 263-269.
- Funnell, E., & Sheridan, J. (1992). Categories of Knowledge? Unfamiliar Aspects of Living and Nonliving Things. *Cognitive Neuropsychology*, 9 (2): 135-153.
- Garcés-Redondo, M., Santos, S., Pérez-Lazaro, C. & Pascual-Millan, L. F. (2004). The supermarket test: preliminary normative data in our milieu. *Revista de Neurología*. 39, 415-418.
- Garrard P, Perry R & Hodges JR. (1997) Disorders of semantic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 62: 431-5.
- Garrard, P, Patterson, K, Watson, PC & Hodges, JR. (1998) Category-specific semantic loss in dementia of the Alzheimer's type. *Brain*, 121:633-46.
- Garrard P, Lambon Ralph M.A, Hodges J. R, Patterson K. (2001). Prototypicality, distinctiveness, and intercorrelation: Analyses of the semantic attributes of living and nonliving concepts. *Cognitive Neuropsychology*, 18, 2.
- Garrard P, Lambon Ralph MA, Patterson K, Pratt K. H, Hodges J. R. (2005). Semantic feature knowledge and picture naming in dementia of Alzheimer's type: A new approach. *Brain and Language*, 93, 79-94.
- Giffard B, Desgranges B, Nore-Mary F, Lalevee C, Beaunieux H, et. al. (2002) The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: clues from hyperpriming and hypoprimering effects. *Brain*, 125: 2044.
- Goldstone, R., & Barsalou, L.W. (1998). Reuniting perception and conception. *Cognition*, 65, 231-262.
- Golomb, J., Kluger, A., Garrard, P., Ferris. (2001). *Clinician's manual on Mild Cognitive Impairment*. London: Sciences Press.
- Gonnerman, L.M, Andersen, E.S, Devlin, JT., Kempler, D. & Seidenberg, M.S. (1997). Double dissociation of semantic categories in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 57, 254-279.
- Goñi, J., Arrondo, G., Sepulcre, J., Martincorena, I., Vélez de Mendizábal, N., Corominas-Murtra, B., Bejarano, B., Ardanza-Trevijano, S., Peraita, H., Wall, D. & Villoslada, P. (2010). The semantic organization of the animal category: evidence from semantic verbal fluency and network theory. *Cognitive Processing*, 12 (2), 183-196.
- Goodglass, H. & Baker, E. (1976). Semantic field, naming and auditory comprehension in aphasia. *Brain and Language*, 3, 359-374.
- Grasso, L. & Peraita, H. (en prensa). Adaptación de ítemes de la Batería de Evaluación de la Memoria Semántica en la Demencia de tipo Alzheimer (EMSDA) a la población de la ciudad de Buenos Aires. *Interdisciplinaria, revista de Psicología y Ciencias Afines*.
- Graham, K. S., Simons, J. S., Pratt, K. H., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*, 38, 313-324.

- Green, R.E.A. & Kopelman, M.D. (1997). Neural organization of memory and memory impairments. En: Trimble, M.R., Cummings, J.L. (ed). *Contemporary behavioural neurology* (pp. 139-152). Boston. Butterworth-Heinenman.
- Grober, E., Lipton, R.B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54, 827-832.
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Robinson, K M., & D' Esposito, M. (1997) Lexical acquisition in probable Alzheimer's disease. *Brain and Language*. 60, 443-464.
- Grundman, M., Petersen, R.C., Ferris, S.H., Thomas, R.G., Aisen, P.S., Bennett, D.A. et al. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61, 59-66.
- Grupo de Trabajo de Neurología de la conducta y neurociencias cognitivas de la Asociación neurológica Argentina (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Revista Neurológica Argentina*, 3(2), 120-137.
- Guillozet, A.L., Weintraub, S., Mash, D.C., & Mesulam, M.M. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 60, 729-736.
- Hänninen, T., & Pulliainen, V. (2001). Neuropsykologinen seulonta [Neuropsychological screening]. In T. Erkinjuntti, J. Rinne, K. Alhainen & H. Soininen (Eds.) *Muistihäiriöt ja dementia*, 348-347. Helsinki: Duodecim.
- Hänninen, T., Pulliainen, V., Salo, J., Hokkanen, L., Erkinjuntti, T., Koivisto, K., Viramo, V., Soininen, H., & Suomen muistitutkimusyksiköiden asiantuntijaryhmä (1999). Kognitiiviset testit muistihäiriöiden ja alkavan dementian varhais- diagnostiikassa: CERAD-tehtäväsarja [Cognitive tests in diagnosing memory disorders and early dementia: CERAD measures]. *Suomen Lääkärilehti*, 54, 1967- 1975.
- Harley, T.A., & Grant, F. (2004). The role of functional and perceptual attributes: Evidence from picture naming in dementia. *Brain and Language*, 91, 223-234.
- Harris, P (2005) Evaluación de la memoria. En *Demencia: enfoque multidisciplinario*. Editores Mangone, C.A, Allegri, R.F, Arizaga, R. L & Olari, J. A. Buenos Aires, Ed. Polemos.
- Heindel, WC., Salmen, D.P., Shults, O.W., Walcke, PA., & Butters, N. (1989). Neuropsychological Evidence for Multiple Implicit Memory Systems. A Comparison of Alzheimer's, Huntingtons, and Parkinson's Disease Patients. *The Journal of Neuroscience*, 9 (2), 582-587.
- Heit, E. (1997). Knowledge and concept learning. In K. Lamberts & D. Shanks (Eds.) *Knowledge, concepts and categories*, 7-41. Hove, England: Psychology Press.
- Hillis, A.E., & Caramazza, A. (1991). Category-specific naming and comprehension impairment: A double dissociation. *Brain*, 114, 2081-2094.
- Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129, 2811-2822.
- Hodges, J.R & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of the Alzheimer's disease? Neuroatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*.33, 441-59.

- Hodges, JR, Patterson, K., Graham, N., & Dawson, K. (1996). Naming and knowing in dementia of Alzheimer's type. *Brain Language*, 54, 302-25.
- Hodges J.R., Salmon D.P., & Butters N. (1992) Semantic Memory Impairment in Alzheimers Disease: Failure of Access or Degraded Knowledge, *Neuropsychologia*, 30 (4), 301-314.
- Hubert, L. and Schultz, J. (1976) Quadratic assignment as a general data-analysis strategy. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 29, 190-241.
- Huapaya, C, Lizarralde, F. & Arona, G. (2009). INFOSEM: un sistema informática para evaluar conocimiento basado en la distancia semántica. En J. Vivas (Comp.) *Evaluación de redes semánticas. Instrumentos y Aplicaciones*. MdP: Eudem.
- Huapaya, C, Lizarralde, F, Arona, G & Vivas, J (2010). Sesgos en la evaluación del estudiante con bajo rendimiento. Un sistema de mejoramiento del diagnóstico basado en Lógica Difusa. *Revista de Educación (en línea)*. Disponible en internet: http://200.16.240.69/ojs/index.php/r_educ/article/view/13.
- Huff, F.J, Corkin, S & Growdon, J.H (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain Language*, 28, 235-249.
- Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A., & Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 140, 566-572.
- Johnson, S.C. (1967). Hierarchical Clustering schemes. *Psychometrika*, 29,190-241.
- Johnson, M., Bonilla, J. & Hermann, A. (1995). Effects of relatadness and numbers of distracters on attributes judgments in Alzheimer`s disease, *Neuropsychology*, 11 (3), 392-399.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, 5. (1983). *The Boston Naming Test* (2 ed.). Philadelphia: Lea and Febiger. (Traducción y adaptación en castellano de Garcia-Albea y Sánchez, en Editorial Médica Panamericana, 1986).
- Kaufer, D.I. & Cummings, J.L. (1997). Dementia and Delirium: an overview. En: T.E. Feinberg y M.J. Farah (Eds.). *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, New York: McGraw Hill, 499-520.
- Kertesz, A., Appell, J., & Fisman, M. (1986). The dissolution of language in Alzheimer's disease. *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 13, 415- 418.
- Knapp, A. G., & Anderson, J. A. (1984). Theory of categorization based on distributed memory storage. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory', and Cognition*, 10, 616-637.
- Labos, E. (2008). Evaluación de la memoria en neuropsicología. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F, Manes (comp). *Tratado de evaluación neuropsicológica clínica*. Bs. As: Akadia Ed. 263-269.
- Laiacona, M. Barbarotto, R., Trivelli, C. & Capitani, E. (1993). Disossezioni semantiche intercategoriali: descrizione di una batteria standardizzata e dati normativi. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 54, 209-248.
- Laiacona, M & Capitani, E. (2001). A case of prevailing deficit of nonliving categories or a case of prevailing sparing of living categories? *Cognitive Neuropsychology*, 18, 39-70

- Laine, M., Vuorinen, E., & Rinne, J. O. (1997). Picture naming deficits in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 126-140.
- Lambon-Ralph, M. A., Howard, D., Nightingale, G. & Ellis, A. W. (1998). Are living and non-living category-specific deficits causally linked to impaired perceptual or associative knowledge? Evidence from a category-specific double dissociation. *Neuroncase*, 4, 311-338.
- Lambon Ralph, M. A., Lowe, C., & Rogers, T. T. (2007). Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: Evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model. *Brain*, 130, 1127-1137.
- Laws, K.R, Moreno Martínez, F.J & Goñi-Imízcoz, M. (2007) Revisión teórica del deterioro categorial, su entidad y los problemas metodológicos asociados a su estudio. *Revista de Neurología*, 44: 747-754.
- Lezak, M.D, Howieson, D.B & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed). New York. Oxford University Press.
- Light, L.L. (1992). The organization of memory in old age. En: F.I.M. Craik, T.A. Salthouse (Eds.). *The Handbook of Aging and Cognition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 111-165.
- Lin, E. L. & Murphy, G. L. (2001). Thematic relations in adults' concepts. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 3-28.
- López, O.L., & Becker, J.T. (2004). The natural history of Alzheimer's disease. En: R. Morris y J. Becker. *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (2nd ed.) (pp. 47-61). New York: Oxford University Press.
- Lovestone S. (1999). Activities of daily living. In: McKeith I (eds.). *Outcome measures in Alzheimer's disease*. London. Martin Dunitz: 27-36.
- Mahon, B. & Caramazza, A. (2003). Constraining questions about the organization and representation of conceptual knowledge. *Cognitive Neuropsychology* 20 (3/4/5/6), 433-449.
- Mahon, B.Z. & Caramazza, A. (2006). Category-specific knowledge, sensory modalities, and features: Clues from neuropsychology and functional neuroimaging. In: *Encyclopedia of Language and Neurolinguistics*, (2nd edition), Amsterdam, NL: Elsevier Science.
- Mahon, B. & Caramazza, A. (2009). Concepts and categories: A cognitive neuropsychological perspective. *Annual Review of Psychology*, 60, 27-51.
- Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL & Ollari JA. (2005). *Demencia: enfoque multidisciplinario. 3a Ed.* Buenos Aires: Editorial Polemos.
- Mangone, C.A. (2008). Epidemiología de las demencias. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F, Manes (comp). *Tratado de evaluación neuropsicológica clínica*. Bs. As: Akadia Ed. 470-475.
- Mangone CA, De Pascale AM, Gigena VMG, et al. (1995). Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer (ADAS). Adaptación a la lengua castellana. Confiabilidad interexaminadores en retesteo seriado. *Rev Neurol Arg*, 20:31-42.

- Manoiloff, L. (2010). *El acceso al léxico a partir del objeto*. Tesis doctoral no publicada, Universidad de Córdoba, Córdoba.
- Manoiloff, L., Artstein, M., Canavoso, M., Fernández, L., & Segui, J. (2010). Expanded norms for 400 experimental pictures in an Argentinean Spanish-speaking population. *Behavior Research Methods*, 42(2), 452-460. doi: 10.3758/BRM.42.2.452
- Manschreck T. C., Maher B. A., Milavetw J. J., Ames D., Weisstern C. C. & Schneyer M.K. (1988). Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. 1: 61-66.
- Markesbery, W.R., Schmitt, F.A., Kryscio, R.J., Davis, D.G, Smith, C.D. & Wekstein, D.R. (2006). Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63, 38-46.
- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annual Review of Psychology*, 58, 25-45. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190143.
- 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, 191-224.
- Martin, A. & Caramazza, A. (2003) *The organization of conceptual knowledge of the brain: the neuropsychological and neuroimaging perspectives*, A. Martin & A. Caramazza (Ed.) Palgrave mcmillan Psychological press.
- Martin, A. & Chao, L.L (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current opinion in Neurobiology*, 11, 194-201.
- Martin, A. & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain Language*, 19, 144-151.
- Martinez Cuitiño, M. (2007) Teorías del conocimiento conceptual, *Revista Argentina de Neuropsicología*, 9, 33-49. www.revneuropsi.com.ar.
- Martinez Cuitiño, M & Barreyro JP. (2010). ¿Pirámides y palmeras o pirámides y faraones?: Adaptación y validación de un test de asociación semántica al español. *Interdisciplinaria*. 27 (2).
- Masur, O M, Sliwinski, M., Lipton, RE., Blau, AD., & Crystal, HA. (1994). Neuropsychological Prediction of Dementia and the Absence of Dementia in Healthy Elderly Persons. *Neurology*. 44:1427-1432.
- Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's Disease. *Lancet*, 349, 1546-1549.
- Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34: 939-944.
- Mc Namara, T. P. & Holbrook, J. B. (2003). *Semantic Memory and Priming*. NJ: John Wiley and Sons.
- Mc Rae, K. & Cree, G.S. (2002). Factors underlying category-specific semantic deficits. En E.M.E. Forde y Humphreys (eds.): *Category-specificity specificity in mind and brain*, East Sussex, UK: Psychology Press. 211-249.

- Mc Rae, K., Cree, G., Seidenberg, M., & Mc.Norgan, C. (2005). Semantic features production norms for a large set of living and nonliving things, *Behavioral searches methods, instruments and computers*, 37 (4), 547-559.
- Medin, & Smith, E.E (1984). Concepts and concepts formation. *Annual review of Psychology*, 35, 113-138.
- Mendez, M & Cummings, J. (2003). *Dementia a clinical approach*. 3ed. Philadelphia: Elsevier Science.
- Mervis, C.B. & Crisafi, M.A. (1982). Order of acquisition of subordinate-, basic-, and superordinate level categories. *Child Development*, 53, 258-266.
- Miceli, G., Turriziani, P, Caltagirone, C, Capasso, R, Tomaiuolo, F. & Caramazza, A. (2002). The neural correlates of gramatical gender: an fMRI investigation. *Journal of cognitive neuroscience*, 14, 618-28.
- Moss, MB., Albert, MS., Butters, N., & Payne, M. (1988). Differential Patters of Memory Loss Among Patients with AlzheimE's Disease, Huntíngtons Disease, and Alcoholic Korsakoffs Syndrome. *Archives of Neurology*, 43, 239-246.
- Moss, H.E., Tyler, L.K. & Devlin, J.T. (2002). The emergence of categoryspecifi deficits in a distributed semantic system. En En M.E. Forde & G.W. Humphreys (Eds.).
- Mulet, B., Sánchez Casas, M., Arrufat, T. Figuera, L. Labad, A & Rosich, M. (2005). Deterioro cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*, 17, 250-256.
- Murphy, G. L., & Medin, D. L. (1985). The role of theories in conceptual coherence. *Psychological Review*, 92, 289- 316.
- Murphy, G.L. (2002). *The big book of concepts*. Cambridge, MA: MIT Press.
- 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 Eutters, (Eds.). *Neuropsychology of Memory* 2nd edition, Nueva York: The Guilford Press.
- 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, 489-97.
- Nebes, RD. (1997). Alzheimer's Disease: Cognitive Neuropsychological Aspects. En: T.E. Feinberg y M.J. Farah (Eds.). *Behavioral Neurology and Neuropsychology* (545-569). New York: McGraw Hill.
- Nebes, R. D., & Halligan, E. M. (1996). Sentence context influences the interpretation of word meaning by Alzheimer patients. *Brain and Language*, 54, 233.
- Nelson, K. (1986). *Event knowledge. Structure and function in development*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Nestor, P.J., Fryer T D. & Hodges J. R (2006) Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage* 30, 1010-1020.
- Neugroschl, J. & Davis, K. (2002). Biological markers in Alzheimer disease, *The American journal of geriatric psychiatry*, 10, 660-677.

- Nicholas, M., Obler, L. K., Albert, M. L., & Helm-Estabrooks, N. (1985). Empty speech in Alzheimer's disease and fluent aphasia. *Journal of Speech and Hearing Research*, 28, 405-410
- Ober, BA, Dronkers, NF, Koos, E, Delis, DC & Friedland, R.P (1986). Rretrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 75-92.
- Ober, BA & Shenaut, G.K (1988). Lexical decision and *priming* in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 26, 273-86.
- Obler, L.K., y Albert, ML. (1984). Language in aging. En ML. Albert (Ed.), *Clin/cal neurology of agíng*. Nueva York: Oxford University Press.
- Pagés Larraya F, Grasso L. & Marí G. (2004). Prevalencia de las demencias de tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias en la República Argentina. *Rev Neurol Arg*, 29: 148-53.
- Pasquier, F. (1999). Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *Journal of Neurology*, 246, 6-15.
- Patterson, Nestor, P. & Rogers, T (2007). What do you know what you know? The representation of semantic knowledge in human brain. *Nature Reviews Neuroscience* 8, 803–808.
- Peña- Casanova, J. (1999). *Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos*. Barcelona. Fundación la Caixa.
- Peña- Casanova, J. (2005). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona Revisado*. Barcelona. Masson.
- Peraita, H., Diaz, C., & Anlló- Vento, L. (2008). Processing of semantic relations in normal aging and Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 33-46. doi: 10.1016/j.acn.2007.09.001
- Peraita, H., Elosúa, R. & Linares, P. (1992). *Representación de categorías naturales en niños ciegos de nacimiento*. Madrid: Trotta.
- Peraita, H., González Labra, MJ., Sánchez Bernardos, ML & Galeote Moreno, MA. (2000). Batería de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*.12 (2), 192-200.
- Peraita, H., Linares, P. & Elosúa, R. (1990). Conceptual representation: thoughts and suggestions form data on a sample of blind subjects. *Actas cognitiva*, 90, 851-856.
- Peraita, H. & Moreno Martinez, F (2003) Revisión del estado actual del campo de la memoria semántica. *Anuario de Psicología*, 34, 321-336.
- Peraita, H & Moreno, F.J (2006) Análisis de la estructura conceptual de las categorías naturales y artificiales en una muestra de pacientes de Alzheimer, *Psicothema*, 34 (3), 492-500.
- Perry, R.J., & Hodges, J.R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2277-2284.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Kokmen, E., Ivnick, R.J. & Tangalos, E.G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42, 396-401.

- Petersen, R.C (1995) Normal aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *The Neurologist*, 1, 326-344.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E & Tangalos, E.G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, Suppl. 1, 65-69.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnick, R.J., Tangalos, E.G & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R.C. (2000). Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología*, 15, 93-101.
- Petersen, R.C. (2003). Conceptual Overview. En: R.C. Petersen (ed.). *Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease* (1-14). New York: Oxford University Press.
- Petersen, RC (2006) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal International Medical*, 256: 183-194.
- Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., Soininen, H., & Aronen, H. J. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, 47, 470-476
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y. & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease, *Arch. Neurol*, 50(4), 374-379.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V., & Eustache, F. (2003) Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126, 2203-2219.
- Prescott T.J, Newton L.D, Mir N.U, Woodruff P.W & Parks R.W. (2006). A new dissimilarity measure for finding semantic structure in category fluency data with implications for understanding memory organization in schizophrenia. *Neuropsychology*, 20(6):685-699.
- Quillian, M.R. (1968). Semantic memory. En M. Minsky (Ed.), *Semantic information processing*, Cambridge, MA: MIT Press.
- Rami, L., Gómez-Anson, B., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., Monte, G.C, Lladó, A. & Molinuevo, J.L. (2007). Longitudinal study of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease: clinical, neuropsychological and magnetic resonance spectroscopy features. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 402-410.
- Rantakrans, M. (1996). *Mini-mental state examination ja sen laajennettu versio dementian seulontamenetelminä: Kriteerivaliditeetin vertailu* [Mini-mental state examination and its extended version as a screening method of dementia: Comparison of the validity criteria]. Alzheimer-keskusliitto ry. Raportti 1/1996. Helsinki: Alzheimer-keskusliitto.
- Reisberg, B. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiological Aging*, 27, 471-481.

- Resberg, B (1988). Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 653-659.
- Reisberg, B. (1983). Clinical presentation, diagnosis, and symptomatology of age-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. In: B. Reisberg (Ed.). *Alzheimer's disease. The standard reference*. (pp. 173-187). New York: The Free Press.
- Reisberg, B., Ferris S.H, De Leon M.J & Crook T. (1982) The Global Deterioration Scale of assessment of primary degenerative dementia, *American Journal of Psychiatry*. 139, 1136-1139.
- Reitan RM. (1958) Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 8:271.
- Reuter-Lorenz, P.A. (2002). Neuropsicología cognitiva del cerebro envejecido. En: D. Park, y N. Schwarz (Eds.). *Envejecimiento Cognitivo* (95-116). Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Traducción de A. Suengas y M. Belinchón).
- Reverberi, C., Laiacona, M., & Capitani, E. (2006). Qualitative features of semantic fluency performance in mesial and lateral frontal patients. *Neuropsychologia*, 44, 469-478.
- Rey, A. (1964) *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rips, Shoben & Smith (1973). Semantic Distance and the verification of semantic relations. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 14, 665-681.
- Ritchie, K., Artero, S. & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
- Roca, M. & Manes, F (2008). Test de *screening* para demencias. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F, Manes (comp). *Tratado de evaluación neuropsicológica clínica*. Bs. As: Akadia Ed. 477-496.
- Rogers, T.T., Lambon Ralph, M.A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J L., Hodges, J. R., *et al.* (2004). Structure and deterioration of semantic memory: A neuropsychological and computational investigation. *Psychological Review*, 111, 205-235.
- Rogers, SL & Friedman, RB (2008) The Underlying Mechanisms of Semantic Memory Loss in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia. *Neuropsychologia*. 15. 46(1), 12-21.
- Rosch, E. (1975). Cognitive representations of semantic categories. *Journal of Experimental Psychology: General*, 104, 192-233.
- Rosch, E., Mervis, C.B., Gray, W.D., Johnson, D.M, & Boyes-Braem, P. (1976). Basic objects in natural categories. *Cognitive Psychology*, 8, 382-439.
- Rosch, E. (1978) Principles of categorization. In E. Rosch & Lloyd (Eds.), *Cognition and categorization*, 27-48, Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Salmon, DP, Heindel, WC & Lange, K.L (1999). Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: implications for the integrity of semantic memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 692-703.

- Salthouse, T.A. (1991). *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale NJ. Erlbaum.
- Sartori, G., Job F., Miozzo M., Zago & 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. & Lombardi, L. (2004). Semantic relevance and semantic disorders. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 439-452. doi:10.1162/089892904322926773.
- Sass, K., Sachs, O., Krach, S., & Kircher, T. (2009). Taxonomic and thematic categories: Neural correlates of categorization in an auditory-to-visual priming task using fMRI. *Brain Research*, 1270, 78-87.
- Schacter, D.L., Kaszniak, A.W., & Kihlstrom, J.F. (1991). Models of memory and the understanding of memory disorders. En: T. Yanagihara y R.C. Petersen (Eds.). *Memory Disorders. Research and Clinical Practice* (pp. 111-134). New York: Dekker
- Schacter, D.L. & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994?. En: D.L. Schacter y E. Tulving (Eds.). *Memory Systems 1994* (1-38). Cambridge: The MIT Press.
- Schacter, D.L., Wagner, A.D. & Buckner, R.L. (2000) Memory systems of 1999. In Tulving, E. and Craik, F.I.M. (Eds.) *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Oxford University Press. 627-643.
- Schaie, K.W. (1996). *Intellectual development in adulthood. The Seattle longitudinal study*. Cambridge. Cambridge University Press.
- Schreuder, R., & Flores D'Arcais, G. B. (1989). Psycholinguistic issues in the lexical representation of meaning. In W. Marslen-Wilson (Ed.), *Lexical representation and process* (pp. 409-436). Cambridge, MA: MIT Press.
- Schwartz S, Baldo J, Graves RE & Brugger P (2003). Pervasive influence of semantics in letter and category fluency: a multidimensional approach. *Brain Lang*, 87:400–411
- Shelton, J. & Caramazza, A. (1999). Deficits in lexical access and semantic processing: Implications for models of normal language. *Psychonomic Bulletin and Review*, 6, 5-27.
- Shuttleworth, E.C, & Huber, S.J. (1988). The naming disorders of dementia of Alzheimer type. *Brian and Lenguage*, 34, 222-234.
- Sigman, M. & Cecchi, G.A. (2002). Global organization of the Wordnet lexicon *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, 1742-1747.
- Silveri, M. C., Cappa, A., Mariotti, P. & Puopolo, M. (2002). Naming in patients with Alzheimer's disease: Influence of age of acquisition and categorical effects. *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 24 (6), 755-764.
- Silveri MC, Daniele, A, Giustolisi, L & Gainotti, G. (1991). Dissociation between knowledge of living and nonliving things in dementia of the Alzheimer type, *Neurology*, 41,545-546.
- Simmons, W.K. & Barsalou, L.W. (2003). The similarity-in-topography principle: reconciling theories of conceptual deficits. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 451-486.

- Slachevsky, A. & Oyarzo, F. (2008) Las demencias: historia, concepto clasificación y aproximación clínica. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F, Manes (Comp). *Tratado de evaluación neuropsicológica clínica*. Bs. As: Akadia Ed. 449-467.
- Small, B.J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O.& Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413-420.
- Small, B.J., Mobly, J.L., Laukka, E.J., Jones, S. & Bäckman, L. (2003). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 29-33.
- Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Jicha GA, Cooper G, et al. (2007). Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology*; 68: 1268–73.
- Smith, S., Faust, M., Beeman, M., Kennedy, L. & Perry, D. (1995). A property level analysis of lexical semantic representation in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 49, 263-279.
- Smith, E.E. & Jonides, J. (2000). The cognitive neuroscience of categorization. In M. Gazzaniga (Ed.) *The New Cognitive Neurosciences, 2nd Edition*, Cambridge, MA: MIT Press.
- Smith, E.E & Medin, D.L (1981). *Categories and concepts*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Snowden, JS, Griffiths, HL & Neary, D. (1996). Semantic and episodic memory interactions in semantic dementia: Implications for retrograde memory function, *Cognitive Neuropsychology*, 13, 1101-1137.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Starkstein, S.E., Boller, F., & Garau, L. (2005). A two-year follow-up study of remote memory in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 336-341.
- Stern, Y. & Rakitin, B.C. (2004). Age-related differences in executive control of working memory. *Memory and Cognition*, 32, 1333-1345.
- Stewart, F, Parkin, A. & Hunkin, N.M. (1992). Naming impairments following recovery from Herpes Simplex Encephalitis Category-Specific? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 44A, 261-284.
- Stirling, J., Hellewell, J., Blakey, A., & Deakin, W. (2006). Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychological Medicine*, 36(4), 475-484.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2000). Adult clinical neuropsychology, lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401-403.
- Tabert, M.H., Manly, J.J., Liu, X., Pelton, G.H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y. & Devanand, D.P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 63, 916-924.

- Taylor, K.I., Moss, H.E. & Tyler, L.K. (2006). Perirhinal cortex lesions in humans impair the crossmodal integration of meaningful object features. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, Suppl., G73.
- Taylor, K.I., Moss, H.E., & Tyler, L.K. (2007) The conceptual structure account: a cognitive model of semantic memory and its neural instantiation. En: J. Hart & M. Kraut (Eds.) *Neural basis of semantic memory*. (pp. 265-301). Cambridge University Press.
- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E. & St. George-Hyslop, P.H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patient: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Tippett, L.J, Grosman, M & Farah, M. (1996). The semantic memory impairment of Alzheimer's disease : category specific ?. *Cortex*, 32 (1), 143-153.
- Tippett, L.J., McAuliffe, S. & Farah, M. (1995). Preservation of categorical knowledge in Alzheimer's disease : a computational account, *Memory*, 3 (3/4), 519-533.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease Associated Disorders*, 13, 38-46.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S.; y cols. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cogn Behav. Neurol.* 20 (4): 219-224.
- Tróster Al., Butters N., Salmon OP., Munro Cullum C., Jacobs D., Brandt J., & White R.P. (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.
- Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G (1997) Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11(1): 138-146
- Troyer, A., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M.P. & Stuss, D.T. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal and temporal lobes lesions. *Neuropsychologia*, 36(6) 499-504.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (381-403). New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. New York: Oxford University Press.
- Tulving, E. (2000). Introduction to Memory. In M.S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences*, 2nd Ed. Cambridge, MA: MIT Press. 727-732.
- Tulving, E. (2002) Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Rev. Psychol.* 53:1-25.
- Tulving, E. (2005). Episodic memory and autoecesis: Uniquely human? In H. S. Terrace, & J. Metcalfe (Eds.), *The Missing Link in Cognition*. New York, NY: Oxford University Press. 4- 56.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.

- Tuokko H, & Mc Dowell, I (2006). An overview of mild cognitive impairment. In: Tuokko H, Hultsch, DF, editors. *Mild cognitive impairment: International perspectives*. New York (NY): Taylor & Francis. 3-28.
- Tversky, S. (1977) Features of similarity. *Psychological Review*, 84, 327-352.
- Tversky, B., & Hemenway, K. (1984). Objects, parts, and categories. *Journal of Experimental Psychology: General*, 113, 169-193
- Tyler, L.K. *et al.* (2000) Conceptual structure and the structure of concepts. *Brain Language*. 75, 195–251
- Tyler, L.K & Moss, H.E. (2001). Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends in Cognitive Sciences*, 5: 244-253.
- Ungerer, F. & Schmid, H. J. (1996). An introduction to cognitive linguistics. Harlow Essex: Addison Wesley Longman.
- Valle, F. & Cuetos, F. (1995). EPLA: evaluación del procesamiento lingüístico en la afasia. Hove: UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- Valle´e -Tourangeau, F., Anthony, SH., & Austin, NG. (1998). Strategies for generating multiple instances of common and ad hoc categories. *Memory*, 6 (5), 555–592.
- Van der Linden, M. (1994). Mémoire à long terme et vieillissement. En: M. Van der Linden et M. Hupet (Eds.). *Le vieillissement cognitif* (87-140).
- Van der Cammen, T.J., Croes, E.A., Dermaut, B., De Jager, M.C., Cruts, M., Van Boreckhoven, C., & Van Duijn, C.M. (2004). Genetic testing has no place as a routine diagnostic test in sporadic and familial cases of Alzheimer’s Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 2110-2113.
- Van Mechelen, I. & Michalski, R. S. (1993), General introduction: purpose, underlying ideas, and scope of the book, en Van Mechelen, I., Hampton, J., Michalski, R. S. y Theuns, P. (Eds.), *Categories and concepts. Theoretical view and inductive data analysis*. Academic Press, London.
- Vinson, D. & Viggliocco, G.(2002). A semantic analysis of grammatical class impairments, *Journal of neurolinguistics*, 15, 317-351.
- Visser PJ, Scheltens P. & Verthey FRJ. (2005). Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer’s disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 76: 1348-54.
- Vivas, J. (2004). Método Distsem: procedimiento para la evaluación de distancias semánticas. *Revista Perspectivas en Psicología, Revista de Psicología y Ciencias Afines.1* (1). 56-61. ISSN 1668-7175.
- Vivas, J. (2008). Distsem. Un Método de captura y graficación de Redes Semánticas. Aplicaciones a Educación y a Neuropsicología. *Revista Mexicana de Psicología*. Nro. Especial Octubre 2008, 27-31.
- Vivas, J (2009) Modelos de memoria semántica. En J. Vivas (Comp.) *Evaluación de redes semánticas. Instrumentos y Aplicaciones*. MdP: Eudem.
- Warrington, E.K. & Mc Carthy, R.A. (1987). Categories of knowledge: further fractionations and an attempted integration. *Brain*, 110, 1.273-1.296.

- Warrington, E.K. & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain*, 107, 829-854.
- Wasserman, S. & Faust, K. (1998). *Social Network Analysis. Methods and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Weiner, M.F. & Lipton, A.M. (2005). *Demencias: Investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona. Masson.
- Weintraub, S. (2000). Neuropsychological Assessment of Mental State. En: M.M. Mesulam (Ed.). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (2nd edition, 121-173). New York: Oxford University Press.
- Zakzanis, K.K., Leach, L. & Kaplan, E. (1999). *Neuropsychological differential diagnosis*. Lisse. Sweets & Zeitlinger Publishers.
- Zaninno, GD, Perry, R, Carlesimo, G., Pasqualetti, P & Caltagirone, C & (2002). Category-specific impairment in patients with Alzheimer's disease as a function of disease severity: a cross-sectional investigation. *Neuropsychologia*; 40 (13) 2268-79.
- Zaninno, GD, Perry, R, Pasqualetti, P, Caltagirone, C & Carlesimo, G. (2006). (Category-specific) semantic deficit in Alzheimer's patients: the role of semantic distance. *Neuropsychologia*; 44(1):52-61.
- Zaninno, GD, Buccione, I, Perry, R, Macaluso, E, Lo Gerfo, E, Caltagirone, C & Carlesimo, G. (2009). Visual and semantic processing of living things and artifacts: and fmRI study. *Journal of cognitive neuroscience*.

CAPITULO VII

ANEXOS

Anexo 1

Criterios diagnósticos DSM-IV para la enfermedad de Alzheimer.

- A. Desarrollo de múltiples déficits cognoscitivos que se manifiestan por ambos:
1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
 2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - (a) afasia (alteración del lenguaje)
 - (b) apraxia (deterioro de la capacidad para realizar actividades motoras, estando intacta la función motora)
 - (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, estando intacta la función sensorial)
 - (d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan
- (1) un deterioro significativo de la actividad laboral o social y
 - (2) representan una merma importante de su nivel previo de actividad
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D. Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
- (1) otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
 - (2) enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).

(3) enfermedades inducidas por sustancia

E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

F. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno del EJE1 del DSMIV (p ej. trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, etc).

Anexo 2

Criterios NINCDS-ADRDA para la enfermedad de Alzheimer

I. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE

1. Demencia establecida por examen clínico y documentada por el MMSE, la escala de Blessed o alguna prueba similar, y confirmada por tests neuropsicológicos.
2. Déficit en dos o más áreas de la cognición
3. Empeoramiento progresivo de la memoria o de otras funciones cognitivas
4. Ausencia de alteraciones de la conciencia
5. Inicio entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65 años de edad
6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que por ellas mismas pudieran dar cuenta de los trastornos progresivos en la memoria y la cognición.

II. El diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE está apoyado por:

1. Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia), y la percepción (agnosia).
2. Historia familiar de trastornos similares, particularmente si están confirmados neuropatológicamente.
3. Exploraciones de laboratorio que muestran: punción lumbar evaluada mediante técnicas estándar normal, patrón normal o incremento de actividad lenta en el EEG, evidencia de atrofia cerebral en la TAC o la RM y progresión documentada mediante observaciones seriadas.

III. Otros rasgos clínicos consistentes con el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE tras la exclusión de otras causas de demencia distintas de la enfermedad de ALZHEIMER:

1. Mesetas en el curso de la progresión de la enfermedad
2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, reacciones catastróficas verbales, emocionales o físicas, alteraciones sexuales y pérdida de peso.
3. Otras alteraciones neurológicas en ciertos pacientes, especialmente en las fases más avanzadas de la enfermedad, incluyendo signos motores (incremento del tono muscular, mioclonías o trastornos de la marcha).

IV. Rasgos que hacen incierto el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE

1. Inicio brusco, apoplético
2. Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, trastornos sensoriales, defectos de campos visuales e incoordinación en las fases tempranas de la enfermedad.
3. Crisis o trastornos de la marcha en el inicio o muy al principio del curso de la enfermedad

V. Diagnóstico de la enfermedad de ALZHEIMER POSIBLE

1. Se puede realizar en base del síndrome demencia, en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátrica o, sistémicas suficientes para causar demencia y, en la presencia de variaciones en el inicio, la presentación y el curso clínico.
2. Se puede realizar en presencia de una segunda enfermedad sistémica o enfermedad cerebral suficiente para producir demencia, que no se considera ser la causa de demencia.

3. Debería usarse en estudios de investigación cuando se identifica un único trastorno cognitivo grave en ausencia de otra causa identificable.

Anexo 3- Planilla de administración de DISTSEM

DIGA COMO SON DE PARECIDOS O CUANTO ESTAN REALACIONADOS
LOS SIGUIENTES CONCEPTOS

NADA PARECIDOS (NP)- ALGO PARECIDOS (AP)-MUY PARECIDOS (MP)

EJEMPLOS			
MANZANA-FRUTAS	NP-AP-MP		
PERRO-ANIMALES	NP-AP-MP		
SACO-ANIMALES	NP-AP-MP		
CANARIO-TIBURON	NP-AP-MP	MESA-POLLERA	NP-AP-MP
ANIMALES-CANARIO	NP-AP-MP	ROPA-PERA	NP-AP-MP
CANARIO-ROPA	NP-AP-MP	PERA-BANANA	NP-AP-MP
TIBURON-ROPERO	NP-AP-MP	FRUTAS-BANANA	NP-AP-MP
ANIMALES-TIBURON	NP-AP-MP	PERA-FRUTAS	NP-AP-MP
BANANA-ANIMALES	NP-AP-MP	MUEBLES-FRUTAS	NP-AP-MP
ANIMALES-FRUTAS	NP-AP-MP	MESA-MUEBLES	NP-AP-MP
MUEBLES-ANIMALES	NP-AP-MP	ROPERO-MUEBLES	NP-AP-MP
POLLERA-ROPA	NP-AP-MP	TIBURON-PERA	NP-AP-MP
ROPA-CAMISA	NP-AP-MP	POLLERA-ROPA	NP-AP-MP