



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

## **Caracterización de las intrusiones semánticas en la Enfermedad de Alzheimer**

**Nathalia Rodríguez Suárez**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Psicología  
Bogotá, Colombia  
2014



# **Caracterización de las intrusiones semánticas en la Enfermedad de Alzheimer**

**Nathalia Rodríguez Suárez**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Psicología con énfasis en Neuropsicología Clínica y Cognoscitiva**

Directora:

Ph. D., María Fernanda Lara Díaz

Línea de Investigación:

Envejecimiento normal y patológico

Grupo de Investigación:

Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias Humanas, Departamento de Psicología

Bogotá, Colombia

2014



*A mi familia, en particular a mis madres Ivonne y Astridh Suárez: su apoyo incondicional fue bastón para sobrellevar los momentos difíciles.*



## **Agradecimientos**

Estoy en deuda con muchas personas, unas más cercanas que otras, seguramente muchas más de aquellas a quienes puedo recordar; pero no puedo dejar de nombrar a quienes, por su presencia y rol en mi trabajo, son imposibles de olvidar. Quisiera empezar con el abrigo de tres instituciones que, claramente, sin su apertura a mis ideas y deseos, no hubiera sido posible la realización de este trabajo: a la Universidad Surcolombiana sede Neiva, mi alma mater, y en particular al Grupo de Investigación Dneuropsy: sin ellos no hubiera sido posible iniciar mis estudios de posgrado, con ustedes estaré eternamente agradecida; a la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá especialmente a la directora de la línea de investigación en Neurociencias profesora María Patricia Montañés: gracias por abrirme las puertas de su grupo académico y confiar en mi labor; y al Hospital Universitario San Ignacio, en particular, al Instituto de Envejecimiento y la Clínica de Memoria: gracias por el valioso aporte a mi trabajo.

Debo resaltar a cuatro mujeres quienes han forjado en mí el amor por la neurociencia, y especialmente, por la neuropsicología: mis queridas profesoras Piedad Gooding, Ángela Magnolia Ríos Gallardo, Patricia Montañés y Diana Lucía Matallana: gracias a todas por guiarme y acogerme en este fascinante y complejo mundo de las neurociencias, las palabras no bastan para expresar mi gratitud con ustedes, no solo por el conocimiento adquirido a través de su acompañamiento, sino por el respeto que me inculcaron hacia los pacientes y la conciencia del dolor que cada uno de ellos y sus familias sufren en estos difíciles procesos patológicos.

Finalmente, y no por ello menos importante, quiero expresar especiales agradecimientos a mi tutora profesora María Fernanda Lara Díaz, su esfuerzo y dedicación en mi proceso de

formación se ven reflejados en este documento, gracias por la paciencia y la confianza en mí depositada.

## Resumen

Las intrusiones son falsas memorias que se presentan en tareas de aprendizaje verbal controlado de sujetos con Enfermedad de Alzheimer (EA), poco descritas desde lo cualitativo. El objetivo del presente estudio es conocer esas cualidades semánticas en sujetos con diagnóstico por consenso de EA. Para la investigación se tomaron 20 sujetos con diagnóstico por consenso de EA, con un total de 61 evaluaciones analizando esos fenómenos patológicos en la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke. El diseño de la investigación es mixto, con análisis tanto cuantitativo como cualitativo de la información. Dentro de los resultados se encontró que la prueba permite diferenciar los grados de severidad de la EA atendiendo a la vecindad semántica de las intrusiones con respecto a las palabras estímulo de la prueba, lo que parece argumentar un daño en el almacén semántico a medida que avanza la demencia.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, aprendizaje verbal controlado, intrusiones, relación semántica, prueba de Grober y Buschke.

## *Abstract*

*Intrusions are false memories that arise in free and cued selective reminding test (FCSRT) in Alzheimer disease (AD), topic whit few reports from the qualitative perspective. This study aims to determine the semantic qualitative intrusions in 20 Alzheimer's patients with diagnosed by consensus, with 61 evaluations. The investigations analyze intrusions in*

*FCSRT. The research design is mixed, with both quantitative and qualitative data analysis. The results show that FCSRT can differentiate levels of AD severity considering the intrusions semantic vicinity with words stimulus which argue damage in semantic store as dementia progress.*

**Keywords:** *Alzheimer disease, free and cued selective reminding test, intrusions, semantic relation, Grober and Buschke test.*

**Contenido**

	<u>Pág.</u>
<b>Resumen.....</b>	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>XIII</b>
<b>Lista de tablas.....</b>	<b>XV</b>
<b>Lista de abreviaturas.....</b>	<b>XVII</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Conceptualización de la Enfermedad de Alzheimer (EA).....</b>	<b>5</b>
1.1 Epidemiología y factores de riesgo de la EA.....	6
1.2 Descripción patológica.....	8
1.3 Perfil Neuropsicológico de la EA.....	9
1.3.1 Progresión de la enfermedad.....	10
1.3.2 Evaluación neuropsicológica.....	15
1.3.3 Diagnóstico diferencial de la EA.....	18
<b>2. Alteraciones de la memoria episódica en la Enfermedad de Alzheimer.....</b>	<b>25</b>
2.1 Cómo funciona la memoria: modelos teóricos y evaluación neuropsicológica.....	25
2.1.1 El modelo de Tulving y su propuesta de la ley camatótica de la codificación.....	25
2.1.2 La memoria verbal explícita en el aprendizaje de una lista de palabras.....	28
2.1.3 Aprendizaje de una lista de palabras en la EA: la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.....	29
2.2 Intrusiones en la EA: las falsas memorias.....	31
<b>3. Método.....</b>	<b>35</b>
3.1 Tipo de estudio.....	35
3.2 Muestra.....	35
3.2.1 Criterios de inclusión.....	36
3.2.2 Criterios de exclusión.....	36
3.3 Procedimiento.....	37
3.4 Recolección y análisis de datos.....	40
<b>4. Resultados.....</b>	<b>41</b>
4.1 Datos cuantitativos.....	41
4.1.1 Descripción sociodemográfica de la muestra.....	42
4.1.2 Hallazgos de la prueba de memoria de Grober y Buschke: pruebas de normalidad, medidas de tendencia central y variabilidad.....	43

4.1.3	Distribución de frecuencias para las palabras recordadas en la prueba de Grober y Buschke.....	50
4.1.4	Distribución de frecuencias para las intrusiones generadas en la prueba de Grober y Buschke.....	59
4.1.5	Análisis cualitativo de las intrusiones: análisis con AtlasTi .....	66
<b>5.</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>79</b>
5.1	Sobre el recobro libre y con clave.....	79
5.2	Acerca de las intrusiones.....	81
5.3	Frecuencias léxicas de las palabras .....	84
5.4	Limitaciones del estudio .....	93
<b>6.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>95</b>
6.1	Conclusiones .....	95
6.2	Recomendaciones.....	96
	<b>Bibliografía .....</b>	<b>97</b>

## Lista de figuras

	<u>Pág.</u>
Figura 1-1: Población mundial alrededor de los 60 años de edad entre los años 1950-2050 (UNFPA, 2012).....	6
Figura 2-1: Subdivisiones de la memoria según el modelo de Tulving.....	27
Figura 3-1: Tarjeta uno (primera tarjeta) prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.....	37
Figura 3-2: Hoja de calificación prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.....	39
Figura 3-3: Ejemplo de un gráfico de la prueba de aprendizaje verbal controlado .....	39
Figura 4-1: Registros según GDS que agrupan la distribución del total de las palabras evocadas en los ensayos libres a corto plazo (izquierda) y a largo plazo (derecha). .....	46
Figura 4-2: Registros según GDS que agrupan la distribución del total de las intrusiones dadas en los ensayos con clave semántica. ....	48
Figura 4-3: Promedio de palabras recordadas en los ensayos libre (línea punteada) y con ayuda de la clave semántica (línea continua), según el grado de severidad de la EA. ....	52
Figura 4-4: Promedios de evocación de información libre, por palabra, según el GDS....	53
Figura 4-5: Promedios de evocación de información con clave semántica, por palabra, según el GDS.....	56
Figura 4-6: Frecuencias absolutas recobro de las palabras en cada estadio de la EA, reorganizadas según la estrategia del paciente.....	57
Figura 4-7: Total intrusiones en el recobro libre versus con clave .....	59
Figura 4-8: Total intrusiones por palabra.....	60
Figura 4-9: Intrusiones de cada palabra, según el grado de severidad de la EA.....	62

Figura 4-10: Frecuencia de aparición para cada intrusión, en cada una de las 16 palabras de la prueba, para el total de registros. ....	65
Figura 4-11: Categorías iniciales para la agrupación de intrusiones según su relación con la palabra estímulo. ....	66
Figura 4-12: Categorías para la agrupación de intrusiones según su relación con la palabra estímulo. ....	67
Figura 4-13: Total de intrusiones por GDS según las categorías .....	70
Figura 4-14: Total de intrusiones por GDS según las categorías por porcentaje .....	71
Figura 4-15: Promedio de intrusiones en recobro libre y con clave, en cada estadio de la enfermedad. ....	73
Figura 4-16: Promedio las relaciones paradigmáticas, sintagmáticas y sin relación; según el grado de severidad de la EA. ....	75
Figura 4-17: Relaciones paradigmáticas en recobro libre y con clave; según el grado de severidad de la EA .....	77

## Lista de tablas

	<u>Pág.</u>
Tabla 1-1: Versión condensada de la escala de deterioro global (GDS por sus siglas en inglés) (Herrmann & Gauthier, 2008).....	10
Tabla 1-2: Principales déficits neuropsicológicos en las etapas iniciales de la EA y capacidades conservadas en etapas avanzadas (Arango Lasprilla, Fernández Guinea, & Ardila, 2003).....	14
Tabla 1-3: Sensibilidad y especificidad en porcentajes de cada una de las pruebas que conforman el protocolo de neuropsicología de la Clínica de Memoria del Instituto de Envejecimiento del Hospital San Ignacio– Pontificia Universidad Javeriana (Bonilla Hernández, 2005).....	17
Tabla 1-4: Criterios diagnósticos del Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos y en la Comunicación y la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA) para el diagnóstico de la EA (McKhann, et al., 1984)	19
Tabla 1-5: Propuesta de nuevos criterios para el diagnóstico de la EA (Dubois, Feldman, Jacova, Cummings, DeKosky, Barberger-Gateau, Delacourte, Frisoni, Fox, & Galasko, 2010).....	21
Tabla 2-1: Palabras de la prueba de memoria de Grober y Buschke (1988) y su respectiva clave semántica (traducción al español, puntos de corte para una población colombiana (Bonilla Hernández, 2005)).	31
Tabla 4-1: Pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk para la edad y escolaridad de los 20 sujetos, según grado de severidad de la EA.....	42
Tabla 4-2: Datos sociodemográficos de los 20 sujetos (DE: desviación estándar, DM: desviación media). .....	43
Tabla 4-3: Distribución de los registros por GDS en los 20 sujetos del estudio. ....	43
Tabla 4-4: Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para el total de recobro de palabras en cada uno de los ensayos de la prueba (cuatro libres y cuatro con clave semántica).....	45

Tabla 4-5: Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para la memoria a corto plazo (sumatoria de los tres ensayos libres a corto plazo, CP) y a largo plazo (ensayo libre a largo plazo, LP). .....	45
Tabla 4-6: Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para el total de intrusiones en cada uno de los ensayos de la prueba (cuatro libres y cuatro con clave semántica). .....	47
Tabla 4-7: Medianas (m) y desviación media (DM) de recobro de palabras e intrusiones en cada uno de los ensayos. ....	49
Tabla 4-8: Prueba de significancia estadística no paramétrica U Mann-Whitney para las palabras evocadas en los ensayos libres y con clave, así como las intrusiones respectivas; teniendo en cuenta el grado de severidad de la EA. ....	50
Tabla 4-9: Intrusiones más frecuentes, por palabra, según el grado de severidad de la EA63	
Tabla 5-1: Frecuencia para cada una de las palabras de la lista de aprendizaje según el Corpus Español.....	86
Tabla 5-2: Organización de las palabras según orden de frecuencias de recobro, de menor a mayor, para cada grado de severidad y el Corpus Español.....	87
Tabla 5-3: Intrusiones de menor a mayor cantidad, según la palabra que más presenta intrusiones relacionadas, teniendo en cuenta el Corpus Español y los grados de severidad de la EA. ....	88

## Lista de abreviaturas

### Abreviaturas

#### Abreviatura Término

---

ADAS-Cog	Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer, subescala cognoscitiva
ADRDA	Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados
APP	Gen precursor de la proteína amiloide
CC1	Recobro con clave 1
CC2	Recobro con clave 2
CC3	Recobro con clave 3
CClp	Recobro con clave largo plazo
CERAD	Batería Neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer
CL	Demencia por Cuerpos de Lewy
DdG	Paradigmáticas de diferente grupo
DE	Desviación estándar

**Abreviatura Término**

---

DFT	Demencia Frontotemporal
DiG	Paradigmáticas de igual grupo
DM	Desviación media
DV	Demencia Vasular
E1	Recobro libre 1
E2	Recobro libre 2
E3	Recobro libre 3
EA	Enfermedad de Alzheimer
Eco	Ecoica
LP	Recobro libre largo plazo
m	Mediana
MMSE	Mini-Mental State Examination
NINCDS	Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos y en la Comunicación
P1	Palabra 1
P10	Palabra 10
P11	Palabra 11
P12	Palabra 12
P13	Palabra 13
P14	Palabra 14

**Abreviatura Término**

---

P15	Palabra 15
P16	Palabra 16
P2	Palabra 2
P3	Palabra 3
P4	Palabra 4
P5	Palabra 5
P6	Palabra 6
P7	Palabra 7
P8	Palabra 8
P9	Palabra 9
PdI	Paradigmáticas de intralista
PSEN1	Gen de la presenilina 1
PSEN2	Gen de la presenilina 2
RpI	Paradigmáticas relacionada con palabra intralista
SinCC	Sin relación con las 16 claves semánticas
SinPI	Sin relación con palabra intralista
SntgRP	Sintagmáticas
UNFPA	<i>United Nations Population Fund</i>

«Nunca se está preparado para las consecuencias devastadoras del Alzheimer» Snowdon,

2002

## Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo que afecta a cerca de 36 millones de personas en el mundo (ADI, 2011), cifra que se espera se duplique y triplique en el 2030 a 65.7 millones y en el 2050 a 115.4 millones, respectivamente (WHO, 2012). Hablando un poco acerca de la historia de la enfermedad, el primer caso se describió en una mujer de 50 años de edad, Auguste D., por el médico psiquiatra Alois Alzheimer en 1907, de allí el nombre de la enfermedad. Actualmente es el tipo de demencia más común (van Norden et al., 2012), y quienes la padecen tienen una sobrevivencia de 7-10 años (en un rango de 2-20 años) después del inicio de los síntomas (Beal, Lang, & Ludolph, 2005).

Las características de la enfermedad se han descrito con el paso del tiempo, pero su complejidad deja abierta la posibilidad de seguir profundizando en este proceso patológico. Así, dentro de las investigaciones se han encontrado como hallazgos neuropsicológicos patognomónicos en la EA la producción de falsas memorias en tareas de evocación de listas de palabras con aprendizaje verbal controlado, conocidas como intrusiones (Deweer et al., 1995). Las tareas de aprendizaje verbal controlado implican el registro, almacenamiento y evocación de la información de una lista de palabras, que utiliza en el proceso de codificación un vocablo que no hace parte de la lista de aprendizaje pero que tiene una relación semántica con la palabra estímulo (Tulving, 1973), como *pescado* para la palabra *róbalo*. Las falsas memorias o intrusiones se presentan en la EA y tienen relaciones semánticas con la palabra estímulo que la genera, conociéndose por lo tanto con el nombre de intrusiones semánticas en la evocación de una lista de palabras (Brainerd & Reyna, 2005).

Los estudios que se realizan alrededor de este fenómeno se centran en descripciones de la frecuencia de aparición (De Anna et al., 2008), comparando estos patrones de frecuencias

con los que se obtienen en otras demencias como la Enfermedad de Parkinson y la Demencia Frontotemporal (Rouleau, Imbault, Laframboise, & Bedard, 2001), o con procesos psiquiátricos como la Depresión (Caceres et al., 2010); dejando de lado la cualidad de las intrusiones en la EA. Solo un estudio hace una descripción cualitativa de las intrusiones y con el objetivo principal de estudiar el valor prototípico de estas en la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke; definiendo el concepto de prototípico como «la tendencia central de una categoría», es decir, la palabra que más representa a determinada categoría semántica, en este caso, dada su alta frecuencia en el lenguaje (Canolle et al., 2008).

Esta investigación se propuso por tanto cualificar las intrusiones de pacientes diagnosticados con EA en la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke (Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1995), con el fin de conocer a profundidad las características de este fenómeno. Lo antedicho es de gran importancia entendiendo que la valoración neuropsicológica cumple un rol importante en el proceso de diagnóstico de las demencias, se convierte la mayoría de las veces en la única herramienta clínica de detección de procesos neurodegenerativos en las etapas iniciales de la enfermedad, pues los resultados de los exámenes neurológicos y paraclínicos como toma de imágenes cerebrales y biomarcadores pueden ser normales en el inicio del proceso patológico (Toro Greiffenstein & Yepes Roldán, 2004); además, las pruebas de memoria que tienen tareas de aprendizaje verbal controlado han demostrado alta especificidad para detectar la EA en estado prodrómico incluso hasta 2 años antes de la presentación del cuadro demencial (Sarazin et al., 2007).

El conocimiento encontrado en el presente trabajo permitirá entonces desentrañar aún más la complejidad de la EA, lo que puede traducirse en futuras herramientas clínicas para neuropsicólogos y grupos de clínicas de memoria en el proceso de evaluación y diagnóstico de esta enfermedad; igualmente, es un aporte al cuerpo teórico científico, lo que a largo plazo puede ayudar a la mejora de los procesos de detección y tratamiento.

A partir de lo ya expuesto se plateó como objetivo del presente estudio describir las características de las intrusiones en la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke, en un grupo de pacientes diagnosticados por consenso con EA por el grupo de especialistas de la Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio con apoyo del Instituto de Envejecimiento de la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá). Los objetivos específicos fueron:

- Describir el desempeño de un grupo de pacientes con diagnóstico de EA en la prueba de memoria de Grober y Buschke en el recobro de la información libre y con clave.
- Identificar las intrusiones en cada etapa de la prueba de memoria (cuatro ensayos de evocación de información de manera libre y cuatro ensayos de recobro con ayuda de una clave semántica).
- Describir las intrusiones en cada etapa de la prueba de memoria (cuatro ensayos de evocación de información de manera libre y cuatro ensayos de recobro con ayuda de una clave semántica).

El presente documento está dividido en cuatro capítulos: el primero describe el marco conceptual de la EA, su epidemiología, bases patológicas y características neuropsicológicas; el segundo profundiza en las falsas memorias, en particular las intrusiones, y cómo se presentan en la EA; el capítulo tres describe el método comentando al detalle la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke; el cuarto apartado contiene los resultados encontrados en el estudio y el capítulo final abarca la discusión, conclusiones y recomendaciones de la investigación.



## **1. Conceptualización de la Enfermedad de Alzheimer (EA)**

La EA es un proceso patológico que hace parte del grupo de las demencias. El término demencia es descrito como «sombrija» pues agrupa «una variedad de enfermedades y condiciones que se desarrollan cuando las células nerviosas (llamadas neuronas), que se encuentran en el cerebro, mueren o dejan de funcionar»<sup>1</sup> (Thies & Bleiler, 2013). La demencia, que no es inevitable en el envejecimiento (Burns, O'Brien, & Ames, 2005), es descrita como un proceso de deterioro que inicia lentamente y que progresa de manera escalonada, llevando al sujeto quien la padece de leves dificultades en su memoria<sup>2</sup> hasta la total dependencia para el desarrollo de actividades de autocuidado; lo que ha permitido describir diferentes estadios de la enfermedad.

La EA es uno de los procesos neurodegenerativos más frecuentes (van Norden, et al., 2012; WHO, 2012), su principal factor de riesgo es el aumento de la edad (Matthews & Miller, 2009) aunque no es una consecuencia del envejecimiento normal (Burns, et al., 2005). Lo anterior resulta alarmante teniendo en cuenta el importante aumento en el envejecimiento poblacional (véase figura 1-1), lo que puede argumentar un aumento del grupo de personas con EA ya que el riesgo de padecerla después de los 65 años se duplica cada 5 años (Matthews & Miller, 2009).

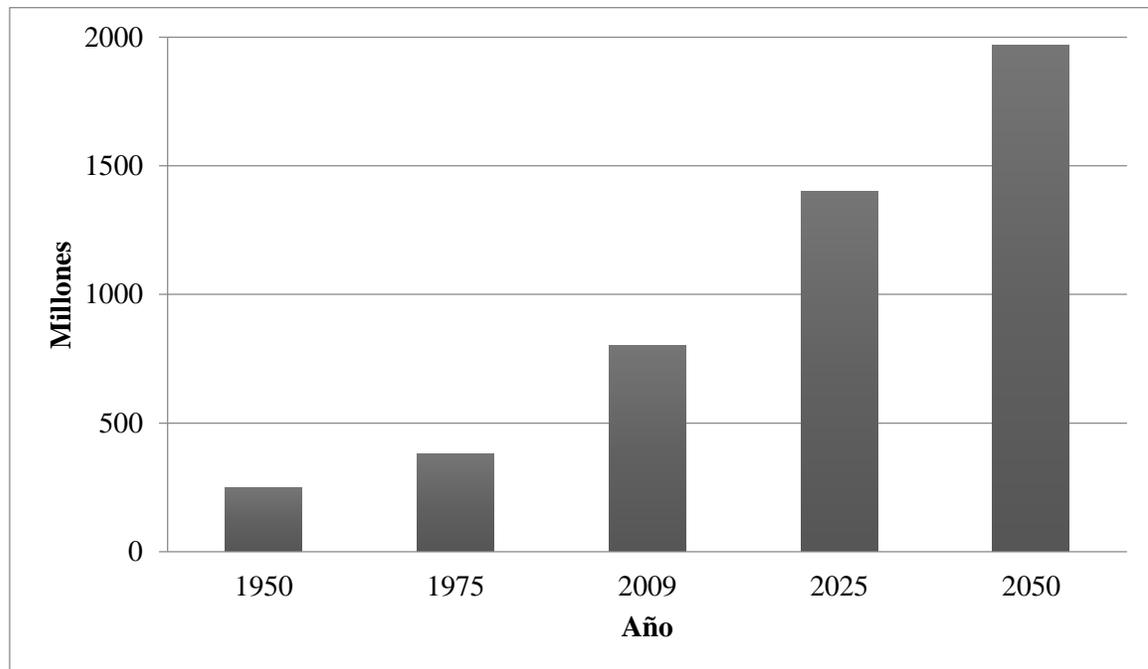
El principal síntoma ya mencionado en líneas anteriores y que aparece en las primeras etapas de la EA es la alteración en la memoria episódica (Beal, et al., 2005), con hallazgos particulares en las pruebas de memoria verbal explícita propios de la enfermedad y que se

---

<sup>1</sup> Traducción del texto original en inglés.

<sup>2</sup> Esta descripción se basa en la presentación típica EA, que involucra deterioro de la memoria episódica en las etapas iniciales de la enfermedad, pues ya se han descrito cursos atípicos de la EA con deterioro inicial de otras funciones cognoscitivas y/o motoras (J. K. Johnson, E. Head, R. Kim, A. Starr, & C. W. Cotman, 1999; Rippon et al., 2003; Shuttleworth, 1984).

conocen como intrusiones, relacionadas con la pérdida de volumen en el hipocampo (Deweer, et al., 1995), principal estructura afectada en la EA.



**Figura 1-1:** Población mundial alrededor de los 60 años de edad entre los años 1950-2050 (UNFPA, 2012).

A continuación se describe la epidemiología de la EA, los correlatos neuroanatómicos, funcionales y genéticos; y el perfil y evaluación neuropsicológica de esta. Puesto que el foco del estudio son las intrusiones, se nombran de manera somera en las secciones consecuentes pero se explican de manera extensa en el capítulo 2.

### 1.1 Epidemiología y factores de riesgo de la EA

La EA está entre los tipos de demencia más diagnosticados con la Demencia Vasculare (DV), la demencia por Cuerpos de Lewy (CL) y el grupo de las Demencias Frontotemporales (DFT) (WHO, 2012); siendo la más frecuente con una prevalencia del 59% (López R., Cano G., & Gómez M., 2006).

El factor de riesgo más importante para padecer EA es el aumento de la edad, lo que tiene lugar gracias al crecimiento poblacional por el incremento en la expectativa de vida y longevidad, encontrando relaciones de 1:8 entre adultos mayores con EA versus sanos en estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (Alzheimer's Association, 2012). En Colombia la proyección poblacional de las Naciones Unidas (2010) reporta un aumento de personas de la tercera edad, que trae consigo un aumento de sujetos con EA, pasando de cerca de 10. 000 habitantes en 1950 a más de 60. 000 en el 2050.

Según el momento de aparición de la EA en la vida del paciente puede clasificarse como EA precoz o inicio temprano y de inicio tardío, estableciendo como punto de corte para esta división la edad de 65 años (Canu et al., 2012). También se clasifica teniendo en cuenta la presencia de mutaciones genéticas autosómicas dominantes como EA familiar (el 10% de los casos), o EA esporádica en ausencia de ellas (correspondiente al 90% de los casos) (Lopera, 2012).

La sobrevida de este importante grupo de pacientes está entre los 7 y 10 años, en un rango de 2-20 años (Matthews & Miller, 2009) después del inicio de los síntomas (Beal, et al., 2005). Este amplio espacio de tiempo que transcurre en el curso de la enfermedad es heterogéneo teniendo en cuenta la variabilidad entre sujetos (Hanyu et al., 2010; Holmes et al., 2005; Tandon, Adak, & Kaye, 2006), en particular por factores de riesgo como la historia médica y en especial las alteraciones del sistema cardiovascular (Alzheimer-Scotland, 2011; Mielke et al., 2007) y el estilo de vida y el medio ambiente (Alzheimer-Scotland, 2011), incluyendo la influencia de la reserva cognitiva y los mecanismos compensatorios en su progresión (Savioz, Leuba, Vallet, & Walzer, 2009; Stern, 2006). Por ello los factores de riesgo de la EA presentan una organización jerárquica, siendo los más influyentes el aumento de la edad seguida de la heredabilidad o historia familiar de EA.

Acerca de la historia familiar, la literatura describe tres genes que parecen relacionarse con el proceso patológico en cuestión: el gen precursor de la proteína amiloide o APP en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 o PSEN1 en el cromosoma 14 y el gen de la presenilina 2 o PSEN2 en el cromosoma 1; con cerca de 160 mutaciones vinculadas a las

alteraciones en la producción de la proteína beta-amiloide, proteína implicada en la patofisiología de la EA (Matthews & Miller, 2009); aunque recientes estudios confirman 11 genes que parecen gatillar la enfermedad (Lambert et al., 2013)

Debido entonces a su heterogeneidad, la EA es más reconocida como un grupo de desórdenes similares que pueden variar teniendo en cuenta factores como la edad y la herencia entre otros pero que, a pesar de dicha heterogeneidad, parece seguir un curso clínico típico que refleja su neuropatología (SBU, 2008), con nuevos criterios diagnósticos que mantienen el déficit mnésico como primer síntoma en la EA típica (Dubois, Feldman, Jacova, Cummings, DeKosky, Barberger-Gateau, Delacourte, Frisoni, Fox, & Galasko, 2010).

## **1.2 Descripción patológica**

Las bases neuroanatómicas, de la EA identifican un proceso de desconexión entre diferentes áreas de asociación cortical (corticocortical), lo que hace difícil la comunicación entre ellas; también hay una pérdida de las vías o conexiones nerviosas que llegan al hipocampo (deafferentación hipocampal) así como de aquellas que salen de esta estructura (deafferentación hipocampal), aislando al hipocampo de las demás estructuras cerebrales; sumado a esto se habla de una pérdida de la inervación colinérgica (denervación colinérgica), lo que causa una disminución del neurotransmisor acetilcolina en el cerebro (Arendt, Holzer, Gertz, & Bruckner, 1999; A. S. Burns, et al., 2005; Pearson, Esiri, Hiorns, Wilcock, & Powell, 1985).

La desconexión corticocortical se ha relacionado con la presencia de agregados de la proteína beta-amiloide, proteínas descritas hoy como tóxicas que se ubican fuera de la neurona (placas) y con depósitos intraneuronales de proteína tau (ovillos neurofibrilares) en las capas III y IV del neocórtex; lo que se traduce en alteración de las neuronas piramidales glutamatérgicas, un tipo de neuronas que se encuentran en la corteza cerebral y el hipocampo y que se encargan de sintetizar el glutamato (de allí su nombre). La desconexión se da porque estas neuronas forman las vías que comunican las áreas de la corteza cerebral entre ellas

(proyecciones corticocorticales) así como la comunicación entre áreas corticales y las estructuras subcorticales (proyecciones corticosubcorticales) (Burns, et al., 2005).

Los agregados de proteína tau y de beta-amiloide, descritos en el párrafo anterior, se depositan también en la capas II y IV de la corteza entorrinal y el subcubiculum, estructuras cerebrales que conectan al hipocampo con el cerebro anterior, con el tálamo, el hipotálamo y las cortezas de asociación; lo que también ocasiona el aislamiento del hipocampo (deafferentación y deafferentación hipocampal). Los depósitos de estas proteínas son las que generan la denervación colinérgica con la consecuente depleción de glutamato en el giro dentado (A. S. Burns, et al., 2005).

Por otro lado se afectan los núcleos de la base, en particular los núcleos de Meynert, únicos proveedores cerebrales de acetilcolina para el neocórtex y el hipocampo, generando una disminución importante de este neurotransmisor. Una baja de la acetilcolina altera los procesos de atención y aquellos relacionados con la organización de la información en la neocorteza y en el sistema límbico (Burns, et al., 2005).

En resumen, las placas y los ovillos neurofibrilares empiezan a depositarse en diferentes estructuras cerebrales. En las primeras etapas de la EA los agregados proteicos (placas y ovillos) aparecen en la corteza entorrinal, a medida que progresa la enfermedad esas sustancias pasan al hipocampo y, de manera progresiva y finalmente, terminan minando la neocorteza (Iacono et al., 2009). A pesar de lo anterior cabe resaltar que en algunos estudios de tipo doble ciego se han identificado procesos de EA en ausencia de hallazgos neuropatológicos y también, cerebros con gran cantidad de agregados proteicos en ausencia de síntomas, lo que se conoce como EA asintomática (Iacono, et al., 2009).

### **1.3 Perfil Neuropsicológico de la EA**

El proceso de alteración neuropatológica descrito en líneas anteriores se ha relacionado con los síntomas encontrados en el curso de la EA, como en la etapa inicial donde se observan ovillos neurofibrilares en la región transentorrinal que posteriormente se ven en el

hipocampo, la amígdala y la neocorteza (Matthews & Miller, 2009); siendo estos los responsables de las fallas en la memoria reciente (Burns, et al., 2005). Teniendo en cuenta entonces que es un proceso progresivo que implica cambios en el tiempo, se describen a continuación las etapas de la enfermedad.

### 1.3.1 Progresión de la EA

Se ha demostrado un inicio muy temprano del proceso neuropatológico que subyace a la EA, es decir, sin la presencia de síntomas clínicos; que aparecen en la etapa conocida como pre-demencial y que continúan generando el declinar cognoscitivo y funcional en el sujeto hasta un estadio severo (Burns, et al., 2005).

El modelo clásico divide la EA en cuatro fases (López R., et al., 2006): «una fase de olvido, una fase confusional, una fase demencial y un síndrome afaso-apraxo-agnósico»; desde el modelo de Reisberg se proponen siete etapas de deterioro (Krzyminska, Rossa, & Krzyminski, 1993), división ampliada en la tabla 1-1. Otra descripción agrupa las etapas de la EA en tres (Beal, et al., 2005): una relacionada con alteración progresiva de la memoria, otra que involucra disfunción cortical progresiva (afasia, apraxia, disfunción viso-espacial) y una tercera que implica alteraciones neuropsiquiátricas. Estos síntomas se acompañan de alteraciones motoras en etapas tardías de la enfermedad.

Existen diversas divisiones de los estadios de la EA, descritos en párrafos anteriores, algunos más específicos que otros pero todos ellos agrupan tres momentos: estados preclínicos, el avance a aquellos prodrómicos y finalmente la etapa demencial (Dubois, Feldman, Jacova, Cummings, DeKosky, Barberger-Gateau, Delacourte, Frisoni, Fox, Galasko, et al., 2010). El presente estudio toma la clasificación de Reisberg, teniendo en cuenta su filiación con el grupo de especialistas quienes realizaron el diagnóstico por consenso de los pacientes participantes del estudio.

**Tabla 1-1:** Versión condensada de la escala de deterioro global (GDS por sus siglas en inglés) (Herrmann & Gauthier, 2008).

<b>Etapa</b>	<b>Descripción</b>
Etapa 1 (GDS 1)	No hay déficit mnésico subjetivo (sin deterioro cognoscitivo): no hay problemas con las actividades de la vida diaria.
Etapa 2 (GDS 2)	Queja subjetiva de memoria (deterioro cognoscitivo subjetivo): Quejas de olvidos como dificultades para recordar nombres o pérdida de objetos.
Etapa 3 (GDS 3)	Déficit inicial explícito (deterioro cognoscitivo leve): Dificultades con frecuencia en las actividades laborales, puede haberse perdido en lugares familiares, puede haber extraviado un objeto valioso.
Etapa 4 (GDS 4)	Déficit claro en la evaluación clínica (deterioro cognoscitivo moderado): Disminución del conocimiento personal y/o de eventos recientes; frecuentes dificultades en viajes-desplazarse y el manejo del dinero.
Etapa 5 (GDS 5)	No puede sobrevivir independientemente en la sociedad sin alguna asistencia (deterioro cognoscitivo moderadamente severo): Dificultad en recordar detalles de información personal importante (ej., direcciones, nombres de 1 o 2 instituciones educativas a las que asistió), puede necesitar claves o indicaciones para el desarrollo de actividades de la vida diaria.
Etapa 6 (GDS 6)	Incapacidad en gran parte de verbalizar eventos recientes de la propia experiencia (deterioro cognoscitivo severo): Puede olvidar en nombre del esposo (a), la incontinencia se presenta a medida que progresa esta etapa, requiere mayor asistencia para el desarrollo de actividades diarias, aumentan problemas de comportamiento (ej., agitación, delusiones).
Etapa 7 (GDS 7)	Pocas palabras inteligibles o sin habilidades verbales (deterioro cognoscitivo muy severo): Pérdida de la habilidad para caminar mientras evoluciona esta etapa.

En los primeros momentos de la enfermedad, según la escala de Reisberg, se habla de una etapa pre-demencial o de deterioro cognitivo leve (GDS 3), posterior a la etapa de quejas subjetivas de memoria (GDS 2). Ésta etapa pre-demencial (GDS 3) puede durar hasta cinco años antes que el paciente sea diagnosticado y se caracteriza por un deterioro en los procesos de adquisición de nueva información o memoria reciente, sin que estas alteraciones afecten

el desarrollo de las actividades de la vida diaria del sujeto. Es en este momento de la EA cuando el paciente utiliza estrategias compensatorias para el déficit que presenta como anotar citas o llevar otro tipo de recordatorios, no se ven afectadas las relaciones interpersonales y tampoco se describen cambios comportamentales.

A medida que el proceso patológico sigue su curso empiezan a afectarse de manera importante las funciones cognoscitivas, lo que se conoce como estadio de demencia leve (GDS 4). En ésta el hallazgo clínico principal de la EA típica es una alteración en la memoria declarativa reciente y en el aprendizaje, aunque algunos sujetos tienen deterioro en otras áreas cognitivas como en el lenguaje o en las habilidades viso-construccionales (Hildebrandt, Fink, Kastrup, Haupts, & Eling, 2013). Las alteraciones en el lenguaje pueden relacionarse con una disminución en el vocabulario, menor fluidez verbal y alteración en la denominación de objetos (Melrose et al., 2009). Pueden aparecer otros síntomas como apraxia construccional y desorientación espacial (esta última es la mayor causa de dificultades en el manejo de vehículos automotores) (Smith, Esiri, Barnetson, King, & Nagy, 2001). Debido a estas alteraciones cognoscitivas y a la conservación de la capacidad de introspección en el sujeto, pueden aparecer síntomas depresivos (Migliorelli et al., 1995), además, el deterioro en la cognición ya genera impacto en el desarrollo de actividades diarias como el manejo del dinero.

Posteriormente se llega al estadio moderado de la EA (GDS 5 y 6), en la cual se observa un deterioro significativo de las habilidades cognitivas de razonamiento lógico, planeación y organización. Hay presencia de dificultades para encontrar palabras y parafasias en el lenguaje, así como discurso circunstancial o prolijidad. Empieza la pérdida progresiva de la capacidad de introspección del sujeto con respecto a su condición. Las secuencias de movimientos complejas ya no pueden realizarse (apraxia ideomotora) lo que hace difícil actividades como vestirse y alimentarse. Un tercio de los pacientes en esta etapa desarrollan delirium (desorden de inicio agudo con síntomas fluctuantes caracterizados por inatención, desorganización del pensamiento y alteración de los grados de consciencia (Fick, Kolanowski, Beattie, & McCrow, 2009)), al parecer relacionadas con el deterioro de las funciones cognitivas superiores o al propio desarrollo de la enfermedad (A. S. Burns, et al.,

---

2005). Aunque en esta etapa prevalece la anosognosia o falta de autoconciencia de la enfermedad, hay momentos en los cuales hay residuos de introspección del sujeto dando paso a reacciones emocionales catastróficas. En este momento inicia la pérdida en el control de esfínteres. En una escala de GDS 5, el paciente puede conservar cierta autonomía para el desarrollo de actividades como manejar dinero e ir al mercado, pero ya en la etapa GDS 6 necesita un cuidador permanente por su incapacidad para cuidar de sí mismo.

El estadio severo de la demencia o etapa final (GDS 7), cursa con un deterioro global y severo en el funcionamiento cognitivo. El lenguaje se reduce a frases simples o palabras. En este momento de la enfermedad aparecen conductas agresivas que pueden relacionarse con malinterpretación del paciente de la conducta del cuidador. Hay apatía extrema y fatiga. El desarrollo de actividades motoras como comer se ven afectadas lo cual evidencia una apraxia severa. También se presentan otros síntomas físicos como incontinencia doble, rigidez, presencia de reflejos arcaicos y síntomas extrapiramidales en caso de comorbilidad con la Enfermedad de Parkinson (Sabbagh et al., 2009).

Las siguientes tablas resumen las principales alteraciones neuropsicológicas y dominios cognoscitivos conservados en estadios iniciales y avanzados de la EA.

**Tabla 1-2:** Principales déficits neuropsicológicos en las etapas iniciales de la EA y capacidades conservadas en etapas avanzadas (Arango Lasprilla, Fernández Guinea, & Ardila, 2003).

<p><b>Alteraciones neuropsicológicas en las etapas iniciales de la EA</b></p>	<p><b>Capacidades neuropsicológicas que se conservan en las etapas más avanzadas</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desorientación espacial y temporal en ambientes no familiares.</li> <li>▪ Reducción en la habilidad para alternar y dividir la atención en más de una tarea y para resistir la interferencia.</li> <li>▪ Dificultades para encontrar palabras, comprender información compleja, circunloquios, errores semánticos y parafasias, hay disminución en la fluidez verbal.</li> <li>▪ Problemas importantes para retener nueva información. Dificultades en las etapas de codificación y recuperación.</li> <li>▪ Poco a poco mostrarán dificultades para calcular la distancia los ángulos entre los objetos, para organizar mental y manipulativamente la información, fenómeno de <i>closing-in</i>.</li> <li>▪ Las praxias se verán afectadas a lo largo de la evolución, comenzando por las más complejas (apraxia del vestir).</li> <li>▪ Disminución de la flexibilidad mental y dificultades para adoptar una aptitud abstracta.</li> <li>▪ Falta de iniciativa, perseveración, dificultades para autocorregirse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Componentes simples de la atención.</li> <li>▪ Memoria procedimental e implícita.</li> <li>▪ Comprensión de mensajes cortos y simples.</li> <li>▪ Capacidad para comprender y realizar gestos.</li> <li>▪ Lectura y repetición de frases y mensajes.</li> </ul>

### 1.3.2 Evaluación neuropsicológica

Aunque existen diversas pruebas que permiten establecer el perfil cognoscitivo en el adulto mayor y, en particular, baterías destinadas para evaluar el funcionamiento cognoscitivo en la EA (Escala de Evaluación de la EA- subescala cognoscitiva (ADAS-Cog por sus siglas en inglés) (Ihl, Grass-Kapanke, Janner, & Weyer, 1999) y la Batería Neuropsicológica del Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la EA (CERAD por sus siglas en inglés) (Heyman, Fillenbaum, & Mirra, 1990)); es importante tener en cuenta que su aplicación está influenciada por factores socioculturales. Por ello los sujetos del presente estudio fueron evaluados con un protocolo de evaluación con puntos de corte para población bogotana (Bonilla Hernández, 2005).

Las pruebas que componen el protocolo se relacionan a continuación:

- *Mini-Mental State Examination* (MMSE): es una prueba de tamizado de 30 ítems que permite conocer alteraciones cognoscitivas, particularmente, en el envejecimiento. Contiene preguntas que miden la orientación en tiempo y espacio, habilidades en memoria inmediata y a corto plazo, un ejercicio de atención y cálculo (sustracción seriada), tareas para conocer habilidades del lenguaje (repetición, comprensión de órdenes, escritura y lectura) y praxias (diseño de pentágonos sobrepuestos) (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).
- Queja subjetiva de memoria: comprende 15 preguntas que se realizan al paciente y al familiar, las mismas con una puntuación en escala tipo likert relacionadas con dificultades en la memoria episódica y reciente (Cano, Ruiz, & Plata, 2002).
- Fluidez verbal: en esta prueba el sujeto debe dar cuántas palabras como sea posible en un minuto que inicien con una letra específica (P y M) y con una categoría semántica determinada (animales y frutas) (Strauss, et al., 2006).

- 
- Denominación por confrontación visual: se muestran al sujeto 64 figuras en blanco y negro de dibujos vivientes y no vivientes (32 cada uno) de alta y baja complejidad visual (16 para cada grupo) (Strauss, et al., 2006).
  - Refranes: se pide al examinado que interprete cinco refranes presentados verbalmente (ejemplo: no todo lo que brilla es oro) (Wechsler, 1981).
  - Semejanzas: la tarea implica generar categorías de 10 pares de palabras relacionadas semánticamente (ejemplo: ojo y oído) (Wechsler, 1981).
  - Memoria remota: se realiza una serie de preguntas al paciente, por lo general 10, seis de los cuales implican la evocación de información de eventos socioculturales remotos (ejemplo: quién fue el jefe del nuevo liberalismo) y cuatro para recientes (ejemplo: cómo se llama el presidente de Colombia) (Bonilla Hernández, 2005).
  - Prueba de memoria verbal explícita con codificación controlada o aprendizaje verbal controlado de Grober & Buschke: el paciente observa 16 palabras impresas en grupos de cuatro que debe leer, codificar con una clave semántica dada por el examinador y evocar tanto de manera inmediata como en ensayos consecutivos a corto y largo (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988).
  - Test del trazo forma A o *Trail Making Test A* (TMT-A): consiste en un grupo de números (uno al 25), encerrados cada uno en un círculo, distribuidos al azar espacialmente y presentados en una hoja tamaño carta para que el examinado trace una línea que los una en orden ascendente, en un tiempo límite de 120 segundos (Strauss, et al., 2006).
  - Dígitos-Símbolos: el paciente cuenta con una hoja donde se presentan, en la parte superior, los números del uno al nueve cada uno asociado a un símbolo. En la parte inferior de la hoja se encuentran de manera aleatoria los mismos símbolos asociados a los números en la parte superior de la hoja pero con un espacio vacío bajo cada uno de ellos que debe

ser llenado por el sujeto con el número correspondiente según la clave de la parte superior, en un tiempo límite de 120 segundos (Strauss, et al., 2006).

- **Figura compleja de Rey Osterrieth:** en esta prueba el paciente debe copiar una figura compleja sin sentido formada por 18 elementos, cada uno calificado según la ubicación en el espacio y si está o no deformado (Osterrieth, 1944).

Dicho protocolo de evaluación permite conocer la presencia o ausencia de déficit neuropsicológico en la EA (véase tabla 1-3 de sensibilidad y especificidad), entendiendo con esto que no todos los sujetos que presentan probable EA tienen alterados los mismos dominios cognoscitivos y en igual intensidad, pero que la prueba de memoria verbal explícita es una de las pruebas con mayor especificidad y sensibilidad, y que permite discriminar sujetos sanos de aquellos con EA.

**Tabla 1-3:** Sensibilidad y especificidad en porcentajes de cada una de las pruebas que conforman el protocolo de neuropsicología de la Clínica de Memoria del Instituto de Envejecimiento del Hospital San Ignacio– Pontificia Universidad Javeriana (Bonilla Hernández, 2005).

<b>Prueba</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>
MMSE	65. 29	87. 64*
Denominación	60. 56	48. 23
Fluidez verbal semántica	48. 23	96. 62*
Fluidez verbal fonológica	49. 11	90. 44*
Memoria inmediata	64. 70	76. 96
Memoria corto plazo libre	52. 35	95. 50*
Memoria corto plazo clave	64. 11	94. 94*
Memoria largo plazo libre	61. 76	96. 62*
Memoria largo plazo clave	71. 76*	91. 01*
Intrusiones totales	65. 29	84. 26*

Reconocimiento	78. 69	69. 66
Memoria retrospectiva remota	67. 64	74. 15
Memoria retrospectiva reciente	72. 94	78. 65

\* Alta sensibilidad / especificidad

**Tabla 1-3 (continuación):** Sensibilidad y especificidad en porcentajes de cada una de las pruebas que conforman el protocolo de neuropsicología de la Clínica de Memoria del Instituto de Envejecimiento del Hospital San Ignacio– Pontificia Universidad Javeriana (Bonilla Hernández, 2005).

<b>Prueba</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>
Total retrospectiva	64. 11	88. 76*
Cubos	64. 72	62. 35
Copia figura de rey	62. 72	75. 84
Dígito símbolo	51. 20	94. 94*
TMT- A	78. 91	48. 87
Tiempo en el TMT-A	55. 88	75. 28
Refranes	64. 8	76. 40
Semejanzas	62. 4	78. 65

\* Alta sensibilidad / especificidad

### 1.3.3 Diagnóstico diferencial de la EA

Para el diagnóstico de la EA existen criterios que guían el proceso de evaluación y la diferenciación con otras patologías. Este apartado agrupa, en forma de tablas, dos propuestas de criterios para el diagnóstico de la EA, comentando algunos procesos patológicos que pueden confundirse con esta.

Para los criterios diagnósticos el Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos y en la Comunicación (NINCDS, por sus siglas en inglés) y la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (ADRDA, por sus siglas en inglés) propusieron en 1984 tres tipos de diagnóstico para la EA (véase tabla 1-4): EA probable, EA posible y EA

definitiva (McKhann et al., 1984). La diferencia entre ellas es el grado de confirmación, donde la EA posible implica descartar procesos patológicos que puedan simular la EA y en la definitiva, debe haber confirmación histopatológica.

**Tabla 1-4:** Criterios diagnósticos del Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos y en la Comunicación y la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA) para el diagnóstico de la EA (McKhann, et al., 1984).

<b>Criterios Diagnósticos para la EA</b>
<b>Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos y en la Comunicación Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados</b>
<p><b>Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed u otras similares; y confirmada con tests neuropsicológicos.</li> <li>▪ Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.</li> <li>▪ Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.</li> <li>▪ No alteración del nivel de conciencia.</li> <li>▪ Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65.</li> <li>▪ Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.</li> </ul>
<p><b>Apoyan el diagnóstico de «Enfermedad de Alzheimer probable»</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica como lenguaje, (afasia) habilidades motoras (apraxia) y trastornos de la percepción (agnosia).</li> <li>▪ Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.</li> <li>▪ Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica.</li> <li>▪ Pruebas complementarias: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar.</li> <li>▪ Electroencefalograma normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas.</li> </ul> </li> </ul>

- Atrofia cerebral en tomografía axial computarizada, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.

**Tabla 1-4 (continuación):** Criterios diagnósticos del Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos y en la Comunicación y la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Desórdenes Relacionados (NINCDS-ADRDA) para el diagnóstico de la EA (McKhann, et al., 1984).

**Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de «Enfermedad de Alzheimer probable», tras excluir otras causas de demencia**

- Mesetas en la progresión de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales; alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- Tomografía axial computarizada cerebral normal para la edad del paciente.

**Aspectos que convierten el diagnóstico de «Enfermedad de Alzheimer probable» en incierto o improbable**

- Instauración brusca o muy rápida.
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.

**Diagnóstico clínico de Enfermedad de Alzheimer posible**

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de «EA probable».
- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

**Criterios para el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer definitiva**

- Criterios clínicos de «EA probable», y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Con la presencia de nuevas herramientas para la detección de la EA como los biomarcadores que permiten la detección in-vivo, se establecen adicionales criterios gracias a los cuales se pueden tener en cuenta, de manera simultánea, tanto la evidencia clínica como aquella patológica (véase tabla 1-5). Así se proponen formas típicas de la EA (aquellas que cursan con alteraciones mnésicas en las primeras etapas) o atípicas (con otro tipo de alteraciones cognitivas como la variante frontal de la EA (Johnson, Head, Kim, Starr, & Cotman, 1999)), o la EA asintomática (presencia de biomarcadores para EA en ausencia de síntomas clínicos) (Dubois, Feldman, Jacova, Cummings, DeKosky, Barberger-Gateau, Delacourte, Frisoni, Fox, & Galasko, 2010).

**Tabla 1-5:** Propuesta de nuevos criterios para el diagnóstico de la EA (Dubois, Feldman, Jacova, Cummings, DeKosky, Barberger-Gateau, Delacourte, Frisoni, Fox, & Galasko, 2010).

CLASIFICACIÓN	DIAGNÓSTICO DE EA	PRESENCIA DE ALTERACIONES EN PRUEBAS DE MEMORIA	EVIDENCIA DE BIOMARCADORES IN-VIVO	REQUERIMIENTOS ADICIONALES
EA típica	Si	Requerido	Requerido	Ninguno
EA atípica	Si	No requerido	Requerido	Presentación clínica específica
EA prodrómica	SI	Requerido	Requerido	Ausencia de demencia
Demencia en EA	SI	Requerido	Requerido	Presencia de demencia
EA mixta	Si	Requerido	Requerido	Evidencia de comorbilidades
EA preclínica <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asintomática con riesgo para EA</li> <li>▪ EA presintomática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No</li> <li>▪ No</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No presente</li> <li>▪ No presente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requerido</li> <li>▪ No requerido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausencia de síntomas de EA</li> <li>▪ Presencia de síntomas de EA</li> </ul>

Deterioro cognoscitivo leve	No	No requerido	No requerido	Ausencia de síntomas o biomarcadores específicos para EA
-----------------------------	----	--------------	--------------	--

Al comparar las dos propuestas de criterios diagnósticos para la EA (1984 vs 2010), puede decirse que no son excluyentes sino complementarias, pues los criterios de la primera tabla (NINCDS-ADRDA en 1984, véase tabla 1-4) son más específicos en cuanto al progreso del deterioro y los relacionados en la tabla 1-5 (Dubois y colaboradores en 2010, véase tabla 1-5), incluyen variantes del curso de la EA así como la categoría de EA asintomática.

Es así que, a pesar de contar con diferentes propuestas para guiar el diagnóstico de la EA, siguen existiendo falsos positivos (Joseph, Robbins, & Rekaya, 2006), pues el único medio de confirmación (EA definitiva) es el examen histopatológico, lo que resulta poco factible hacer in-vivo (estudio directo del tejido cerebral), o por medio de biomarcadores que son de difícil acceso en los países en vías de desarrollo; es por ello que se propone como alternativa para controlar los diagnósticos erróneos el seguimiento longitudinal de los pacientes (Ferrucci, 2008; Inzitari, 2010).

Finalizando la mención de los criterios diagnósticos, los desórdenes que se confunden frecuentemente con la EA y que reciben por ello un diagnóstico errado son aquellos que pueden afectar tanto el desempeño cognoscitivo, en particular la memoria, como la funcionalidad del paciente. Existen enfermedades psiquiátricas como la Depresión, que también puede simular un cuadro de demencia, lo que antiguamente se conocía con el nombre de Pseudodemencia Depresiva (Román Alberca & López-Pousa, 2002), y con un porcentaje de error en el diagnóstico de 32% de casos de depresión reportados como demencia (Maynard, 2003). Esta confusión en el diagnóstico entre depresión y demencia, explican algunos autores, tiene lugar por la presencia de síntomas depresivos en los estadios iniciales de la demencia, en este caso la EA (A. Burns, Folstein, Brandt, & Folstein, 1990).

También existe el sobrediagnóstico de la EA por la tendencia de los especialistas al generalizar todos los déficits neuropsicológicos como fallas en memoria identificando a

pacientes con otros tipos de demencias, como la DFT, como sujetos con EA o dejando estos pacientes sin diagnóstico; esto señala dificultades en los especialistas al momento de diferenciar alteraciones en la memoria de otros procesos patológicos como desórdenes psiquiátricos y la DFT (Beber & Chaves).

Se han identificado algunas etiologías que también simulan un cuadro demencial y que al ser tratadas puede revertirse el déficit aunque no se llegue a la línea base del estado cognoscitivo. Este tipo de comorbilidades han sido identificadas en el 4% de un grupo de sujetos con demencia (Hejl, Høgh, & Waldemar, 2002), y son: depresión, hidrocefalia, síndrome de dependencia alcohólica, lesiones ocupantes de espacio, enfermedades metabólicas, epilepsia, síndromes postraumáticos y apneas obstructivas del sueño.

Recientemente se habla de un tipo de lipidosis que genera un cuadro similar al observado en la EA, con agregados neuronales que incluye la proteína tau sumada a depósito de lípidos. Se trata de la Enfermedad de Niemann-Pick tipo C, una patología genética autosómica recesiva generada por la ausencia de la enzima esfingomielinasa que puede confundirse fácilmente con la EA, tanto así que incluso cuando se presenta en niños algunos grupos la llaman «Alzheimer de la infancia» (Patterson et al., 2012).

En resumen, aunque existen estrategias diagnósticas altamente específicas y sensibles como el estudio histopatológico y biomarcadores, la aplicación de pruebas neuropsicológicas resulta una herramienta útil y necesaria por su fácil acceso con respecto a las otras técnicas de diagnóstico de la enfermedad, lo que la convierte la mayoría de las veces en la única herramienta clínica de detección de demencias en las etapas iniciales de la enfermedad (Toro Greiffenstein & Yepes Roldán, 2004).

En el presente capítulo se ha realizado una descripción epidemiológica, patológica y neuropsicológica de la EA; dejando como gran conclusión que ésta enfermedad es un proceso patológico complejo, de difícil diagnóstico y con heterogeneidad en la presentación de síntomas que, en la forma más común de su presentación (la forma típica), describe como síntoma principal déficit mnésico y que se comentan a profundidad en el siguiente capítulo.



## **2. Alteraciones de la memoria episódica en la EA**

El síntoma que caracteriza la EA es la dificultad para traer al presente información de eventos recientes. Para conocer el proceso de estas dificultades mnésicas en este deterioro neurológico cortical y sus rasgos característicos, como lo son las intrusiones, es importante describir cómo funciona la memoria y qué sucede cuando aparecen falsos recuerdos.

### **2.1 Cómo funciona la memoria: modelos teóricos y evaluación neuropsicológica**

La memoria hace parte importante de la existencia del ser humano, con frecuencia el hombre no es consciente cuán necesaria es esta, por ejemplo, para saber quién es, qué hará en el día presente o lo que debe comprar en el mercado. Existe un grupo teórico robusto acerca de cómo funciona esta importante capacidad, definiendo diferentes modelos explicativos (Atkinson & Shiffrin, 1968; Hintzman, 1988; Mandler, 1980; Yonelinas, 1999), aunque todos ellos guardan la distinción entre dos grandes tipos de memoria: la episódica y la semántica (Squire, 1992), distinción que se debe a los estudios de Tulving (1972) y que, atendiendo a su historia y vigencia, se toman como fundamento del presente estudio.

#### **2.1.1 El modelo de Tulving y su propuesta de la ley camatótica de la codificación**

La memoria es definida por Tulving no como «una unidad monolítica, unitaria» sino como «un número de sistemas diferenciados, pero que interactúan [entre sí]» (Tulving, Schacter, & Stark, 1982). El conocimiento acerca del funcionamiento de la memoria se enriqueció con el caso de H. M., un sujeto a quien, en 1953, se le realizó ablación de la parte medial de los lóbulos temporales incluyendo los polos temporales, el complejo amigdalino y parte del hipocampo; por frecuentes crisis epilépticas. Esta cirugía dejó como secuela en H. M. la pérdida de la capacidad para formar nuevos recuerdos, pero conservó aquella que implicaba retener instrucciones para el desarrollo de una tarea (memoria de trabajo) y podía aprender

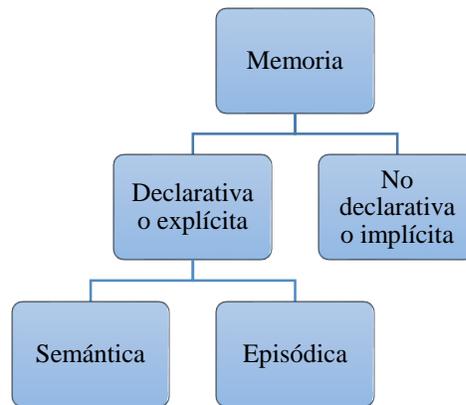
nuevas tareas motoras (Kolb & Whishaw, 2009). Esta disociación en el aprendizaje de H. M. evidenció que la capacidad para almacenar y recuperar información estaba por lo menos dividida en dos grandes grupos: la memoria implícita o no declarativa, con asiento neuroanatómico en el tallo cerebral, el cerebelo, la corteza y los ganglios basales (Emilien, 2004); y la memoria explícita o declarativa, de interés en el presente estudio, con asiento biológico en el hipocampo, la neocorteza, la corteza entorrinal, el cerebro anterior basal y el tálamo (Emilien, 2004); áreas cerebrales afectadas en la EA como se explicó en el apartado 1. 2 del capítulo 1.

Aunque existen nuevos conceptos acerca de la memoria episódica (descrita también como la capacidad para viajar mentalmente en el tiempo (Emilien, 2004)), en la presente investigación se entenderá a la misma como la capacidad para recolectar, de manera intencional y consciente, información relacionada con previas experiencias (Kolb & Whishaw, 2009); lo que permite evaluarla, por ejemplo, por medio del aprendizaje y recobro de una lista de palabras: «...la memoria episódica implica la capacidad para almacenar y evocar eventos o episodios que tienen temporalidad, localizados en el espacio y que hacen parte de la experiencia personal, así como las relaciones temporo-espaciales de esos eventos» (Tulving & Thomson, 1973).

Tulving (1972) hace una subdivisión de este tipo de memoria (memoria explícita): memoria explícita episódica y memoria explícita semántica (véase figura 2-1 subdivisiones de la memoria). Estos subtipos de memoria explícita no son excluyentes, estudios han demostrado cómo en tareas, por ejemplo de evocación de listas de palabras, hay participación tanto de la memoria episódica como de la semántica; en especial en los procesos de codificación y de recuperación de la información (Emilien, 2004).

Cuando Tulving habla sobre procesos de codificación de la información propone la hipótesis de la ley camatótica de la codificación (Tulving, 2008). Explica en este postulado que existe un efecto de primacía cuando se trata del aprendizaje de una serie de eventos secuenciales, como, el aprendizaje de una lista de palabras. Describe que, aunque existen propuestas de efectos de posición serial en los que se observan efectos de primacía y recencia cuando se

aprende una serie de eventos explicado esto por la mayor atención prestada a los eventos iniciales y finales y a su mayor discriminabilidad con respecto a los eventos que se encuentran en el medio de la secuencia; prevalece la ley de primacía.



**Figura 2-1:** Subdivisiones de la memoria según el modelo de Tulving.

Esta ley es, según el autor, primaria pues «refleja una propiedad básica del cerebro» donde la presentación de una palabra en una lista es descrita como un evento (Tulving, 2008) atendiendo a la cláusula de *ceteris paribus* (todas las cosas en igualdad) es decir, que lo eventos pueden ser cualesquiera siempre y cuando dichos eventos sean objetivamente identificables y se cumpla la cláusula, propone por tanto que: «de dos eventos secuenciales, el segundo tiende a retenerse menos [que el primero]»<sup>3</sup>.

Complementa la ley de primacía con la ley y la hipótesis de la *camatosis*. En esta hipótesis el procesamiento de un primer evento requiere de una serie de procesos neuronales que le permitan llevarlo a la memoria de largo plazo (codificarlo), lo que determinará «qué, y qué tan bien, la persona recuerda el evento algún tiempo después»<sup>4</sup> (Tulving, 2008). Teniendo en cuenta que los eventos son similares, por ejemplo en el caso del recobro de un listado de palabras, y por ende su procesamiento también, los recursos cognoscitivos necesarios para el procesamiento del primero llegan a fatigarse y no resultan tan efectivos para el segundo,

<sup>3</sup> Traducción del texto original en inglés.

<sup>4</sup> Traducción del texto original en inglés.

lo que Tulving define como camatosis: «procesos hipotéticos (¿neuroquímicos?) que causan reducción de una actividad-dependiente específica en la eficacia de una red neuronal»<sup>5</sup> (Tulving, 2008); añadiendo que este proceso de fatiga es transitoria. Así, la ley de la camatosis versa de la siguiente manera: «de dos eventos, aquel cuyo proceso de codificación se ve más severamente afectado por la camatosis es menos probable que sea retenido»<sup>6</sup> (Tulving, 2008).

### 2.1.2 La memoria verbal explícita en el aprendizaje de una lista de palabras

Se mencionó en líneas anteriores la participación de la memoria explícita episódica y semántica en tareas como el aprendizaje de una lista de palabras. Por ello, y teniendo en cuenta que la prueba reina en la evaluación de la EA implica este tipo de tarea, en el presente apartado se amplía el proceso de aprendizaje de listas de palabras. Siguiendo lo anterior, puede iniciarse aclarando que recordar información implica dos importantes procesos: almacenamiento (*storage*) y recuperación (*retrieval*) (Tulving & Thomson, 1973); y que en el proceso de almacenamiento puede existir o no codificación.

La codificación es expuesta por Tulving y colaboradores (1973) con el principio de codificación (*encoding principle*), explicado así: «qué es almacenado está determinado por qué es percibido y cómo eso [percibido] es codificado; y qué es almacenado determina qué claves de recobro son efectivas en proveer el acceso de lo que ha sido almacenado»<sup>7</sup>. Así, describen cómo el proceso de codificación interviene entre la percepción del evento y la creación de la correspondiente huella mnémica, facilitando la evocación de la información que mostraría una menor tasa de recobro en ausencia de este tipo de claves o ayudas.

En tareas de aprendizaje de una lista de palabras, donde la percepción del evento es la presentación de dichas palabras, Tulving y colaboradores (1973) mencionan dos tipos de claves o ayudas que pueden utilizarse en el proceso de codificación: claves intra-lista

---

<sup>5</sup> Traducción del texto original en inglés.

<sup>6</sup> Traducción del texto original en inglés.

<sup>7</sup> Traducción del texto original en inglés.

(*intra-list cues*) y claves extra-lista (*extra-list cues*), las primeras descritas como parte de los elementos a ser recordados, las segundas como ítems no explícitamente presentados en la tarea. Por ejemplo, en una lista de palabras como *róbalo*, *perejil*, *medias*; una clave intra-lista sería la palabra *medias* para que la persona recuerde *róbalo* mientras que una clave extra-lista no sería parte del estímulo de manera explícita, por ejemplo, en el momento del aprendizaje asociar a *medias* la clave *prenda de vestir*.

Un hallazgo importante de los experimentos realizados por Tulving y colaboradores (1973) y corroborados por estudios actuales (Adam et al., 2007; Hannon & Craik, 2001) argumenta que las claves extra-lista facilitan más el recobro de la información al ser comparadas con las intra-lista, aclara además que la efectividad se debe a la huella de la codificación que deja la clave y no a las características de la palabra estímulo en la memoria semántica, por ello la evocación tendría un mejor rendimiento si la clave extra-lista se relaciona semánticamente con la palabra.

### **2.1.3 Aprendizaje de una lista de palabras en la EA: la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke**

A pesar de contar con diferentes pruebas en la evaluación y diagnóstico de la EA, como ya se comentó en apartados anteriores, el aprendizaje de una lista de palabras con ayuda de claves extra-lista relacionadas semánticamente (en adelante claves semánticas) ha mostrado ser altamente sensible y específica para el diagnóstico de esta demencia (Bonilla Hernández, 2005; Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen, & Tangalos, 1994; Tounsi et al., 1999; Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir, & Beattie, 1991).

Lo anterior es soportado por diferentes estudios sobre EA donde se documenta la presencia de alteraciones de la memoria en el recobro de información sin presencia de claves o de manera libre (E. Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000; Helkala, Laulumaa, Soininen, & Riekkinen, 1988; Lekeu et al., 2003), cuando hay asistencia o claves semánticas en el recobro de la información (Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1995; Lekeu, et al.,

2003; Petersen, et al., 1994; Tounsi, et al., 1999) y también en tareas de reconocimiento (Branconnier, Cole, Spera, & DeVitt, 1982; Wilson, Bacon, Fox, Kramer, & Kaszniak, 1983).

Por ello Grober y sus colaboradores (Grober, Gitlin, Bang, & Buschke, 1992; Grober, Ocepek-Welikson, & Teresi, 2009) proponen una tarea de aprendizaje de palabras asistida por claves semánticas para la evaluación de la EA. Se trata de una lista de 16 palabras, sin relación semántica entre ellas, pero con claves semánticas en el proceso de aprendizaje (véase tabla 2-1).

Este tipo de tarea permite diferenciar los sujetos sanos de aquellos con procesos neurodegenerativos, aludiendo esto a que las personas con EA no responden al principio de codificación específico como los sujetos sanos (Peña-Casanova, Sanchez-Benavides, de Sola, Manero-Borras, & Casals-Coll, 2012; E. Tulving & D. Thomson, 1973). Además, las producciones no intencionales de respuestas inapropiadas llamadas intrusiones son características cuando personas con EA realizan la tarea, generadas en su mayoría cuando se presenta la clave semántica en el recobro de la información y que se han relacionado con la pérdida de volumen en el hipocampo (Deweer, et al., 1995), principal estructura afectada en la EA. La importante presencia de las intrusiones en la tarea de memoria en la EA hace que estos fenómenos patológicos sean catalogados como patognomónicas de la enfermedad (Emilien, 2004).

**Tabla 2-1:** Palabras de la prueba de memoria de Grober y Buschke (1988) y su respectiva clave semántica (traducción al español, puntos de corte para una población bogotana (Bonilla Hernández, 2005)).

<b>PALABRA</b>	<b>CLAVE SEMÁNTICA</b>
1. Róbalo	¿Cuál es el pescado?
2. Chaleco	¿Cuál era la prenda de vestir?
3. Dominó	¿Cuál era el juego de mesa?
4. Perejil	¿Cuál era el condimento?
5. Dentista	¿Cuál era la profesión u oficio?
6. Cereza	¿Cuál era la fruta?
7. Cobre	¿Cuál era el metal?
8. Arpa	¿Cuál era el instrumento musical?
9. Cuervo	¿Cuál era el pájaro?
10. Palmera	¿Cuál era el árbol?
11. Judo	¿Cuál era el deporte?
12. Apio	¿Cuál era el vegetal?
13. Cumbia	¿Cuál era el baile?
14. Roséola <sup>8</sup>	¿Cuál era la enfermedad?
15. Mecedora	¿Cuál era el mueble?
16. Geografía	¿Cuál era la materia de colegio?

## 2.2 Intrusiones en la EA: las falsas memorias

La presencia de falsos recuerdos no solo se ha documentado en cerebros con procesos patológicos sino también en sujetos sanos. Existe una taxonomía moderna de las memorias falsas dentro de la cual se explican nueve paradigmas con diferentes tipos de falsas memorias (Brainerd & Reyna, 2005), uno de ellos de interés en el presente estudio<sup>9</sup>:

<sup>8</sup> Modificación de la palabra «rociola» en la prueba.

<sup>9</sup> La descripción de cada paradigma excede los propósitos del presente trabajo, para ampliación de esta información se remite al lector a la referencia citada.

Intrusiones Semánticas en la Evocación de una Lista de Palabras (*Semantic Intrusions in List Recall*), descrito a continuación.

Brainerd y Reyna (2005) realizaron estudios con dos tipos de listas de palabras: una de ellas sin relaciones semánticas entre palabras (por ejemplo: rojo, martillo, casa) y otra con relación semántica (por ejemplo: rojo, martillo, verde, puntilla). Encontraron que hay un mejor recobro de listas que tienen relaciones semánticas entre las palabras componentes y que este aumenta cuando se usa una clave semántica en la evocación de la información.

Este paradigma o las falsas memorias que aparecen en tareas que tienen relaciones semánticas entre estímulos, en sujetos normales, se presenta cuando el recobro de la lista se difiere en el tiempo, aumentando la contaminación cuando se presentan listas de palabras a modo de interferencia antes de la tarea de evocación; pero dichas intrusiones en sujetos normales no superan el 5% del total de la evocación<sup>10</sup> (Brainerd y Reyna, 2005); así, las intrusiones son mayores en tareas de evocación a largo plazo versus aquellas a corto plazo. En pacientes con EA se encuentra un mayor número de intrusiones con respecto a sujetos sanos (Jacobs, Salmon, Tröster, & Butters, 1990), e incluso cuando se relacionan con otro tipo de demencias como la demencia subcortical (Kramer et al., 1988).

En la EA hay mayor número de intrusiones cuando el recobro de la información se da con la presentación de una clave semántica versus aquella información evocada de manera libre (Canolle, et al., 2008; Desgranges et al., 2002). Esto se explica porque las áreas cerebrales que se relacionan con la presencia de intrusiones en la evocación libre de palabras son la corteza premotora medial superior y la prefrontal bilateral, el giro prefrontal superior derecho y el giro temporal superior izquierdo (Desgranges et al., 2002); mientras que aquellas relacionadas con la presencia de la clave semántica son la corteza peririnal y entorrinal bilateral pero de predominio izquierdo (Desgranges et al., 2002); áreas que están afectadas en etapas tempranas de la EA.

---

<sup>10</sup> Este porcentaje de intrusiones no es generalizable, sino que depende también de cuan frecuentes son las palabras de la lista dada para el sujeto, es decir, a mayor frecuencia de aparición en las palabras hay mayor porcentaje de intrusiones que incluso puede variar entre el 0% y 44%, según los estudios de Deese (1959) citado por Brainerd y Reyna (2005).

Se proponen también explicaciones relacionadas con dificultades en el proceso de la inhibición de la información por la presencia de un daño en la memoria semántica del paciente que evita la inhibición de las redes semánticas (Brandt & Rich, 1995; Moulin et al., 2002), o como resultado de una pobre monitorización de la salida de información durante el proceso de evocación (Moulin et al., 2002); pero estas explicaciones de las intrusiones en la EA tienen evidencia en contra gracias a los estudios de la inhibición en memoria episódica en pacientes con EA (Moulin et al., 2002).

Finalmente, no existen estudios que muestren las relaciones entre las intrusiones en la EA y la palabra estímulo que las genera; afirmando de manera somera que las falsas memorias se relacionan semánticamente con la palabra estímulo, sin especificar mayores detalles. A pesar de esto se cuenta con dichas descripciones en trastornos del lenguaje y en otras pruebas neuropsicológicas como en tareas de denominación (Bertolucci & Bezerra, 2011). Gracias a estos estudios, y teniendo en cuenta que los errores tipo intrusiones que se describen en los pacientes con EA se relacionan semánticamente con la palabra estímulo (Brainerd y Reyna, 2005), se proponen los siguientes tipos de errores atendiendo a la relación que presenta la intrusión con la palabra estímulo (González Nosti, Rodríguez Ferreiro, & Cuetos Vega, 2008): paradigmáticos y sintagmáticos. Los errores paradigmáticos describen una relación jerárquica-categorial entre las palabras en cuestión y que pueden ser supraordinada o con jerarquía mayor (animal-gato), subordinada o con una menor (siamés – gato), o tener el mismo grado de jerarquía (perro-gato). Por otro lado, las relaciones sintagmáticas se dan cuando las palabras no pueden reemplazarse entre sí pero se complementan entre ellas (González Nosti, et al., 2008), por ejemplo: gato-maullar.



### **3. Método**

Este estudio se realizó con el apoyo de la Pontificia Universidad Javeriana y el Instituto de Envejecimiento del Hospital San Ignacio, en el marco de los convenios académicos con la Universidad Nacional, permitiendo el acceso a las bases de datos y al archivo de pacientes evaluados por la Clínica de la Memoria con el fin de realizar la búsqueda y selección de la muestra de pacientes para el estudio.

#### **3.1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio de diseño mixto tipo dos etapas (Sampieri, Fernández & Baptista, 2006), en la que inicialmente se realiza un análisis cuantitativo de los datos obtenidos, para pasar a la cualificación de los mismos, teniendo en cuenta que el objetivo del estudio implica conocer la cualidad de las intrusiones dadas en una prueba de aprendizaje verbal controlado por un grupo de pacientes con diagnóstico por consenso de EA.

#### **3.2 Muestra**

El grupo de sujetos que hace parte de la muestra se seleccionó de manera intencional por medio de la revisión de las bases de datos Memento (plataforma Acces) y C'MeCog (plataforma FileMaker Pro v12), las cuales cuentan con el registro del total de pacientes atendidos en la Clínica de la Memoria entre las fechas de septiembre de 1996 hasta diciembre de 2013; con 3. 195 pacientes en la base Memento y 133 registrados en la base de datos C'MeCog.

Puesto que la investigación realizó la recolección de la información por medio de revisión retrospectiva de documentos es catalogada, según artículo el 11 literal «a» de la Resolución 8430 de octubre de 1993, como investigación sin riesgo. Sumado a lo anterior, el presente

estudio contó con el aval del Comité de Ética de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá y de la Pontificia Universidad Javeriana sede Bogotá. Con base en los objetivos de la investigación, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra.

### **3.2.1 Criterios de inclusión**

- El criterio de inclusión principal para el ingreso de los participantes en el estudio fue tener diagnóstico por consenso de EA de curso típico, por el grupo de Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio.
- Los sujetos debían contar con un seguimiento longitudinal con un mínimo de tres evaluaciones en el tiempo, como control de posibles falsos positivos en el diagnóstico de la EA.
- Contar, dentro del protocolo de evaluación, con la aplicación de la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.

### **3.2.2 Criterios de exclusión**

- Contar con menos de tres evaluaciones como control longitudinal.
- Tener, en alguna de las valoraciones (primera evaluación o evaluaciones control), un diagnóstico diferente a EA.
- No tener dentro del protocolo de evaluación la aplicación de la prueba de memoria de Grober y Buschke.

Se encontraron 778 registros de pacientes con diagnóstico por consenso de EA, 283 corresponden a valoraciones longitudinales de los cuales solo 20 sujetos cuentan con mínimo tres evaluaciones longitudinales y que cumplieron con los demás criterios de inclusión descritos en el apartado 3.2.1; para un total de 68 evaluaciones, descartando aquellas que requirieron ser excluidas teniendo en cuenta los criterios detallados en el apartado 3.2.2.

Por lo tanto se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia, formada por un grupo de 20 pacientes diagnosticados por consenso en el grupo de la Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio como pacientes con EA; con un total de 68 evaluaciones, 7 de las cuales no contaron con la aplicación de la prueba de Grober y Buschke por el avanzado estado de demencia (a estos sujetos se les aplicó la curva simple de memoria que consta de un listado de 10 palabras, dadas en 4 ensayos con evocación inmediata y uno para evocación diferida; sin codificación semántica, es decir, sin la presentación de claves extra-lista). El análisis a continuación descrito se realizó en las 61 evaluaciones restantes, tomadas de manera individual teniendo en cuenta la variabilidad de la edad y el grado de severidad de la EA entre las evaluaciones de cada sujeto. No se analiza la información longitudinal de los pacientes pues hay una importante heterogeneidad en el tiempo interevaluaciones entre sujetos e intra-sujeto (de seis meses y tres años); tomando a las mismas como registros individuales para efectos de análisis.

### 3.3 Procedimiento

De las 61 valoraciones seleccionadas, se extrajo la información relacionada con la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke, test de memoria verbal que trata de una lista de 16 palabras presentadas al paciente de forma visual-verbal en tarjetas (véase figura 3-1).

RÓBALO	CHALECO
DOMINÓ	PEREJIL

**Figura 3-1:** Tarjeta uno (primera tarjeta) prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.

Las palabras son leídas y luego codificadas en presencia de la tarjeta con ayuda de una clave semántica: ¿cuál es el pescado / prenda de vestir / juego de mesa / condimento?, para luego ser recordadas con la clave semántica pero ya sin la ayuda visual de la tarjeta. Después de los ensayos de lectura, codificación y recobro inmediato de la información se realiza una tarea de interferencia (contar de 20 hacia atrás) y ocho ensayos de recobro de las 16 palabras, en primera medida lo que el paciente recuerda o evocación libre de la información y, para aquellas palabras la presentación de la correspondiente clave semántica o evocación de la información con clave; en el siguiente orden: recobro libre 1 (E1), recobro con clave 1 (CC1), recobro libre 2 (E2), recobro con clave 2 (CC2), recobro libre 3 (E3), recobro con clave 3 (CC3), recobro libre largo plazo (LP) y recobro con clave largo plazo (CClp); el recobro a largo plazo se realiza posterior a pruebas de interferencia no verbal. La prueba termina con una tarea de reconocimiento de las 16 palabras con 16 no presentadas, para un total de 32 palabras (Grober, et al., 1988).

A medida que la prueba se aplica, se registra en la hoja de calificación (véase figura 3-2) las palabras que el paciente repite (perseveraciones) y aquellas que no hacen parte de la lista de palabras pero que el paciente nombra como perteneciente (intrusiones). Se acostumbra realizar un gráfico con los resultados de la prueba para los cuatro ensayos de evocación libre, los cuatro correspondientes a la evocación de la información con clave y las intrusiones que se presentan en cada pareja de recobro de la información (E1+CC1, E2+CC2, E3+CC3 y LP+CClp); como se ilustra en la figura 3-3.

Memoria Explícita Grober y Buschke	Estímulo	Lec.	Cod.	Inm.	E1	CC	E2	CC	E3	CC	LP	CC	Rec	
Cuál es el pez?	Róbalo												Chaleco	Mecedora
Cuál es una prenda de vestir	Chaleco												Clarinete	Aluminio
Cuál es el juego de mesa	Domino												Helicóptero	Tenedor
Cuál es un condimento	Perejil												Dominó	tenaza
Cuál es una profesión	Dentista												Sol	Perejil
Cuál es una fruta	Cereza												Judo	Rociola
Cuál es un metal	Cobre												Coronel	Durazno
Cuál es un instrumento musical	Arpa												Dedo	Tractor
Cuál es un pájaro	Cuervo												Sarduna	Cuervo
Cuál s un árbol	Palmera												Tren	Ajo
Cuál es un deporte	Judo												Diván	Plata
Cuál es un vegetal	Apio												Lotería	Cobre
Cuál es un baile	Cumbia												Cereza	Arpa
Cuál es una enfermedad	Rociola												Cumbia	Espinaca
Cual es un mueble	Mecedora												Botella	Apio
Cuál es una ciencia	Geografía												Canario	Cilantro
Correctas													Róbalo	Cosedora
Perseveraciones													Sótano	Machete
Intrusiones													Matemáticas	Cilantro
													Dentista	Sombrero
													Taza	Palmera
													Angina	
													Finca	

Figura 3-2: Hoja de calificación de la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.

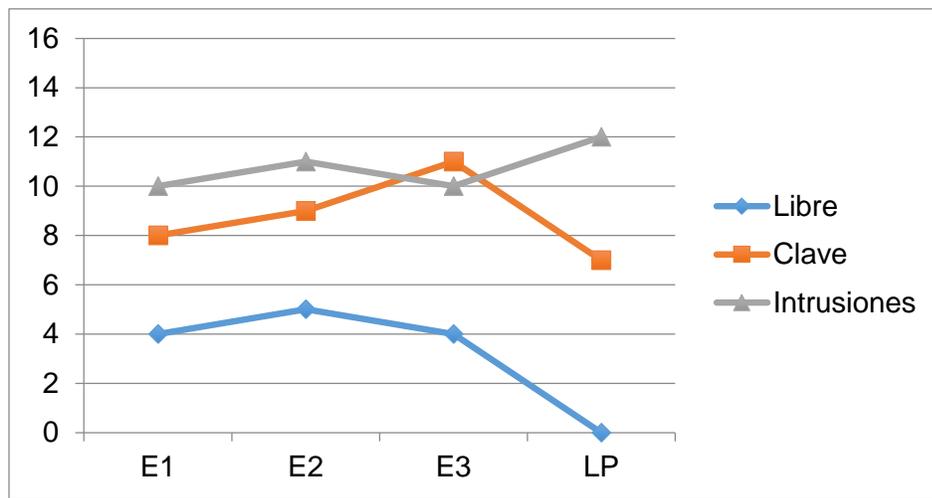


Figura 3-3: Ejemplo de un gráfico de la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke.

### **3.4 Recolección y análisis de datos**

La recolección de la información se realizó pasando, dato por dato, las respuestas dadas por los pacientes en cada uno de los ensayos de la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke en una hoja de Excel que contiene información relacionada con el orden de evocación de la palabra en los ensayos de recobro libre, las palabras recordadas en los ensayos con clave semántica y las intrusiones dadas por los pacientes según el orden de aparición y la palabra relacionada. Los datos fueron recolectados por el investigador principal del estudio, realizando revisión aleatoria de los datos ingresados en algunos registros tabulados para efectos de control de calidad.

El análisis de datos se realizó, en la primera etapa del diseño mixto (cuantitativo) con la ayuda del programa de computador SPSS v21, con estadísticos descriptivos y pruebas para conocer diferencias de medias entre los diferentes grados de severidad de la EA. El análisis de las intrusiones hizo parte de la etapa cualitativa del estudio, en la que se realizó un análisis de estas palabras no otorgadas con la ayuda del programa AtlasTi v6.2.3, y por medio de un proceso de categorización axial con categorías preestablecidas y permitiendo la emergencia de otras en el proceso de análisis.

## **4. Resultados**

El presente capítulo describe los resultados del estudio en dos segmentos: el primero contiene el análisis cuantitativo de la información con descripción de las características sociodemográficas de los 20 sujetos y aquella relacionada a la evocación de palabras de la prueba de memoria de Grober y Buschke para el total de los registros, mostrando las palabras evocadas en cada ensayo de recobro de información y las intrusiones correspondientes; la segunda presenta el análisis cualitativo de las intrusiones.

Para describir los resultados se utilizaron figuras de tipo caja con patillas y tipo líneas, con convenciones para los diferentes ensayos de evocación tanto libre como con ayuda de la clave semántica como se explicó en párrafos anteriores (apartado 3. 3) y para cada palabra de la lista inicial de aprendizaje atendiendo a su posición dentro de la secuencia de palabras según el orden de presentación al sujeto (véase tabla 2-1).

### **4.1 Datos cuantitativos**

La descripción cuantitativa de los datos se realizó con ayuda de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks, destinada a evaluar la existencia de normalidad en muestras de menos de 50 observaciones. Teniendo en cuenta que no todos los datos tienen una distribución normal se realizó un análisis de diferencia entre grupos con la prueba  $t$  para aquellos normales, y con la prueba de Wilcoxon para el total de los registros, incluyendo los datos normales con aquellos que carecen de dicha distribución muestral. La información se agrupa en tablas y, en otros momentos, se ilustra con la ayuda de gráficos de cajas con patillas y líneas, figuras que se explicaran en el curso de su aparición.

#### 4.1.1 Descripción sociodemográfica de la muestra

La muestra del estudio está compuesta por un total de 20 individuos, 16 mujeres y cuatro hombres. Los sujetos se agruparon en GDS3, GDS4 y GDS5 teniendo en cuenta la severidad de la EA según escala GDS (véase tabla 1-1 página 10). La distribución de los valores de edad de los sujetos es normal para los tres grados de severidad y, en cuanto a la escolaridad, la distribución es normal para los grados de severidad GDS3 y GDS5, mostrando una distribución no normal para GDS4 con un p valor de 0, 016 (véase tabla 4-1).

**Tabla 4-1:** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para la edad y escolaridad de los 20 sujetos, según grado de severidad de la EA.

Variable	GDS	p valor
Edad	3	0. 188*
	4	0. 940*
	5	0. 983*
Años de escolaridad	3	0. 764*
	4	0. 016
	5	0. 130*

\* Distribución normal

La tabla 4-2 agrupa las medias y medianas correspondientes a la edad y escolaridad de los 20 sujetos; puede observarse cómo, a medida que aumenta la severidad de la enfermedad, aumenta la edad promedio o mediana. Llama la atención una mayor dispersión de los datos para el grupo de GDS5 con grado de escolaridad similar entre los grupos GDS 3 y 4, siendo mayor la dispersión en años de educación para los pacientes con GDS3. El grupo GDS 5 tiene menor grado de escolaridad.

Como se explicó en líneas anteriores, se tomó un grupo de pacientes con valoraciones longitudinales como una forma de control diagnóstico de falsos positivos (véase apartado 1.3.3), contando con 61 valoraciones del total de sujetos seleccionados; por ello, los análisis se realizaron en el total de registros de los 20 pacientes ingresados al estudio. La tabla 4-3

presenta la distribución de los 61 registros según la cantidad de pacientes a quienes pertenecen los registros y el grado de severidad de la EA.

**Tabla 4-2:** Datos sociodemográficos de los 20 sujetos (DE: desviación estándar, DM: desviación media).

<b>Datos sociodemográficos</b>	<b>GDS3</b>	<b>GDS4</b>	<b>GDS5</b>
<b>N</b>	8	8	4
<b>Años de escolaridad</b>	10. 63 (5. 01) +	10 (2. 62) +	7. 75 (4. 72) +
<b>Promedio de edad en años</b>	70. 84 (5. 44) +	76. 46 (4. 68) *	80. 33 (7. 34) +
<b>Género (F:M)</b>	6:2	6:2	4:0

+ Media (DE), \*Mediana (DM)

**Tabla 4-3:** Distribución de los registros por GDS en los 20 sujetos del estudio.

<b>N</b>	<b>GDS 3</b>	<b>GDS 4</b>	<b>GDS 5</b>
<b>Sujetos</b>	8	13	13
<b>Evaluaciones (61)</b>	12	27	22

#### **4.1.2 Hallazgos de la prueba de memoria de Grober y Buschke: pruebas de normalidad, medidas de tendencia central y variabilidad**

El presente apartado contiene la descripción cuantitativa de la ejecución de los sujetos en los 61 registros. Se incluyen tablas con información de las pruebas de normalidad para las palabras recordadas en cada uno de los ensayos así como para la cantidad de intrusiones, además de aquellas que dan cuenta de las medias y medianas respectivas tanto para el total de palabras evocadas como para las intrusiones. La información contenida en las tablas se complementa y amplía con una serie de graficas que ilustran la ejecución de los sujetos en los 61 registros, agrupadas así: promedios de frecuencias con el total de recobro de las palabras en cada uno de los ensayos (cuatro libres y cuatro con clave semántica), promedios con el total de recobro por grado de severidad, promedios con el total de recobro por cada una de las 16 palabras componentes de la prueba y el orden de recobro de las palabras.

Dando paso a la descripción la tabla 4-4 agrupa los resultados de la prueba de normalidad para el total de palabras evocadas en cada uno de los ensayos según el grado de severidad de la EA. La mayoría de las distribuciones son normales (16 de 24), siendo una tercera parte no normal, este último grupo compuesto por la totalidad de los registros de los tres grados de severidad en el recobro de información a largo plazo y de manera libre (LP).

Cuando se agrupan los datos tomando el total de recobro de información a corto plazo (suma del total de los ensayos tres libres, es decir:  $E1+E2+E3=CP$ ) y el correspondiente a la información evocada a largo plazo (LP), las pruebas de normalidad indican que solo para el grupo de GDS4 la distribución es normal con un p valor de 0,084, siendo significativo para 0,05 (véase tabla 4-5), lo que puede estar relacionado con el mayor número de registros para el grupo de GDS4.

La figura 4-1 presenta la distribución de los registros según la escala de severidad teniendo en cuenta la cantidad de palabras recordadas en los tres primeros ensayos de manera libre o recobro a corto plazo (CP) y en el ensayo libre a largo plazo (LP). Si bien puede observarse una disminución en la cantidad de palabras evocadas en los ensayos libres a corto y largo plazo a medida que aumenta la severidad de la EA, llama la atención la mayor agrupación de los datos a corto plazo al ser comparados con la dispersión del rendimiento obtenido en los registros a largo plazo, además, es notable la disminución en la dispersión a medida que aumenta la severidad de la enfermedad. Resulta importante destacar también la tendencia a valores nulos para el recobro de información a largo plazo para el grupo de registros con GDS5, a pesar de mostrar valores extremos que describen recobro de información en cinco registros de los 22 pertenecientes a este grado de severidad.

**Tabla 4-4:** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para el total de recobro de palabras en cada uno de los ensayos de la prueba (cuatro libres y cuatro con clave semántica).

<b>Ensayo</b>	<b>GDS</b>	<b>N</b>	<b>p valor</b>
<b>E1</b>	3	12	0.094 *
	4	27	0.154 *
	5	22	0.001
<b>E2</b>	3	12	0.297 *
	4	27	0.025
	5	22	0.001
<b>E3</b>	3	12	0.162 *
	4	27	0.285 *
	5	22	0.009
<b>LP</b>	3	12	0.035
	4	27	0.002
	5	22	0.000
<b>CC1</b>	3	12	0.066 *
	4	27	0.704 *
	5	22	0.608 *
<b>CC2</b>	3	12	0.194 *
	4	27	0.089 *
	5	22	0.090 *
<b>CC3</b>	3	12	0.403 *
	4	27	0.465 *
	5	22	0.046
<b>CClp</b>	3	12	0.200 *
	4	27	0.507 *
	5	22	0.438 *

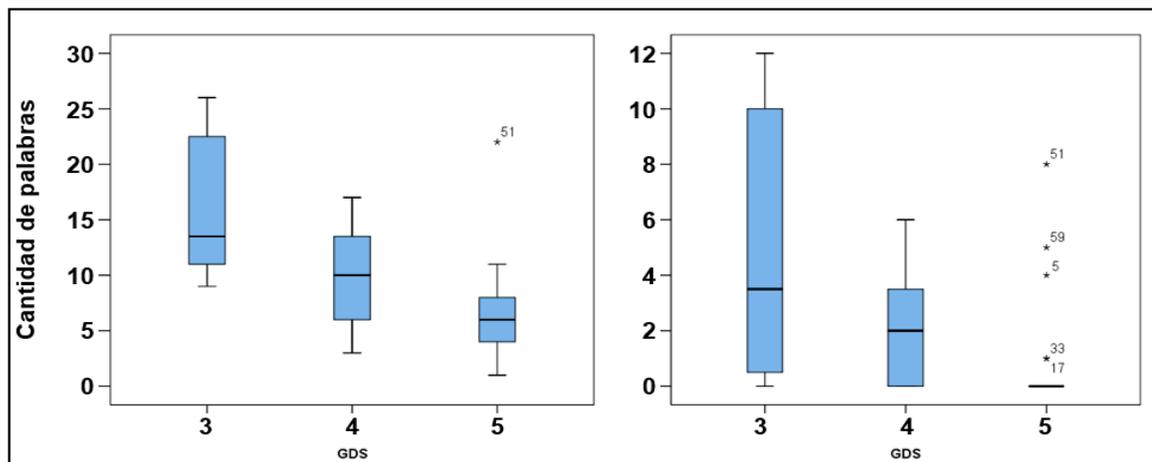
\* Distribución normal.

Pasando a la descripción de las intrusiones se anexa la tabla 4-6. En ella se agrupan los resultados de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para el total de intrusiones por grado de severidad, en cada uno de los ensayos libres y con clave semántica. En este caso hay un mayor número de distribuciones que no son normales (19 de 24).

**Tabla 4-5:** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para la memoria a corto plazo (sumatoria de los tres ensayos libres a corto plazo, CP) y a largo plazo (ensayo libre a largo plazo, LP).

Ensayo	GDS	N	p valor
Libre CP	3	12	0.038
	4	27	0.084 *
	5	22	0.001
Libre LP	3	12	0.035
	4	27	0.002
	5	22	0.000

\* Distribución normal.



**Figura 4-1:** Registros según GDS que agrupan la distribución del total de las palabras evocadas en los ensayos libres a corto plazo (izquierda) y a largo plazo (derecha).

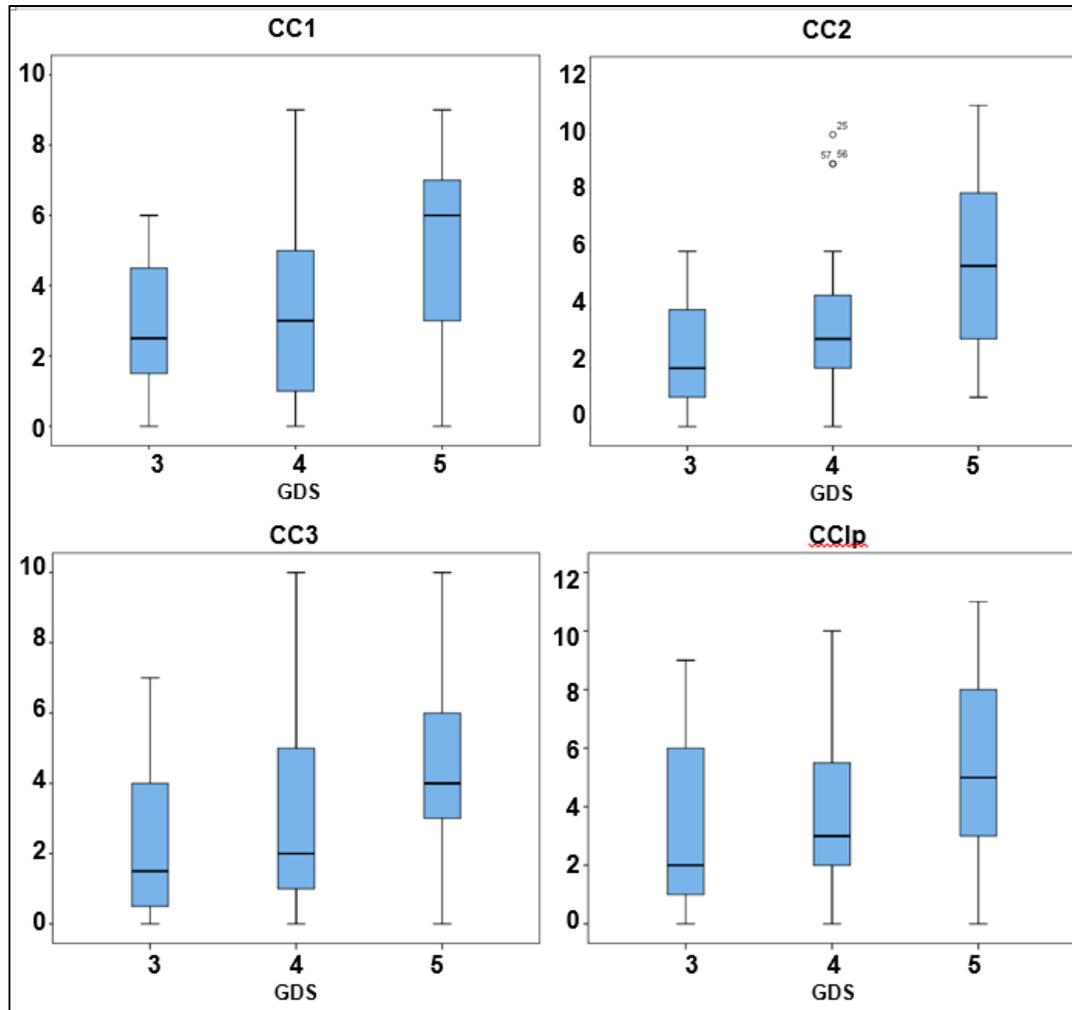
**Tabla 4-6:** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para el total de intrusiones en cada uno de los ensayos de la prueba (cuatro libres y cuatro con clave semántica).

<b>Ensayo</b>	<b>GDS</b>	<b>N</b>	<b>p valor</b>
<b>E1</b>	3	12	0.000
	4	27	0.000
	5	22	0.000
<b>E2</b>	3	12	0.000
	4	27	0.000
	5	22	0.000
<b>E3</b>	3	12	0.000
	4	27	0.000
	5	22	0.000
<b>LP</b>	3	12	0.000
	4	27	0.000
	5	22	0.000
<b>CC1</b>	3	12	0.692 *
	4	27	0.028
	5	22	0.026
<b>CC2</b>	3	12	0.204 *
	4	27	0.003
	5	22	0.184 *
<b>CC3</b>	3	12	0.006
	4	27	0.003
	5	22	0.196 *
<b>CClp</b>	3	12	0.043
	4	27	0.006
	5	22	0.270 *

\* Distribución normal.

La figura 4-2 agrupa la distribución de las intrusiones por cada uno de los ensayos con la clave semántica teniendo en cuenta el grado de severidad de la EA. No se grafica la distribución de las intrusiones obtenidas en los ensayos libres por su tendencia a valores nulos. Es notable la propensión al aumento de la cantidad de intrusiones en función de la severidad de la enfermedad, así como la tendencia a una mayor agrupación de registros en el ensayo CC2 y para el grado de severidad GDS3. Los valores extremos observados en el

ensayo CC2 para GDS4 corresponden a tres registros que alcanzaron cerca de 10 intrusiones en dicho momento de la prueba.



**Figura 4-2:** Registros según GDS que agrupan la distribución del total de las intrusiones dadas en los ensayos con clave semántica.

La siguiente tabla (4-7) contiene la media o mediana y desviación estándar o desviación media, según sea o no la distribución normal, del total de palabras evocadas en cada uno de los ensayos así como las intrusiones obtenidas en los mismos. Teniendo en cuenta que no todas las distribuciones son normales, se realizaron pruebas de diferencia de medianas para grupos con análisis no paramétrico por medio de la prueba de U Mann-Whitney.

**Tabla 4-7:** Medias (M), medianas (m), desviación estándar (DE) y desviación media (DM) de recobro de palabras e intrusiones en cada uno de los ensayos.

GDS		3				4				5					
Ensayo		M	DE	m	DM	M	DE	m	DM	M	DE	m	DM		
Palabras evocadas en cada ensayo	E1	4.75	2.49			3.15	1.77					2.00	1.02		
	E2	5.50	1.73									3.00	1.01	2.00	1.21
	E3	5.92	2.61			3.59	1.93							2.00	1.11
	LP			3.50	4.19			2.00	1.56			0.00	1.33		
	CC1	5.67	2.61			3.96	2.05			3.50	2.09				
	CC2	5.75	2.09			5.26	2.07			3.41	2.32				
	CC3	6.08	2.27			5.33	2.15							5.00	2.41
	CClp	5.50	3.03			5.07	2.96			3.77	2.56				
	Libre CP			13.50	5.39	9.70	4.28					6.00	2.91		
	Intrusiones dadas en cada ensayo	E1			0.00	0.28			0.00	0.44			0.00	0.46	
E2				0.00	0.38	0.00			0.35	0.50			0.50		
E3				0.00	0.38	0.00			0.42	1.00			0.50		
LP				0.00	0.49	0.00			0.48	0.00			0.50		
CC1		2.83	1.85			3.00	2.16			6.00	2.00				
CC2		2.58	2.02			3.00	2.01			5.45	2.87				
CC3						2.00	2.22			4.50	2.63				
LP				2.00	2.92	3.00	2.25	4.91	3.37						

Al comparar los grupos según la severidad de la EA (véase tabla 4-8) se encontraron diferencias significativas en el recobro de información libre para los 4 ensayos entre GDS5 con respecto a GDS3 y GDS4, es decir, la disminución en el recobro libre de la información es significativamente diferente entre GDS3 versus GDS5 y GDS4 versus GDS5. La diferencia entre GDS3 y GDS4 solo resultó significativa para los ensayos E2 y E3. Lo anterior se mantiene al agrupar el recobro de información a corto plazo libre, donde se observan diferencias significativas entre los tres grupos (GDS3 vs GDS4, GDS3 vs GDS5 y GDS3 vs GDS5). En cuanto al recobro de la información con ayuda de una clave semántica solo se encontraron diferencias significativas entre GDS5 con respecto a los otros dos grados de severidad para el ensayo CC2.

**Tabla 4-8:** Prueba de significancia estadística no paramétrica U Mann-Whitney para las palabras evocadas en los ensayos libres y con clave, así como las intrusiones respectivas; teniendo en cuenta el grado de severidad de la EA.

		<b>GDS3 y GDS4</b>	<b>GDS4 y GDS5</b>	<b>GDS3 y GDS5</b>
<b>Ensayo</b>		<b>p valor</b>	<b>p valor</b>	<b>p valor</b>
<b>Palabras evocadas en cada ensayo</b>	<b>E1</b>	0,091	0,023 *	0,023 *
	<b>E2</b>	0,000 *	0,046 *	0,046 *
	<b>E3</b>	0,011 *	0,006 *	0,006 *
	<b>LP</b>	0,07	0,012 *	0,012 *
	<b>CC1</b>	0,07	0,428	0,428
	<b>CC2</b>	0,578	0,01 *	0,01 *
	<b>CC3</b>	0,343	0,351	0,351
	<b>CClp</b>	0,845	0,119	0,119
	<b>Libre CP</b>	0,005 *	0,007 *	0 *
<b>Intrusiones dadas en cada ensayo</b>	<b>E1</b>	0,425	0,826	0,363
	<b>E2</b>	0,893	0,044 *	0,245
	<b>E3</b>	0,822	0,081	0,168
	<b>LP</b>	0,964	0,743	0,873
	<b>CC1</b>	0,663	0,042 *	0,015 *
	<b>CC2</b>	0,374	0,029	0,006 *
	<b>CC3</b>	0,271	0,051	0,028 *
	<b>LP</b>	0,327	0,355	0,261

\*Diferencias entre grupos estadísticamente significativas con  $p= 0,005$

Pasando a la comparación cuantitativa de las intrusiones entre los 3 grados de severidad de la EA se encontró solo significancia estadística entre los grupos GDS4 y GDS5 para las intrusiones dadas en E2, para los ensayos CC1, CC2 y CC3 entre GDS3 y GDS5 y para CC1 entre GDS4 y GDS5.

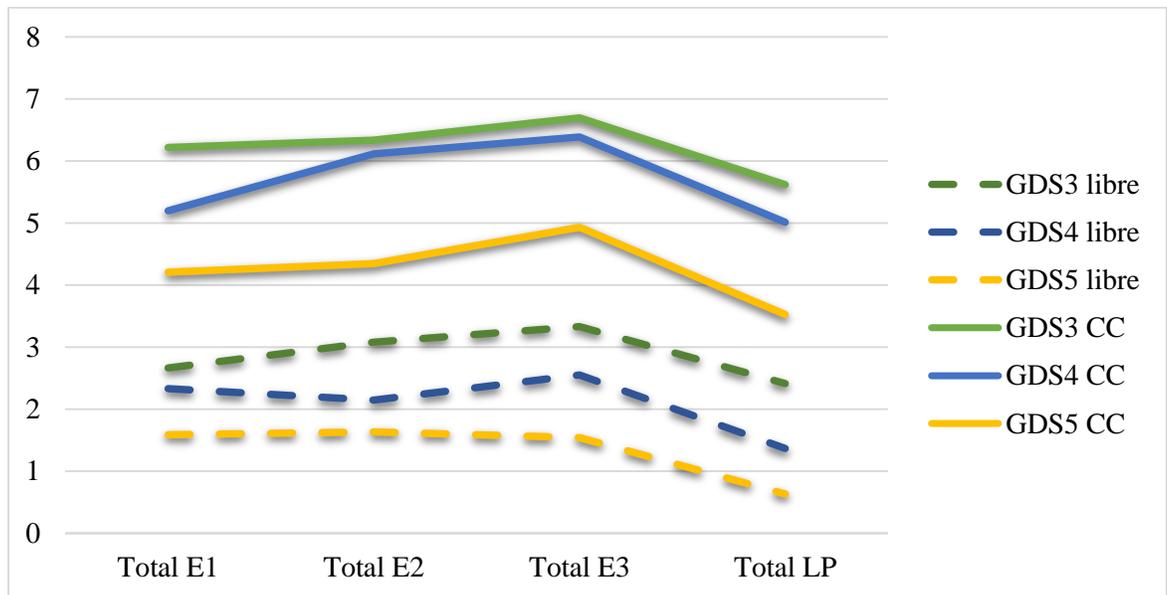
### 4.1.3 Distribución de frecuencias para las palabras recordadas en la prueba de Grober y Buschke

Ya descritos los datos relacionados con la normalidad y diferencias entre grupos del total de registros, tanto para las palabras recordadas en cada uno de los ensayos como para las

intrusiones correspondientes; se dará paso a la descripción de las gráficas que señalan, en detalle, la distribución de los promedios de frecuencias de los datos obtenidos en la prueba, agrupados por GDS, por palabra y según orden de evocación de la información.

La información de los gráficos es abundante, por tanto se ha segmentado su descripción en dos grandes bloques: el primero con la información de las palabras evocadas en los ensayos y el segundo con la respectiva a las intrusiones. La diferente cantidad de registros entre cada grupo de severidad de la EA se graficó por promedios ( $\Sigma n/n$ ) y no por frecuencias absolutas cuando las figuras agrupan los tres grupos a modo de comparación.

Las primeras figuras agrupan la información que da cuenta de las palabras que son evocadas correctamente por los sujetos en cada uno de los ensayos. La figura 4-3 expone, en un gráfico de líneas, el promedio de palabras según el grado de severidad GDS para cada uno de los ensayos de evocación de la información, tanto de manera libre (línea punteada) como con ayuda de la clave semántica (línea continua). Es notable el mayor deterioro a medida que avanza la enfermedad cuando se trata de la evocación libre de la información, conservando en los tres grupos de severidad una mayor pérdida de la información a largo plazo; y cada vez con mayor disociación entre la cantidad de información recobrada libremente en comparación con aquella recordada en presencia de una clave semántica. Además, resulta llamativa la menor diferencia entre los registros de GDS3 y GDS4 en el recobro de información con asistencia semántica versus aquel dado de manera libre.



**Figura 4-3:** Promedio de palabras recordadas en los ensayos libres (línea punteada) y con ayuda de la clave semántica (línea continua), según el grado de severidad de la EA.

Las siguientes figuras agrupan los promedios de la evocación de la información por cada una de las palabras estímulo, en los ensayos libres y con clave según el grado de severidad. La figura 4-4 expone los promedios de evocación de palabras en los ensayos libres agrupados por GDS.

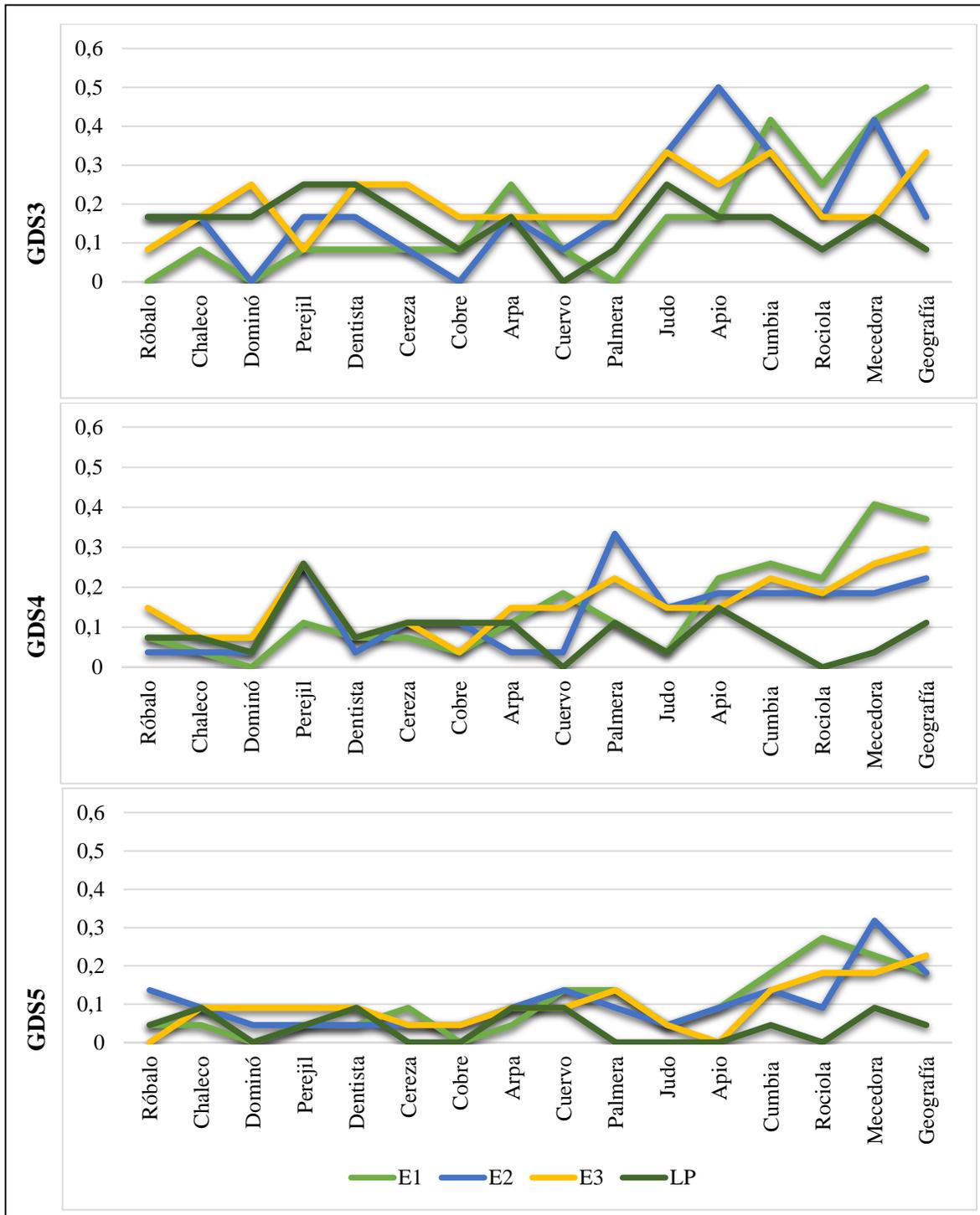


Figura 4-4: Promedios de evocación de información libre, por palabra, según el GDS.

Además de observarse lo descrito en párrafos anteriores acerca del menor recobro de la información a medida que progresa la enfermedad, es notable un patrón diferente en cada grupo de registros, con respecto a la evocación de información, para cada una de las palabras de la prueba. Hablando inicialmente de las diferencias entre los grados de severidad de la enfermedad. Lo primero que llama la atención es un mayor recobro de las últimas palabras en GDS 5, con un aumento de ellas para los otros grados de severidad por el leve aumento de la curva como en E1 y E3 para *geografía* en GDS 3 y en GDS 4, en la misma palabra, para E2, E3 y LP. También es notable la mayor heterogeneidad entre los ensayos para el GDS 3 y que, al aumentar la severidad del cuadro, el recobro de la información tiende a ser el mismo para cada ensayo, señalado con el mayor solapamiento de las líneas en GDS 4 y, con mayor sobreposición, para el GDS 5.

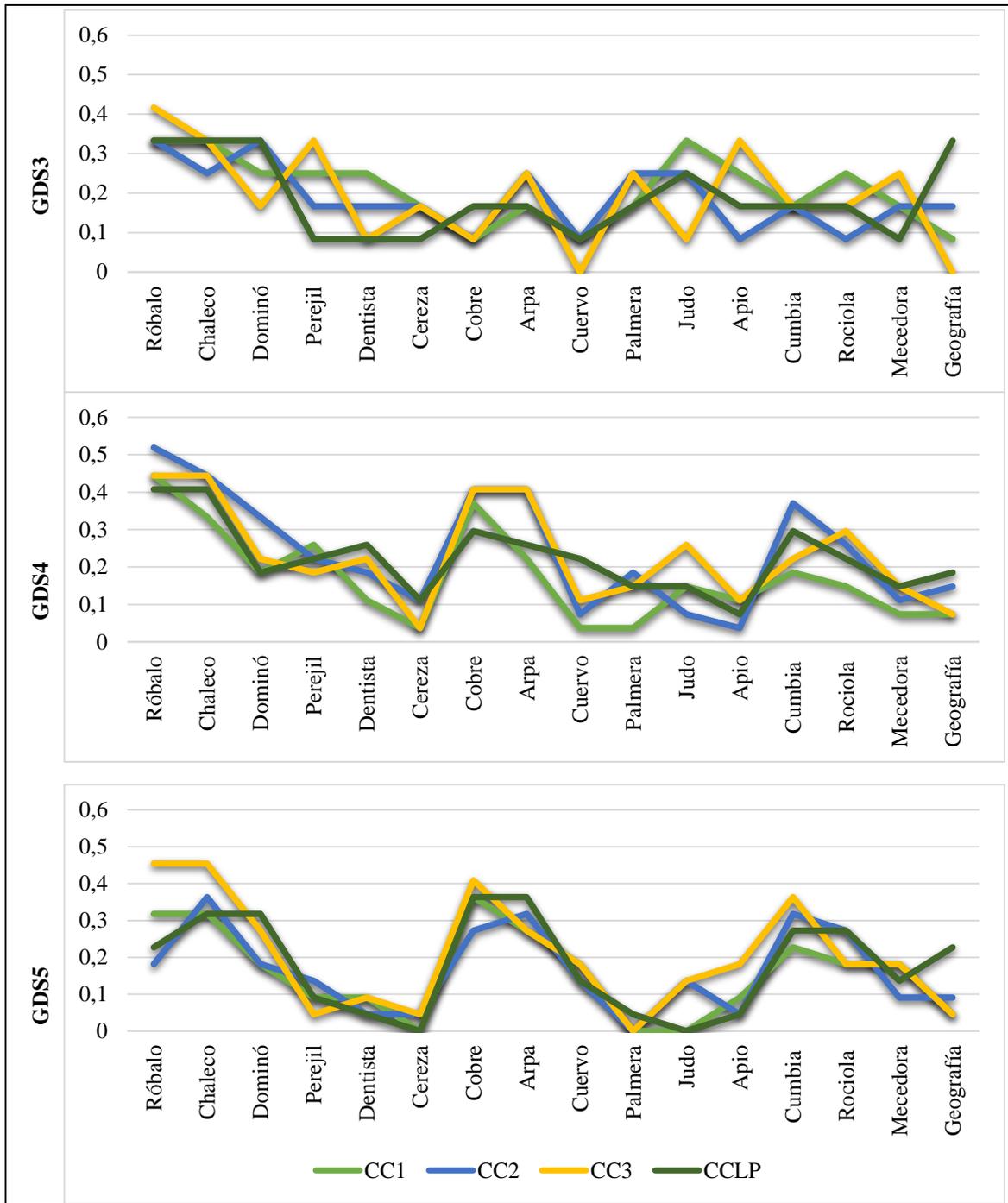
Pasando ahora al comportamiento de la evocación de la información para cada palabra, se notan picos de recobro de información en particular para los grados de severidad GDS 3 y 4, y que intentan aparecer en cada ensayo de recobro, como por ejemplo para *arpa* y *judo* en el GDS 3 y *perejil* y *palmera* en GDS 4; sin dejar de nombrar los picos en los diferentes ensayos de recobro de información libre para GDS 3 como en las palabras *apio* y *mecedora* en E2 y *cumbia* en E1.

La figura 4-5 agrupa la información por palabra, atendiendo al GDS, en la evocación de la información con clave semántica. Al igual que la figura 4-4, en la evocación de la información con clave se observa una tendencia al solapamiento de las curvas a lo largo de los ensayos cuando hay mayor grado de severidad de EA, con un patrón de recobro de palabras bastante similar entre GDS 4 y 5 y con picos para las palabras *róbalo*, *chaleco*, *cobre*, *arpa*, *cumbia* y *roséola*.

La figura 4-6 contiene el orden de recobro de las palabras en cada estadio de la EA, agrupadas en las cuádruplas de los grupos de palabras que inicialmente se presentaron al paciente teniendo en cuenta las frecuencias absolutas en cada uno de los estadios de la EA; y entendiendo que la posición graficada para cada palabra cuenta con la reorganización según la estrategia del paciente. La reorganización del orden de evocación se explica a continuación.

Es importante tener en cuenta el proceso de aplicación de la prueba de Grober y Buschke en la que se dan cuatro ensayos para que el sujeto evoca la información tanto de manera libre como con ayuda de una clave semántica, con la particularidad que el recobro de información con ayuda de la clave semántica se realiza sólo para aquellas palabras que no fueron evocadas libremente. Este evento reorganiza cada vez la secuencia de palabras a la que está expuesto el sujeto. Por ejemplo, suponiendo una lista de cuatro ítems: róbalo (palabra 1 o P1), chaleco (palabra 2 o P2), dominó (palabra 3 o P3) y perejil (palabra 4 o P4); donde el paciente evoca en E1 las palabras perejil y chaleco (P4 y P2), y en E2 róbalo y perejil (P1 y P4); en E1 la posición de evocación de las palabras P4 y P2 son equivalentes a las posiciones 4 y 2, pero en E2 la evocación de las palabras P1 y P4 son a las posiciones 3 y 1. En otras palabras, la lista que inicialmente se organizaba P1, P2, P3 y P4 fue reorganizada teniendo en cuenta la ejecución del paciente a P4, P2, P1 y P3. El anterior procedimiento se realizó para los ensayos E2, E3 y LP; teniendo en cuenta la secuencia evocada inmediatamente anterior.

Iniciando la descripción, es notable en primera instancia que las palabras correspondientes a la última lámina de la prueba (*cumbia*, *roséola*, *mecedora* y *geografía*) tienden a ser recobradas en las primeras posiciones y que este comportamiento es similar para los diferentes estadios de la EA, llamando la atención el menor recobro de las palabras de otras láminas a medida que aumenta el deterioro de la EA, es decir, hay un mayor recobro de información de las cuádruplas de palabras cuando hay menor deterioro, siempre siendo mayor el recobro de las palabras pertenecientes a la lámina 4. Además, si bien existe una pérdida notable de la información a largo plazo en los 3 grados de severidad de la enfermedad, la diferencia en recobro de las palabras contenidas en la lámina cuatro no se observan en el ensayo LP para ningún estadio de la enfermedad.



**Figura 4-5:** Promedios de evocación de información con clave semántica, por palabra, según el GDS.

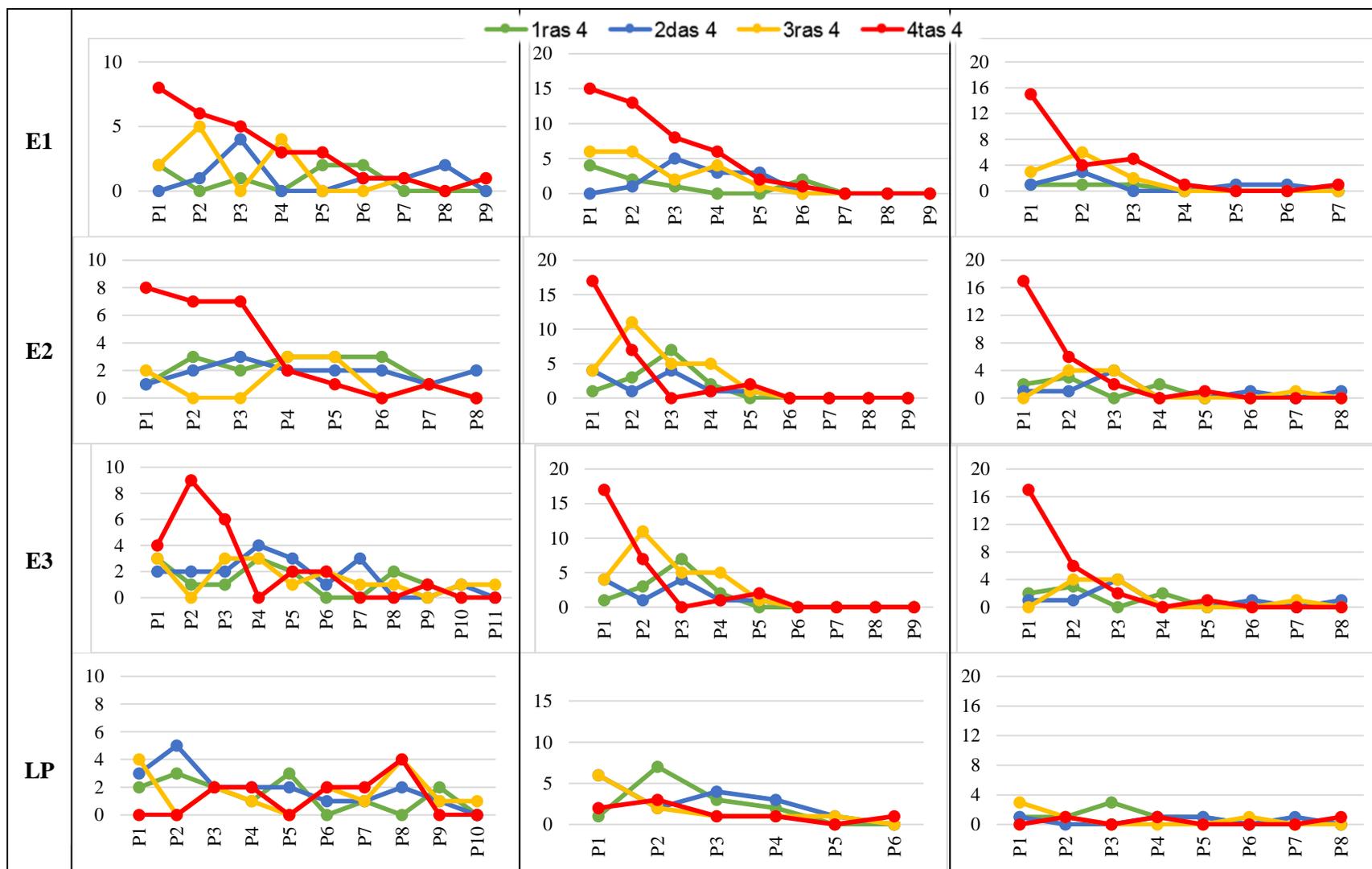


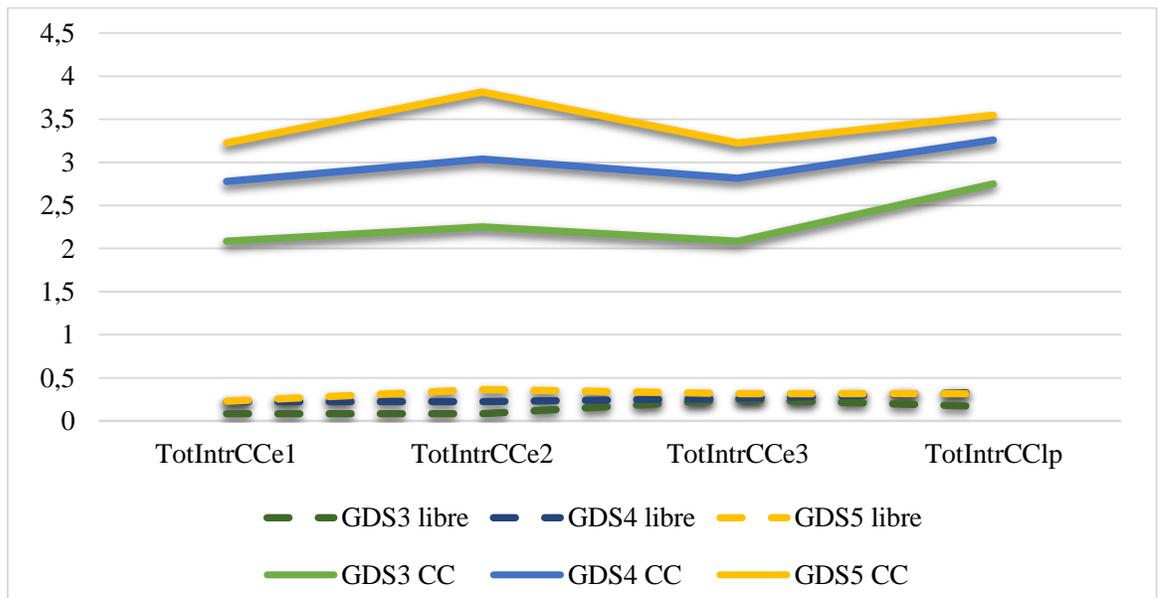
Figura 4-6: Frecuencias absolutas para el recobro de las palabras en cada estadio de la EA, reorganizadas según la estrategia del paciente.



#### 4.1.4 Distribución de frecuencias para las intrusiones generadas en la prueba de Grober y Buschke

Las figuras que se siguen describen, de manera cuantitativa, las intrusiones obtenidas en los 61 registros de la prueba de memoria de Grober y Buschke. En su totalidad, puesto que se compara el rendimiento en los tres estadios de la enfermedad, los valores que se grafican corresponden a promedios y no frecuencias absolutas. Las figuras contenidas en el presente bloque son de tipo líneas, conservando los tipos de gráficas ya descritos.

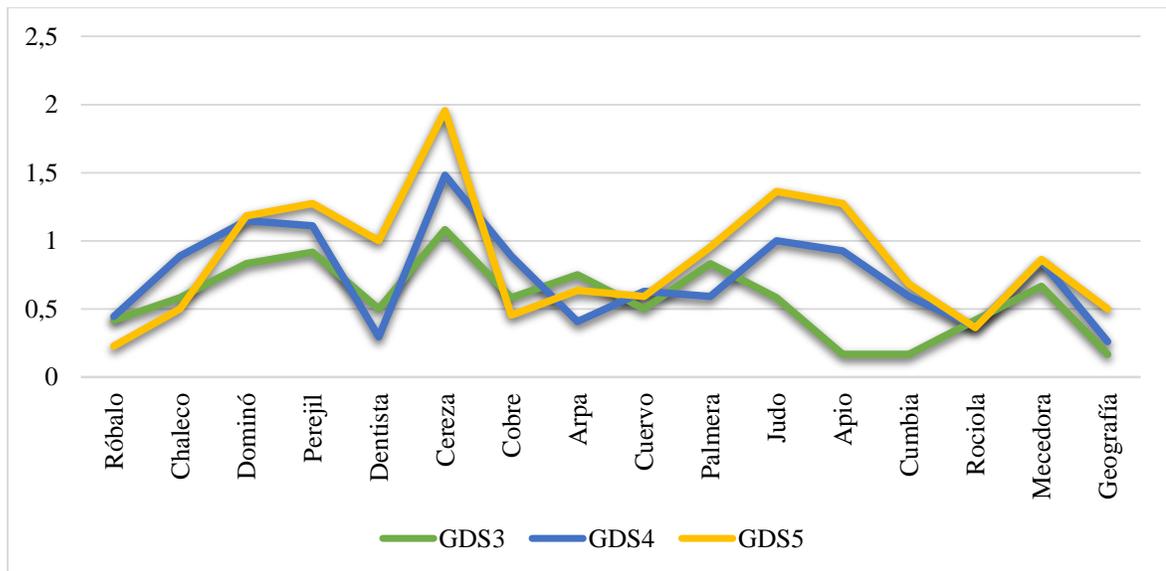
Como primera medida se cuenta con la figura 4-7 que agrupa el promedio del total de intrusiones obtenidas en los tres estadios de la EA, esta ilustra de manera comparativa aquellas intrusiones dadas en el recobro libre de información (línea punteada) versus las dadas en los ensayos con clave semántica (línea continua). Es notable el aumento de las intrusiones en el recobro de la información con ayuda de la clave semántica comparado con las dadas en los ensayos de evocación libre, siempre mostrando un aumento a medida que progresa la enfermedad, tanto en los ensayos libres como con la clave, con picos para CC2 y CC1p.



**Figura 4-7:** Total de intrusiones en el recobro de información libre versus con clave.

Cuando se observa el comportamiento de las frecuencias (promedios) de las intrusiones obtenidas por palabra a lo largo de los diferentes ensayos (cuatro libres y cuatro con claves semánticas) (figura 4-8), se conserva el notable mayor aumento de las intrusiones para el mayor grado de severidad de la enfermedad, pero con un cambio importante pues, a medida que aumenta la severidad de la enfermedad, la diferencia de las intrusiones dadas por cada una de las palabras cambia, obteniendo picos de intrusiones más notables para el grupo de registros con GDS4 y GDS5, picos casi ausentes para el grupo GDS3.

Describiendo al detalle, las palabras que presentan un pico en las intrusiones en los tres grados de severidad de la EA son *cereza* y *mecedora*; con la notable diferencia entre las dos palabras por el aumento de las intrusiones en función de la severidad de la enfermedad para la primera y no para la segunda. Entre los registros de con GDS4 y GDS5 las curvas del total de las intrusiones hay una tendencia en espejo, con una diferencia en la cantidad por mayor aparición de intrusiones en GDS5 versus GDS4, y con montañas de intrusiones para las palabras *dominó*, *perejil*, *judo* y *apio*. Además se observan pequeños picos para la palabra *arpa*.



**Figura 4-8:** Total intrusiones por palabra.

Cuando la información anterior se separa por ensayos de recobro de información con clave semántica, como se indica en la figura 4-9, se encuentra un comportamiento similar que aquel descrito para el recobro de la información por palabras en los ensayos con clave de la figura 4-5, con una mayor variabilidad a menor grado de severidad en las intrusiones para cada ensayo, pero con una tendencia al solapamiento de las curvas a lo largo de los ensayos y en función de la severidad de la EA.

Finalmente, atendiendo a los estudios realizados por Canolle y colaboradores (2008), se anexa la tabla 4-8. En la investigación los autores tienen como objetivo estudiar el valor prototípico de las intrusiones, descrito el mismo como aquel valor que, gracias a la frecuencia de aparición de la palabra, resulta aquella que mejor representa dicha categoría (Rosch, 1973).

El estudio lo realizaron en una muestra de 17 pacientes con diagnóstico de EA y 17 controles pareados por edad, género y escolaridad. Para el análisis prototípico de las intrusiones aplicaron la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke con las mismas categorías semánticas de la prueba en la versión de español (véase tabla 2-1, columna derecha), excepto por el condimento, que en la versión francesa es una *flor*. De esta manera dan el siguiente ejemplo: la categoría *pájaro*, puede mostrar como frecuentes las palabras *gorrión*, *avestruz* y *pingüino*; siendo aquella más frecuente *gorrión* y, por tal motivo, la que resulta el valor prototípico de la categoría *pájaro*.

Según esta descripción, la tabla 4-9 señala los valores prototípicos de las intrusiones para cada palabra, en cada estadio de la EA. Solo se anexan los valores de frecuencias mayores a dos, por ello se encuentran espacios vacíos como en la palabra *róbalo* para el grupo de GDS5. La figura 4-9 ilustra la cantidad de determinada intrusión para cada palabra en el total de los registros, con un valor de *otros* para aquellas intrusiones huérfanas (con valores iguales a uno).

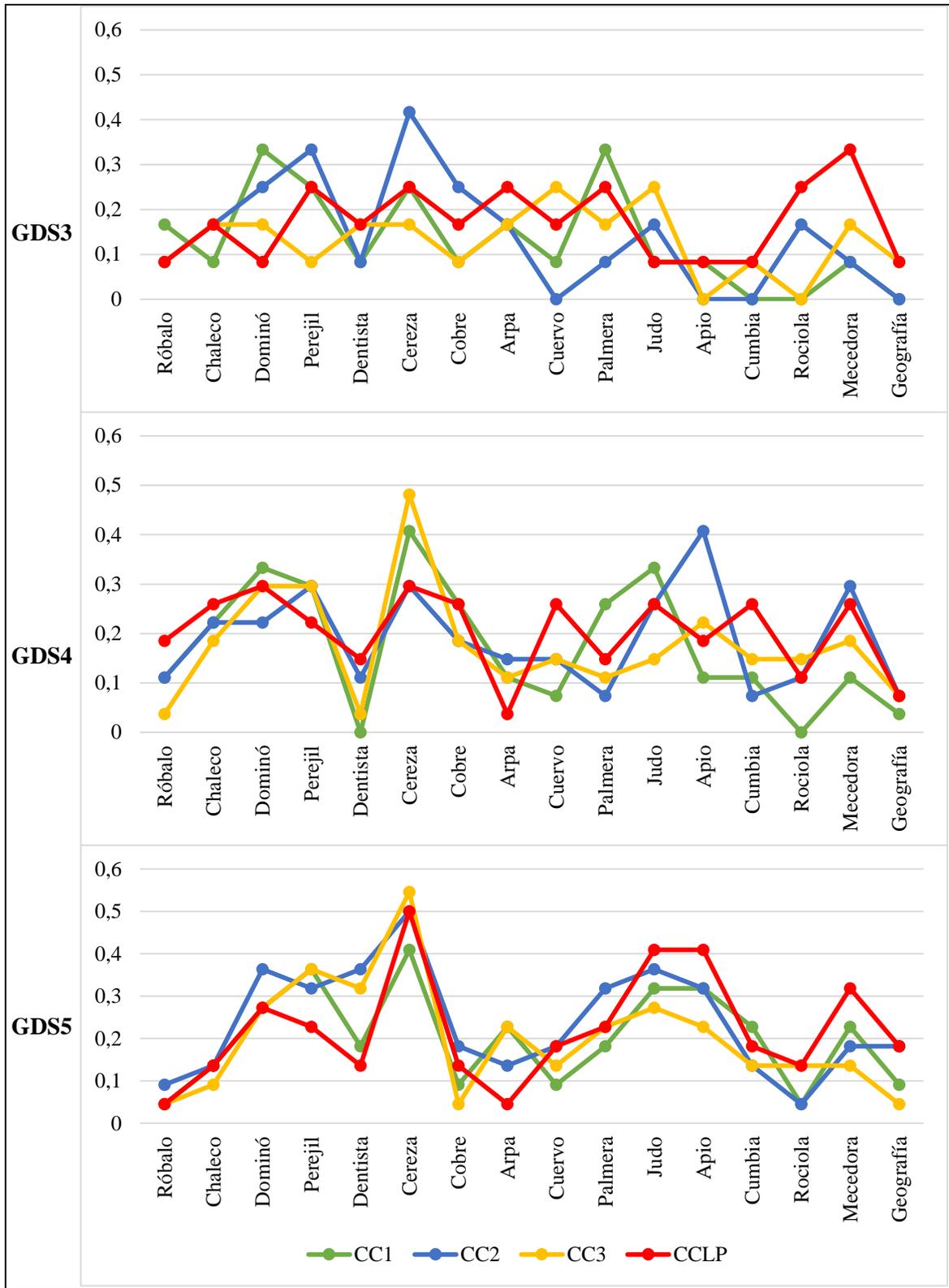


Figura 4-9: Intrusiones de cada palabra, según el grado de severidad de la EA.

**Tabla 4-9:** Intrusiones más frecuentes, por palabra, según el grado de severidad de la EA.

	Posición	GDS3		GDS4		GDS5		Total	
		Palabra	#	Palabra	#	Palabra	#	Palabra	#
<b>Róbaló</b>	1	Bagre	3	Bagre	4			Bagre	9
	2							Sábado	4
	3							Judo	3
<b>Chaleco</b>	1	Chaqueta	5	Saco	6	Vestido	8	Chaqueta	12
	2	Delantal	3	Chaqueta	3	Saco	5	Saco	11
	3			Camisa	3	Camisa	4	Vestido	10
	4					Chaqueta	4		
<b>Dominó</b>	1	Judo	5	Judo	10	Ajedrez	12	Ajedrez	30
	2	Ajedrez	4	Ajedrez	7	Judo	8	Judo	23
	3			Naipes	6			Naipes	9
<b>Perejil</b>	1	Apio	8	Apio	14	Apio	12	Apio	34
	2			Canela	4	Ajo	8	Ajo	10
	3			Sal	7	Ají	4	Ají	9
	4					Cilantro	4		
<b>Dentista</b>	1	Artista	3	Geografía	5	Geografía	5	Geografía	11
	2			Maestro	4	Carpintero	4	Sastre	6
	3							Carpintero	4
	4							Maestro	4
<b>Cereza</b>	1	Naranja	4	Pera	14	Naranja	13	Naranja	23
	2	Pera	3	Manzana	7	Papaya	10	Pera	19
	3			Naranja	6	Manzana	8	Manzana	16
	4					Mango	8		
<b>Cobre</b>	1	Hierro	3	Oro	8	Arpa	3	Oro	10
	2			Aluminio	4	Aluminio	3	Aluminio	7
	3					Bronce	3	Hierro	5
<b>Arpa</b>	1	Guitarra	5	Guitarra	3	Guitarra	16	Guitarra	24
	2			Lira	3	Tiple	5	Tiple	5
	3							Lira	3
<b>Cuervo</b>	1	Colibrí	4	Judo	3	Judo	3	Colibrí	10
	2					Toche	3	Judo	6
	3					Turpial	3	Turpial	5
	4							Toche	3
<b>Palmera</b>	1	Apio	3	Apio	3	Aguacate	15	Aguacate	15
	2	Perejil	3	Manzana	3	Cereza	6	Cereza	6
	3					Naranja	6	Naranja	6
<b>Judo</b>	1			Futbol	11	Futbol	20	Futbol	31

	2			Dominó	6	Domino	9	Domino	15
	3			Tennis	6			Tennis	9

**Tabla 4-9 (continuación):** Intrusiones más frecuentes, por palabra, según el grado de severidad de la EA.

	Posición	GDS3		GDS4		GDS5		Total	
		Palabra	#	Palabra	#			Palabra	#
<b>Apio</b>	1			Perejil	14	Perejil	18	Perejil	32
	2					Arveja	10	Arveja	10
	3					Cilantro	3	Cilantro	3
<b>Cumbia</b>	1	Bambuco	3	Joropo	4	Bambuco	6	Bambuco	11
	2	Rumba	3	Vals	3	Danza	4	Danza	4
	3					Rumba	3	Joropo	4
<b>Roséola</b>	1	Varicela	4	Varicela	4	Rubeola	4	Varicela	11
	2					Fiebre	3	Rubeola	4
	3					Gripa	3	Gripa	3
	4					Varicela	3		
<b>Mecedora</b>	1	Silla	3	Mesa	10	Mesa	17	Mesa	27
	2			Silla	4	Silla	10	Silla	17
	3			Sofá	4	Sofá	6	Sofá	10
	4			Arpa	4				
<b>Geografía</b>	1			Dentista	3	Carpintero	5	Carpintero	5
	2			Medicina	2			Dentista	5

Gracias a lo descrito por Canolle y colaboradores (2008), puede decirse que solo existen dos intrusiones prototípicas en los tres estadios de la EA, dadas en las categorías semánticas de *condimento* e *instrumento musical*, con las palabras «apio» y «guitarra», respectivamente. En el otro extremo, para las categorías *prenda de vestir* y *metal* se encontró un prototipo de intrusión diferente en cada estadio de la EA. El comportamiento observado en las 12 categorías semánticas restantes describe el mismo prototipo por lo menos en dos estadios de la enfermedad, rescatando con esto que en cinco categorías semánticas el prototipo observado tiene que ver con una de las palabras de la lista de aprendizaje.

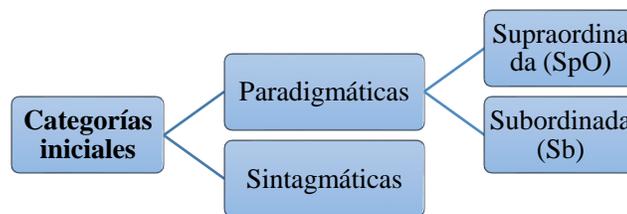


#### 4.1.5 Análisis cualitativo de las intrusiones: análisis con AtlasTi

El presente apartado tiene la información del análisis cualitativo de las intrusiones, describiendo el tipo de relación de estas con la palabra estímulo que la genera. Se explica, en primera medida, el proceso de categorización de las intrusiones, cómo se realizó el proceso con ayuda del programa Atlas Ti y el sistema de graficación empleado para la visualización de los resultados obtenidos.

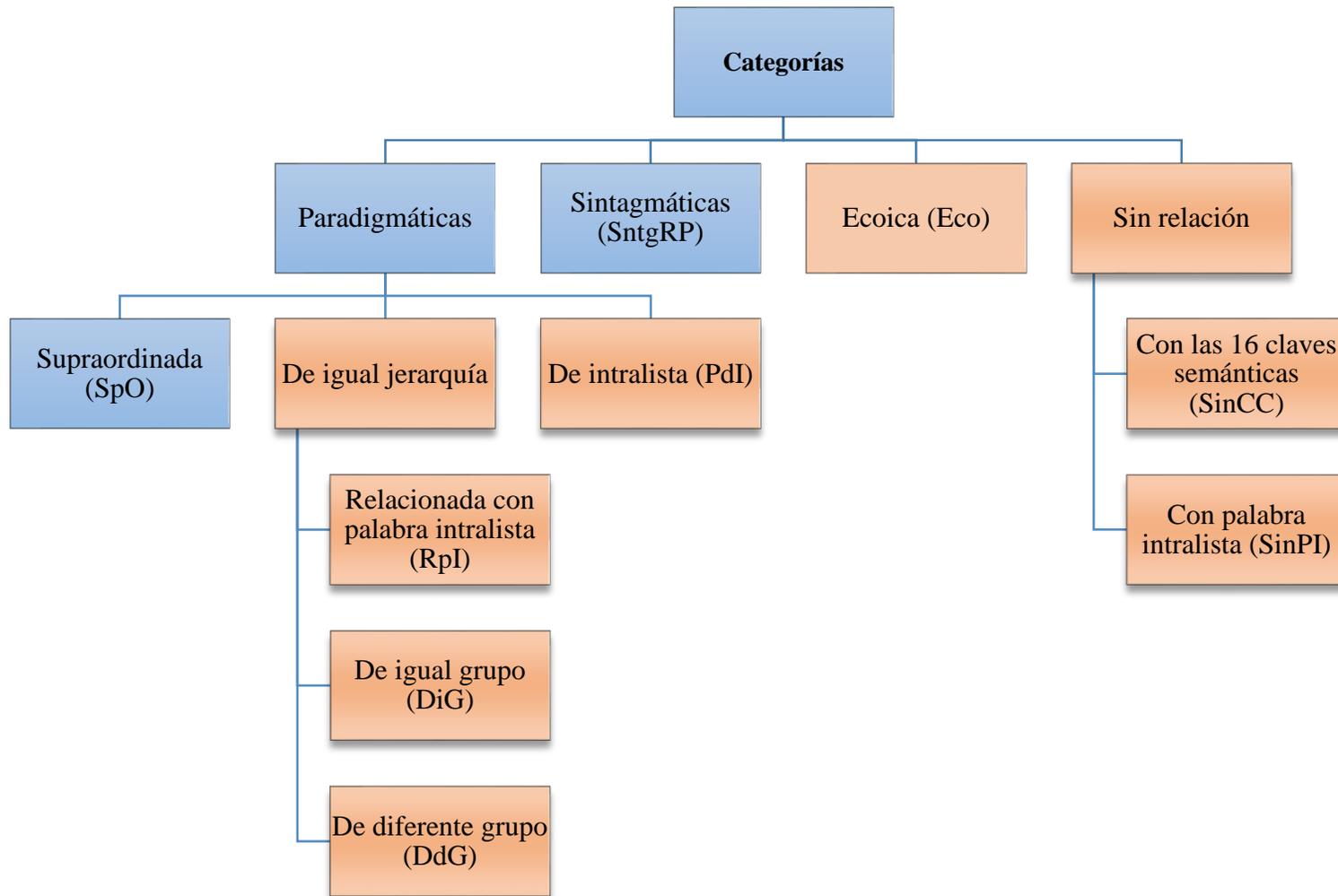
Como se dijo en el capítulo 2, el estudio de González Nosti y colaboradores (2008) propone dos grados tipos de relación entre pares de palabras<sup>11</sup>. El análisis realizado con la ayuda de Atlas Ti fue el proceso de categorización de las intrusiones ante una serie de categorías iniciales propuestas (figura 4-11), es decir, gracias a la teoría descrita en apartados anteriores, se establecieron dos grandes tipos de relaciones entre palabras dentro de las cuales se clasificaron cada una de las intrusiones obtenidas en los ocho ensayos de recobro de información de la prueba de memoria de Grober y Buschke, teniendo presente: la palabra estímulo con la que está asociada la intrusión, a qué ensayo de recobro de la información corresponde y el grado de severidad de la EA.

En el proceso de clasificación de las intrusiones fue necesario realizar subdivisiones anexas a las propuestas en la figura 4-11, atendiendo a la gran cantidad de intrusiones en un grupo, así como por ausencia de categorías para otro tipo de relaciones observadas; dando paso a nuevas categorías conocidas como categorías emergentes del análisis y que se grafican en rojo en la figura 4-12, eliminando la categoría *subordinada*, pues no se encontró tal relación.



**Figura 4-11:** Categorías iniciales para la agrupación de intrusiones según su relación con la palabra estímulo.

<sup>11</sup> Para el presente estudio son la palabra estímulo y la intrusión dada ante la misma.



**Figura 4-12:** Categorías para la agrupación de intrusiones según su relación con la palabra estímulo.



Antes de pasar a los resultados encontrados se explicará en breve qué se tuvo en cuenta para categorizar las intrusiones en la propuesta de la figura 4-11, tomando ejemplos propios del presente estudio. Ya se explicó en el capítulo 2 que las relaciones de tipo paradigmáticas describen una relación de tipo jerárquica categorial y, aquellas sintagmáticas, cuando las palabras no se reemplazan entre sí pero se complementan. Por ejemplo en la palabra *dominó* la intrusión «ajedrez» se clasificó como con relación paradigmática, por el contrario, si en la intrusión «azar» y la relación se clasificó como sintagmática.

Pero por la importante cantidad de intrusiones encontradas en cada grupo, se realizó la subdivisión ya descrita en la figura 4-11 y que se comenta a continuación. En primera instancia dentro de las categorías iniciales de las relaciones paradigmáticas se contó con intrusiones que excedían la clasificación inicial, encontrando relaciones paradigmáticas que no solo podían relacionarse de manera supraordinada con la palabra estímulo sino también con una relación jerárquica igual y que también pudiera estar asociada a otra palabra perteneciente a la lista inicial de aprendizaje.

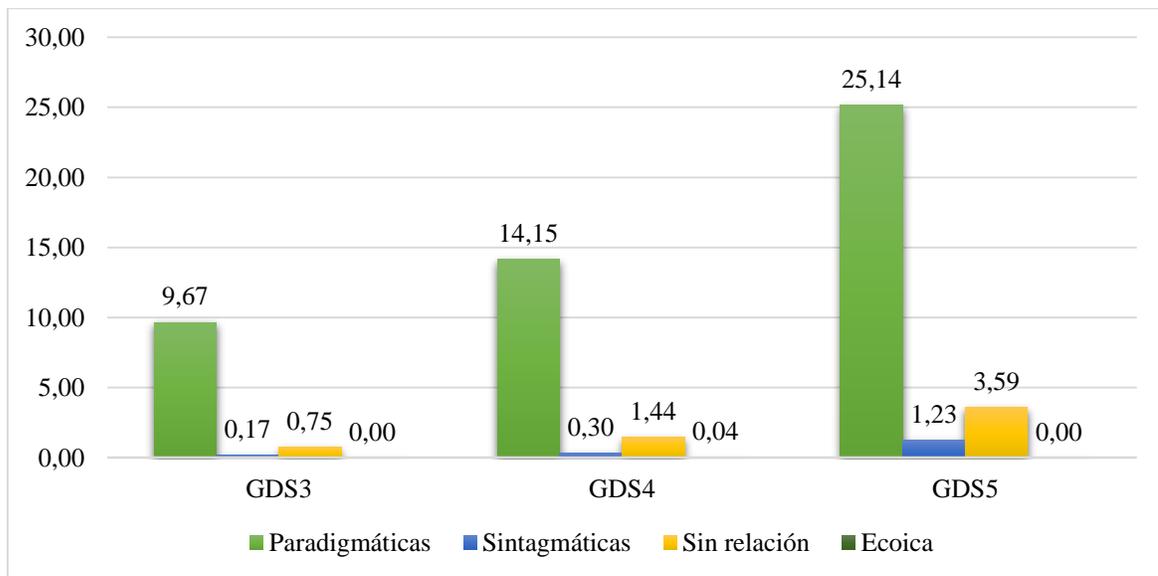
Para las intrusiones con relaciones paradigmáticas de igual jerarquía fue necesario hacer una especificación adicional, pues se encontraron grupos de intrusiones que se asociaban a una palabra de la lista de aprendizaje pero no con aquella en la que se dio la respuesta intrusiva, es decir, teniendo en cuenta que en la lista inicial de palabras se cuenta con *cereza* y *palmera*, se dio como respuesta para la segunda «manzana», es decir, una relación paradigmática de igual jerarquía con otra palabra de la lista de aprendizaje (PdI).

Ahora bien, para aquellas intrusiones que se relacionaron con la palabra estímulo por pertenecer a la misma relación jerárquica también fue necesario realizar una especificación más, esto por el comportamiento de las intrusiones, algunas más cercanas semánticamente a otras. De este modo, las intrusiones «rubiola» y «sarampión», «cirrosis» y «lepra» generadas a partir de la palabra *roséola*, se clasificaron como paradigmáticas de igual jerarquía y pertenecientes al mismo grupo (DiG) en los primeros dos ejemplos, y de igual jerarquía pero de diferente grupo (DdG) para las dos siguientes. Por último, algunas intrusiones estaban relacionadas semánticamente con palabras de la lista de aprendizaje (PdI), por ejemplo, intrusiones como «dominó» y «perejil» para las palabras *deporte* y *apio*, respectivamente. Las intrusiones con relaciones sintagmáticas sólo se presentaron relación

directa con la palabra que las generó (SntgRP), por ejemplo, la intrusión «azar» para la palabra *dominó*.

Se encontró un grupo de intrusiones con relación ecoica con la palabra estímulo (Eco), en ausencia de relación semántica, como «dubo» en *judo*. Finalmente, un grupo de intrusiones asociadas a las palabras estímulo no presentaron relación alguna, pero las mismas podían o no hacer parte de la lista de aprendizaje, por ejemplo, la intrusión «mantel» en *dominó* (SinCC) o la intrusión «judo» en la palabra *róbaló* (SinPI).

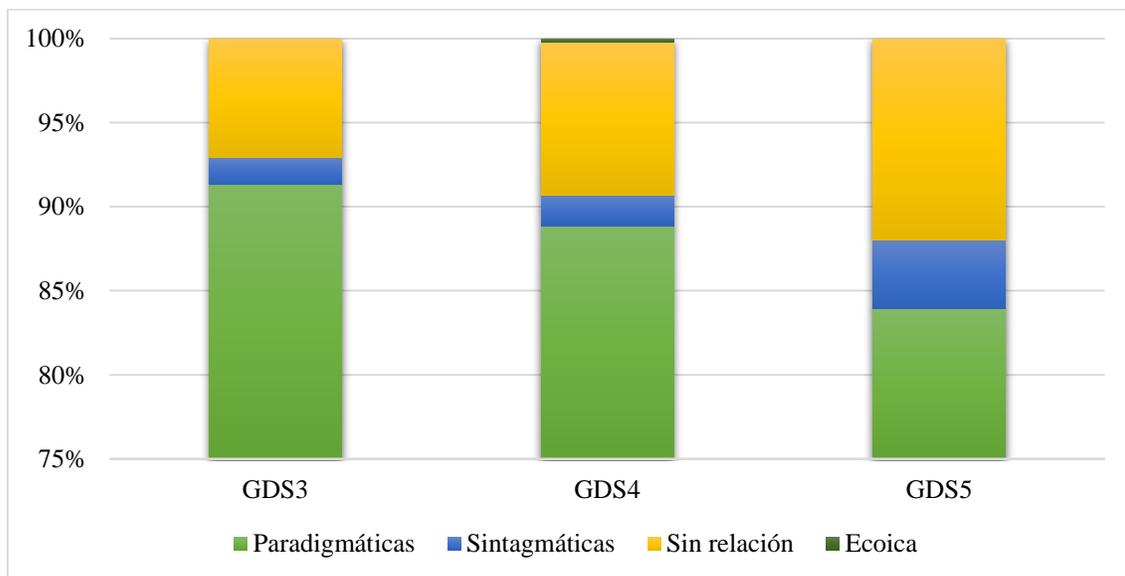
En total se clasificaron 1216 intrusiones: 127 para el grupo de registros con GDS3, 430 para GDS4 y 659 para GDS5. Atendiendo al primer nivel de las categorías iniciales y emergentes (sintagmáticas, paradigmáticas, ecoicas y sin relación), se cuenta con la figura 4-13 que expone los promedios de la relación entre intrusiones y la palabra estímulo asociada, en cada grupo de registros, según el estadio de la EA.



**Figura 4-13:** Total de intrusiones por GDS según las categorías.

Es notable, en primera medida, la gran cantidad de relaciones paradigmáticas entre las intrusiones y las palabras estímulo, como por ejemplo para la palabra *geografía* las

intrusiones «física» y «arte» o para la palabra *pájaro* las intrusiones «colibrí» y «turpial». Además de ello, hay un aumento en los otros tipos de relaciones a medida que progresa la enfermedad, con mayor cantidad de intrusiones con relaciones sintagmáticas como por ejemplo en *judo* la intrusión «jugar» y en *dominó* la intrusión «azar»; así como aquellas sin ningún tipo de relación con la palabra estímulo, como por ejemplo en *cuervo* (categoría pájaro) la intrusión «cocodrilo» o en *geografía* la intrusión «carpintero». Esta diferencia se observa de manera clara con las proporciones de cada tipo de relación entre intrusiones y palabras (véase figura 4-14). Las relaciones de tipo ecoica parecen ser un error aislado pues solo se presentó en un sujeto con GDS4 en el ensayo CC3 con la palabra *judo*, aunque este tipo de vecindad fonológica aparece en otras intrusiones con relaciones que se clasificaron como paradigmáticas como por ejemplo «artista» en *dentista*.

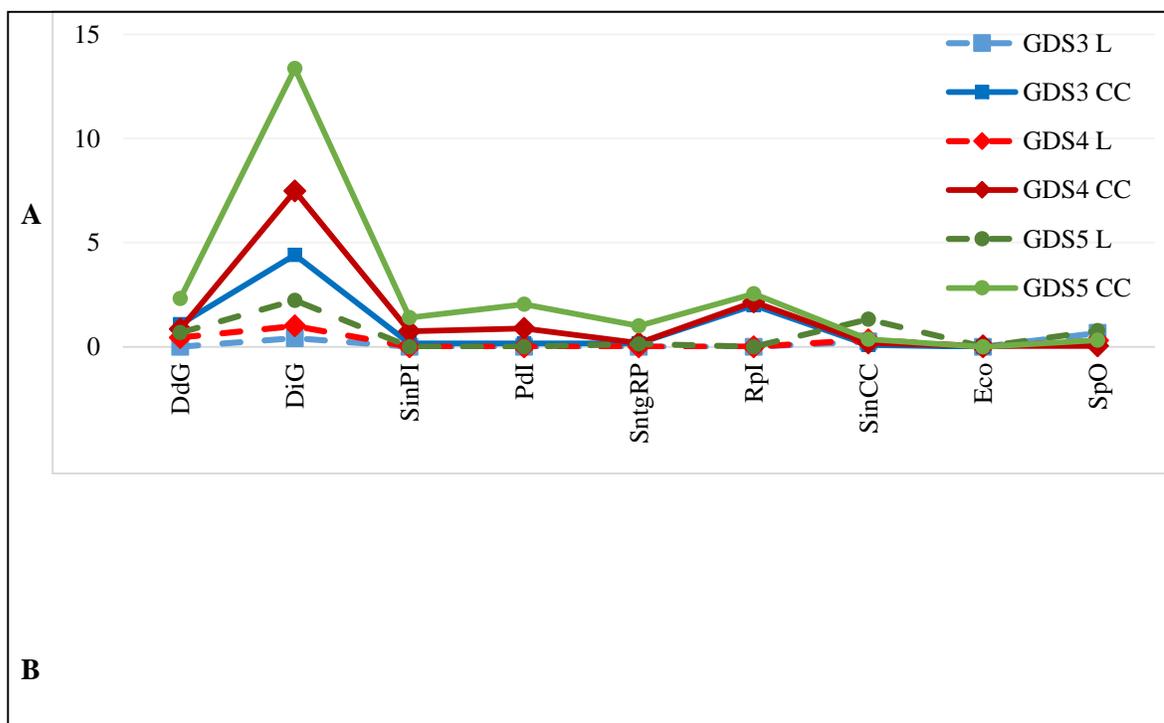


**Figura 4-14:** Total de intrusiones por GDS según las categorías por porcentaje.

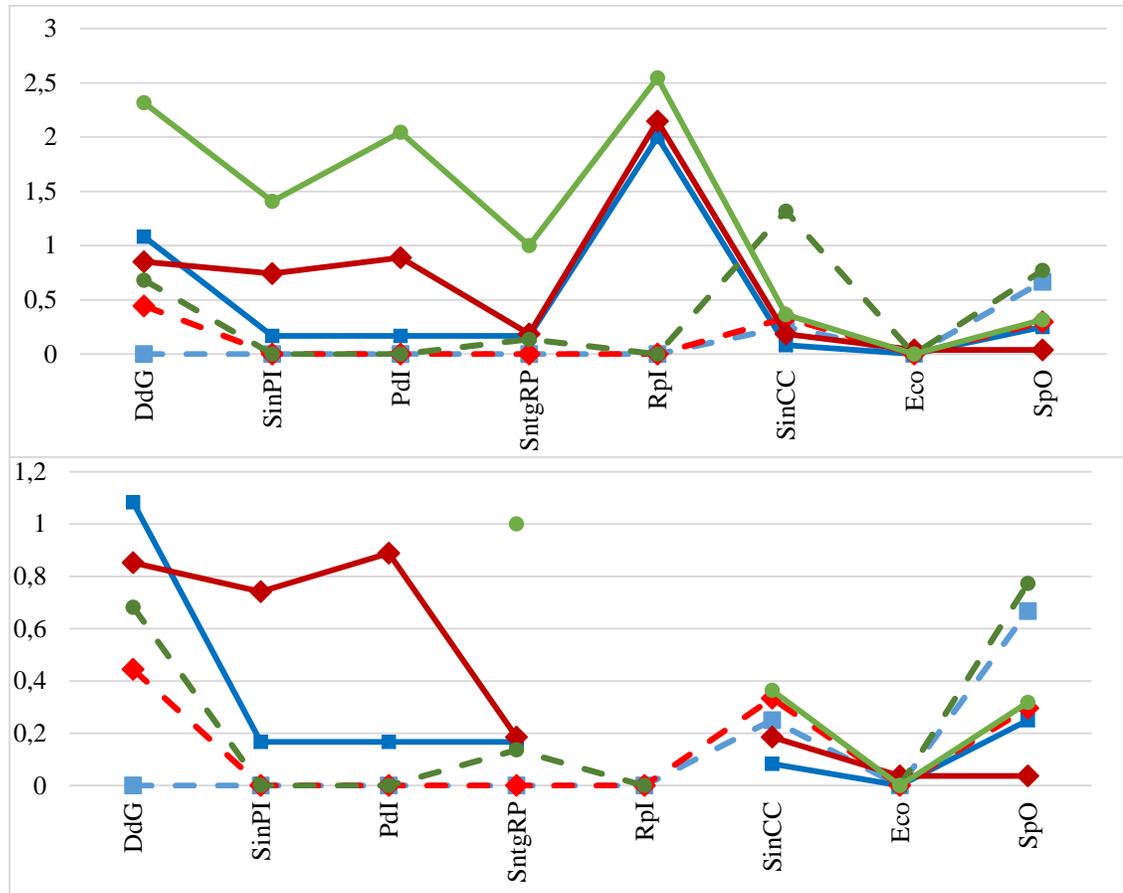
La figura 4-15 discrimina las relaciones entre intrusiones y palabras estímulo, entre recobro libre y con ayuda de la calve semántica, con tres gráficos, el primero con el total de las relaciones (A) y los consecuentes con omisión de valores extremos como en la parte B del gráfico la omisión de la categoría DiG, y en la parte C la omisión de valores superiores a 1,2; para observar con mayor claridad el comportamiento de los demás tipos de relaciones.

Lo primero que se rescata es la mayor cantidad de intrusiones con relaciones paradigmáticas de igual grupo (DiG) en los tres estadios de la EA, con una significativa diferencia entre cada uno de ellos y que aumenta a medida que progresa la demencia (figura 4-15, A). Se observa también un comportamiento similar en los tres grupos para las intrusiones que tienen una relación paradigmática con una palabra de la lista de aprendizaje (véase figura 4-15 B, RpI); y con un comportamiento similar al primero (DiG) para las relaciones paradigmáticas con relaciones de palabras de diferente grupo (DdG), sin mucha diferencia entre GDS3 y GDS4 pero mayor entre éstos y el grupo de GDS5.

Las anteriores fueron descripciones de las intrusiones en los ensayos con clave semántica, y si bien son éstas las más numerosas, también se obtuvieron intrusiones en los ensayos libres. De ellas puede decirse que son numerosas en el grupo de GDS5, en particular, sin presentar relación alguna con las palabras de la lista de aprendizaje, contando con intrusiones como «candado», «pan» y «lavado» (véase figura 4-15 B, SinCC). El grupo de registros con GDS3 y GDS4 presentan intrusiones en los ensayos libres con relaciones paradigmáticas de las palabras de la lista de aprendizaje, por ejemplo, «saco» relacionada con la palabra chaleco y «mesa» con la palabra *mecedora* (véase figura 4-15 C, DdG); y los grupos de registros con GDS3 y GDS5 con un relaciones paradigmáticas supraordinadas por ejemplo «árbol» y «verdura» que pueden relacionarse con las palabras de la lista como *palmera* y *apio*, respectivamente (véase figura 4-15 C, SpO).



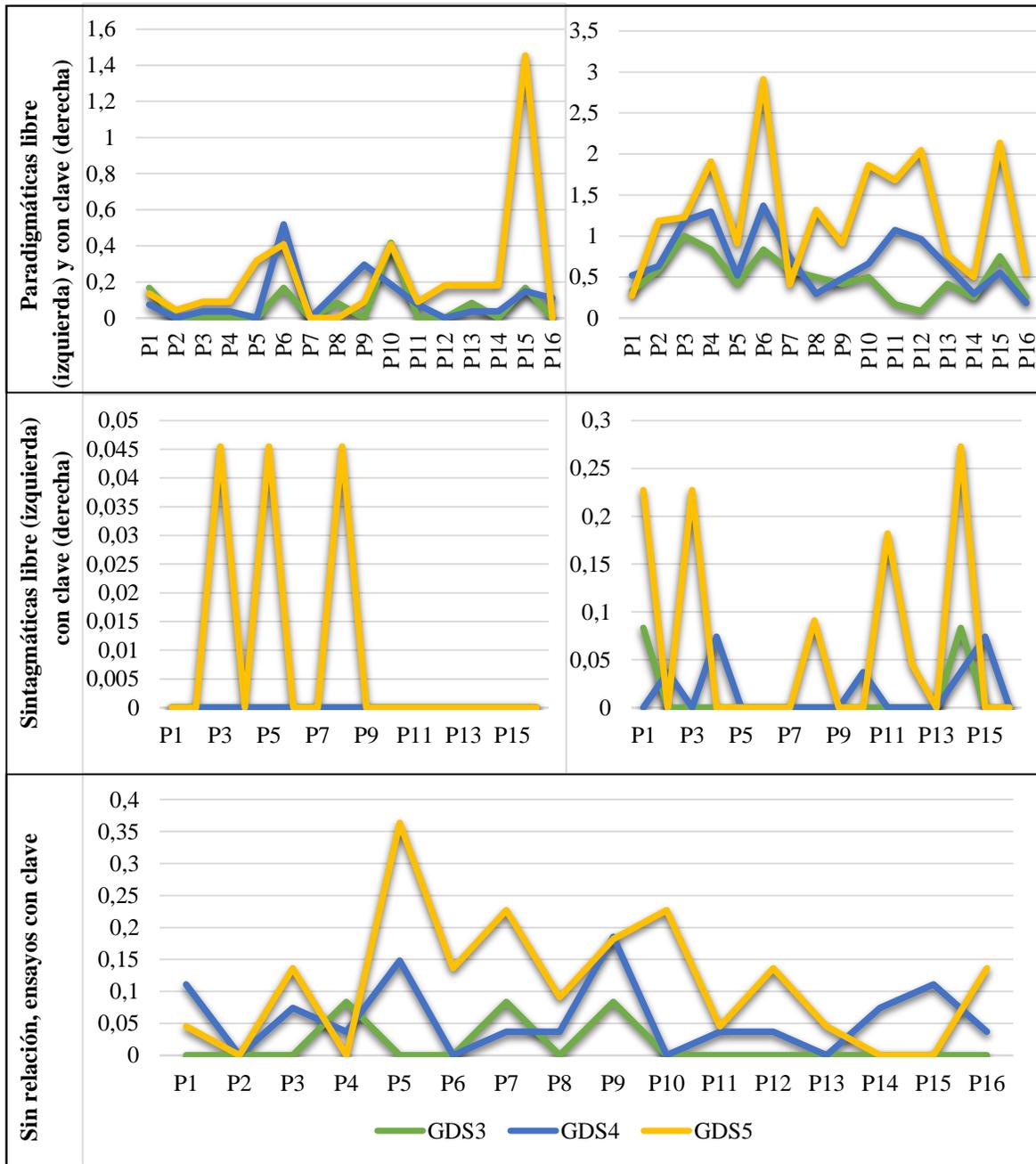
B



**Figura 4-15:** Promedio de intrusiones en recobro libre y con clave, en cada estadio de la enfermedad.

Cuando se discrimina la relación entre intrusiones y palabras de la lista de aprendizaje teniendo en cuenta estas últimas, se encuentra que para el recobro libre de la información la palabra *mecedora* la mayor cantidad de intrusiones con relación paradigmática (véase figura 4-16, imagen superior izquierda), con picos importantes en el grupo de GDS5 y menor para GDS3 y GDS4 que, sin llegar a la misma cantidad, resultan llamativos; también observados para las palabras *cereza*, *arpa*, *palmera* y *cumbia* para GDS3; *cereza* y *cuervo* para GDS 4 y *cereza* y *palmera* para GDS5. Los otros tipos de relaciones entre intrusiones y palabras estímulo mostraron menor frecuencia con gráficas con tendencia a cero (véase figura 4-16, imagen centro-izquierda) o valores nulos como sucedió para la categoría *sin relación* en los ensayos libres de evocación (omisión del gráfico en la figura 4-16).





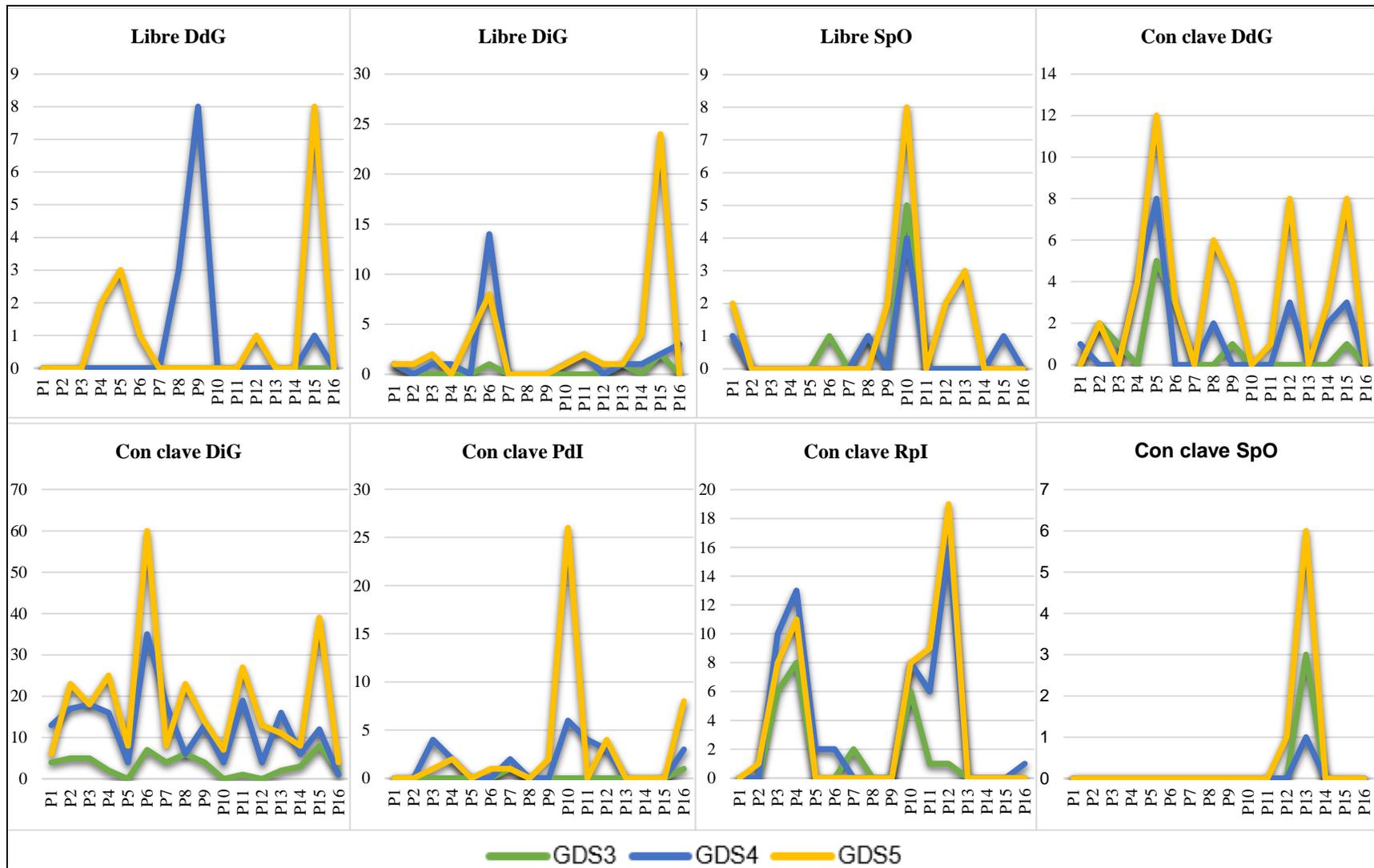
**Figura 4-16:** Promedio las relaciones paradigmáticas, sintagmáticas y sin relación; según el grado de severidad de la EA.

Las diferentes clases de relaciones paradigmáticas, que resultan ser las más numerosas en los tres estadios de la enfermedad, en los ensayos de recobro libre se observan dos picos en los tres grupos para las intrusiones con relaciones de igual grupo categorial para la palabra

*cereza* y con relación supraordinada para la palabra *palmera*, con un interesante solapamiento de curvas con la cantidad promediada de estas (véase figura 4-17), por ejemplo, para los tres grupos en el recobro con clave para la relación con una palabra perteneciente a la lista de aprendizaje en las palabras *dominó*, *perejil* y *palmera* en los tres grupos y *apio* en los grupos GDS4 y GDS5; y en cuanto al tipo de relación supraordinada, solo para la palabra *cumbia*. También se observa un solapamiento entre GDS4 y GDS5 para las relaciones paradigmáticas de intrusiones que pertenecen al mismo grupo categorial de la palabra de la lista de aprendizaje, en particular para las palabras *cereza*, *cuervo* y *judo* entre los grupos de GDS4 y GDS5; y un poco más heterogéneo para aquellos de diferente grupo, en particular para la palabra *dentista* en los tres grupos y para *arpa*, *apio* y *mecedora* para los grupos GDS4 y GDS5.

Por otro lado, en las relaciones de las palabras con las de los ensayos con ayuda de la clave semántica, las palabras de la lista de aprendizaje con menor cantidad de relaciones paradigmáticas con las intrusiones dadas por los sujetos son *róbalo*, *chaleco*, *cobre* y *roséola*; esta última con mayor cantidad de relaciones de tipo sintagmáticas y con picos de relaciones para la categoría *sin relación* en los tres estadios de la EA para las palabras *cobre* y *cuervo*.

Al detalle, para las palabras *cereza* y *mecedora* se asocian intrusiones con relaciones paradigmáticas con un patrón similar al observado en los ensayos libres, es decir, con picos de intrusiones para los tres estadios de la EA, también observados para la categoría *sin relación* en el grupo de registros GDS5 para la primera y en todas las categorías para los registros con GDS4. Para el grupo de registros GDS5 las palabras con intrusiones sin relación fueron *dentista*, *cobre* y *judo*; y en menor cantidad *dominó*, *cereza*, *arpa*, *cuervo*, *apio* y *geografía*.



**Figura 4-17:** Relaciones paradigmáticas en recobro libre y con clave; según el grado de severidad de la EA.



## **5. Discusión**

### **5.1 Sobre el recobro libre y con clave**

La presente investigación buscaba describir el rendimiento de un grupo de sujetos con diagnóstico por consenso de EA en una prueba de memoria particular: la tarea de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke, con el fin de conocer la ejecución en la prueba incluyendo los fenómenos patológicos o palabras no otorgadas.

Inicialmente es notable la diferencia de género en el grupo de sujetos (16 mujeres, cuatro hombres), lo que corrobora estudios ya descritos acerca de la mayor prevalencia del género femenino en la EA (Alberca, Montes Latorre, Gil Neciga, Mir Rivera, & Lozano San Martín, 2002; Heun, Schoepf, Potluri, & Natalwala, 2013), de tal manera que algunos señalan a la característica de género femenino como predictor y/o futuro factor de riesgo a establecer para la EA (Spies et al., 2013; Vest & Pike, 2013).

Hay un menor grado de escolaridad para el grupo sujetos con GDS5 y mayor dispersión de los datos para el grupo de GDS3, lo que podría relacionarse con la herencia de la menor exigencia formativa en el pasado versus el aumento de la exigencia en la educación formal que ha tenido lugar con el pasar del tiempo. Por otro lado, el que exista un mayor número de registros con GDS4 puede estar relacionado con la sobrevida de la enfermedad descrita en el apartado 1.1 y con la ausencia de asistencia a la consulta de sujetos con GDS3.

Ampliando esto último, en las primeras etapas de la enfermedad tienen lugar olvidos que pueden confundirse con pérdida de la información benigna de la vejez (Fleming, 2013) y por el difícil establecimiento de una línea divisoria entre envejecimiento normal y patológico (Fjell, McEvoy, Holland, Dale, & Walhovd, 2014), ejemplo de ello es la descripción de hallazgos de atrofia en sustancia gris cortical, presencia de depósitos de beta-amiloide y daño en sustancia blanca en el envejecimiento normal (Charlton, Barrick, Markus, & Morris,

2013; Oh, Villeneuve, Madison, Vogel, & Jagust, 2013; Sperling et al., 2013); por otro lado se dan situaciones donde los olvidos pueden adjudicarse a situaciones como fatiga o altos niveles de estrés, que hacen que el paciente no busque ayuda clínica inmediata. La baja en registros de sujetos con GDS5 puede estar afectada por las consecuencias negativas que se observan en la evaluación neuropsicológica por la severidad del proceso patológico, lo que generó incapacidad en algunos pacientes al responder a pruebas como la del estudio.

El primer marcador o indicador neuropsicológico de la EA es el volumen o número de palabras recordadas libremente, esa baja cantidad de palabras tienden a valores nulos, obteniendo por ello distribuciones estadísticas no normales, es decir, la característica de normalidad de las distribuciones de frecuencias de los registros en cada uno de los ensayos parece estar relacionada con la dificultad en el recobro libre de la información de los pacientes. Esto va de la mano con el soporte argumentativo del proceso patológico de la EA donde hay una menor capacidad de recobro libre de información versus aquella generada a partir de la clave semántica (Branconnier, et al., 1982; Buschke, et al., 1995; Grober, et al., 2000; Helkala, et al., 1988; Lekeu, et al., 2003; Petersen, et al., 1994; Tounsi, et al., 1999; Wilson, et al., 1983).

El recuerdo de información con clave, por otro lado, parece tener características que inciden o indican una gran heterogeneidad de los pacientes. La mayor dispersión de los datos en el recobro con clave, al ser comparados con el libre, podría deberse a las variables asociadas en la EA y que no son el foco central del presente estudio pero que influyen potencialmente en los resultados, dejando de lado las características de edad y escolaridad descritas como carentes de esta influencia (Matallana et al., 2011).

En este sentido, aquellos sujetos con EA que presenten cuadros de depresión asociados pueden mostrar una mayor dificultad en la cognición (Nishida, Yamada, & Takechi, 2010), en estos casos algunos estudios proponen a la depresión como un factor secundario de afectación pues el daño principal lo relacionan al deterioro vascular generado por dicho trastorno del estado de ánimo (Bangen et al., 2010) así como aquellos que describen a la depresión como un continuo con la EA (Sotiropoulos et al., 2008).

El progreso de la EA se refleja en la disminución de la dispersión de palabras recordadas con un menor volumen de recobro tanto en los ensayos libres como con asistencia semántica (véase figura 4-4), lo que señala una menor variabilidad de los sujetos a medida que progresa la enfermedad. Es decir, si bien al inicio del proceso patológico pueden existir comorbilidades que alteran la función cognoscitiva, con el paso del tiempo el daño causado por la EA parece prevalecer sobre los demás factores. Esto se argumenta con la ayuda de los estudios que evidencian cómo, al inicio del proceso patológico, el tratamiento de dichas enfermedades pueden disminuir el deterioro y dilatar la progresión del cuadro patológico pues resultan cofactores que aceleran la demencia (Modrego & Ferrández, 2004; Palmer et al., 2007; Teng, Lu, & Cummings, 2007).

Al comparar los grupos según el grado de severidad, la ejecución de los pacientes indica que es posible diferenciar la gravedad de la EA atendiendo a la cantidad de palabras recordadas de manera libre, de un estadio GDS3 a uno avanzado (GDS4 o GDS5); y que el recobro con clave logra establecer diferencias entre un estadio GDS5 versus aquellos más leves. En otras palabras, el clínico puede ayudarse del recobro libre de información para conocer si un paciente ha pasado de un estado leve a uno de mayor complejidad con el necesario cotejo del recobro de información con clave para discriminar si el estadio de la EA es GDS4 o GDS5. Lo anterior se soporta con la figura 4-3 que, si bien no describe con claridad si existen o no diferencias significativas entre grupos, ejemplifica el grado de progresión de la EA con el paso de un estadio a otro con diferencias similares en la evocación libre pero con menor diferencia en la evocación con clave para los grupos de GDS3 y GDS4.

## **5.2 Acerca de las intrusiones**

En cuanto a la cantidad de intrusiones, las diferencias estadísticamente significativas sugieren que permiten diferenciar con facilidad entre el grado de severidad GDS3 y GDS5 aunque solo para los ensayos CC1, CC2 y CC3. La ausencia de diferencia significativa para las intrusiones dadas a largo plazo entre los 3 grados de severidad de la EA permiten diferenciar el proceso patológico del envejecimiento normal, pero no entre los diferentes estadios de la EA; gracias a lo cual puede concluirse como la presencia de intrusiones en el ensayo CC1p como patognomónico de la EA en los diferentes estadios, lo que es coherente

con lo ya descrito para las mismas como patognomónicas de la EA cuando se trata de las intrusiones generadas con la clave semántica (Deweer, et al., 1995).

Ahora bien, la poca presentación de intrusiones en los ensayos libres de evocación versus aquellos con clave son otro soporte para lo descrito en la teoría, donde se toma a las intrusiones en ensayos con ayuda semántica como patognomónicas de la EA y que pueden verse como una fotografía de la atrofia hipocampal (Deweer, et al., 1995), aunque algunos estudios afirman una disminución de estas falsas memorias en función de la severidad de la EA (Canolle, et al., 2008). Esto sugiere la existencia de un perfil específico para las intrusiones en la EA versus otras patologías por ejemplo la DFT en la que se esperan, según estudios, mayor cantidad presencia de intrusiones en los ensayos libres.

Cuando se observa el recobro de información por palabra, las últimas describen mayor evocación incluso en el grupo de GDS5, esto, sumado al orden de recencia descrito en el que priman las palabras de la lámina 4 dentro de las primeras posiciones de recobro de la información. Si se analizara el recobro atendiendo a la presentación inicial de las palabras se afirmaría con el presente hallazgo que existe un efecto de recencia en lo concerniente al aprendizaje verbal controlado de un listado de palabras en sujetos con EA, pero si se toma en cuenta la reorganización de las palabras atendiendo a la estrategia del paciente (figura 4-6, apartado 4.1.3), puede afirmarse entonces que para E1 existe un efecto de recencia pero para E2 y E3 se presenta un efecto de primacía, pues las primeras palabras en recordarse son las pertenecientes a la última lámina pero que resultan teniendo la primera posición después de E1. Es decir, parece que el proceso patológico en la EA afecta de tal manera el registro, almacenamiento y evocación de la información que permite recordar libremente los últimos elementos de una secuencia de objetos presentada, pero que estos mismos son los que priman a lo largo de cada ensayo de aprendizaje a pesar de la exposición que tiene el sujeto a un orden diferente de dichos elementos; dejando entre paréntesis la posibilidad de que este fenómeno sea una evidencia de la ley de la primacía expuesta por Tulving (2008) pues, si bien podría darse paso a tal afirmación puede hacer parte del problema de la inducción (Popper & de Zavala, 1962) y ser el reflejo de una dificultad para atender a una mayor cantidad de información por pérdida en la capacidad del almacén mnésico (Correa, Graves, & Costa, 1996; Moscovitch & Melo, 1997) o por inflexibilidad cognoscitiva para dar paso

a otra serie de estímulos cuando se habla de una sobreexpresión del efecto *priming* ya descrito en la EA (Balota & Duchek, 1991; Ober & Shenaut, 1988).

Este recobro de las últimas palabras pareciera estar ausente en el ensayo LP, lo que simplemente corrobora las dificultades que presentan los sujetos con EA al momento de crear nuevas huellas mnésicas pues existe una pérdida importante de la información recobrada de manera libre para los tres grupos. Lo anterior también permite concluir que, atendiendo a la dificultad de crear nuevos recuerdos, puede resultar poco posible conocer si existe un efecto de recencia y/o primacía en la EA cuando se realiza evocación de información de manera libre y a largo plazo. De tal manera, en relación a la ley primacía de Tulving, puede explicarse la ausencia de camatosis por daño en hipocampo, es decir, que el proceso de la EA y sus circunstancias anatomofuncionales generan un sustrato neuroanatómico insuficiente<sup>12</sup> para generar este proceso que sugiere la necesaria integridad de áreas hipocampales.

La heterogeneidad en el recobro de la información para cada palabra en el grupo con GDS3 y la pérdida de esta por la tendencia a la sobreposición de las curvas en las gráficas de recobro de la información (figuras 4-4 y 4-5), más notable para el recobro de información con asistencia semánticas versus libre, sugiere un proceso de selectividad de las palabras que resulta importante estudiar y que podría estar relacionado con la frecuencia de aparición en el lenguaje, es decir, si bien la prueba está compuesta por un grupo de palabras no diferenciables por complejidad de su aprendizaje para el grupo de GDS3 atendiendo a la heterogeneidad de los resultados en este grupo, sí se observa para aquellos con grado de severidad GDS4 y GDS5, en otras palabras, pudiera ser que los estímulos de la prueba que son menos frecuentes en el lenguaje o más complejas permitirían discriminar entre los diferentes grados de severidad de la EA.

Este punto se ha dejado de lado en el estudio de la memoria de los pacientes cuando se trata del uso de una lista de palabras como la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke en el ejercicio clínico parece estar ausente el conocimiento acerca de la frecuencia

---

<sup>12</sup> Se resalta la característica de *necesario* mas no *suficiente* del sustrato neuroanatómico en el desarrollo de estos procesos cognoscitivos, sin llegar a caer en una falacia naturalista (derivar el *debe* del *es*).

en el lenguaje que tienen las 16 palabras pertenecientes prueba. Existen bases de datos léxicas conocidas con el nombre de *corpus léxicos* creadas para conocer el uso de las palabras en el lenguaje. Con el fin de conocer la posible influencia de la frecuencia de las palabras en el aprendizaje de una lista de estas, se consultó la base de datos léxica Corpus Español que «contiene 100 millones de palabras y múltiples opciones de búsqueda (modo escrito u oral, categoría de palabra, período, etc), incluye casi siete millones de palabras tomadas de 2000 entrevistas y transcripciones» (Davies, 2008).

Esta base de datos permite conocer la frecuencia de aparición de las palabras en el lenguaje, lo que afecta directamente el recobro de la información y puede facilitar o entorpecer la misma en la medida en que aquellas palabras menos frecuentes son las que describen una mayor tendencia de olvido (Sommers & Pierce, 1990; Soo-ampon, Wongwitdecha, Plasen, Hindmarch, & Boyle, 2004) y por ende, podrían generar una mayor cantidad de errores de tipo intrusiones. Por tanto se describe la frecuencia de cada una de las palabras de la lista de aprendizaje de la prueba Grober y Buschke y las intrusiones según el Corpus Español.

### 5.3 Frecuencia léxica de las palabras

La tabla 5-1 agrupa las palabras de la prueba de Grober y Buschke con la respectiva frecuencia léxica. Según argumenta la teoría acerca del mayor olvido para palabras menos frecuentes, es de esperarse que aquellas presenten una menor tasa de recobro en la prueba. Según lo encontrado en el Corpus Español se esperaría que aquellas palabras que se olviden más fácilmente, en orden de menor frecuencia-mayor tasa de olvido sean Roséola, Róballo, Cumbia, Orquídea, Cereza, Judo, Dentista, Mecedora; y aquellas con una menor tasa de olvido Cobre, Geografía, Cuervo, Apio, Arpa, Chaleco, Dominó y Palmera.

En la tabla 5-2 se ilustra la reorganización de las palabras con mayor evocación para cada uno de los grados de severidad de la enfermedad en el ensayo CClp, comparadas con el orden que se obtendría al reorganizar por frecuencias las palabras según los hallazgos del Corpus Español. Es notable que algunas de las palabras que señalan una mayor frecuencia según el Corpus son coherentes con la frecuencia de aparición de las palabras para cada estadio de la EA, por ejemplo, la palabra *cobre*, que tiene la mayor frecuencia en el Corpus aparece como la tercera más frecuente para GDS3 y GDS5 y la primera más frecuente para

GDS4. Por otro lado, hay algunas palabras que presentan alta frecuencia en la base de datos léxica consultada pero que no parecen ser coherentes con lo observado en el comportamiento de los diferentes estadios de la EA, por ejemplo la palabra *geografía*, altamente frecuente en el Corpus resulta ser la menos recordada para GDS3, o la palabra *roséola*, la menos frecuente en el Corpus pero la primera más recordada para el grupo GDS5 y la cuarta más recordada para GDS4.

Estas diferencias, sumado al patrón que se observa en la figura 4-5 que indica un patrón bastante heterogéneo en el recobro de información para el GDS3 en cada ensayo a largo plazo, pero con una sobreposición de curvas en cada uno de los ensayos para los grupo de GDS 4 y 5 sin que ese patrón sea coherente con las frecuencias de palabras descritas por el Corpus, sugiere que la frecuencia de las palabras en el lenguaje para una tarea de aprendizaje de memoria verbal no es el único factor que afecta el mayor o menor recobro de una u otra palabra. El recobro de las palabras parece entonces estar influenciado por diversos factores, por ejemplo y como ya se describió en el presente apartado, por el orden de presentación de los elementos, en este caso, de una lista de palabras.

Resulta importante resaltar, en lo que respecta a los hallazgos de la base de datos léxica, que si bien el Corpus Español cuenta con una muestra de 100 millones de palabras, las variables contextuales resultan importantes, lo que sugiere la necesaria mirada de la frecuencia de palabras a través de un estudio contextual como el desarrollado por Canolle y colaboradores (2008) al parear controles y determinar, dentro de esa muestra, qué palabras son las prototípicas para cada una de las categorías semánticas de la prueba. En el ejercicio clínico se encuentra por ejemplo una dificultad en los adultos mayores para reconocer palabras como *judo* y *cuervo*, y una facilidad para la palabra *cobre*; efecto que pueda estar ausente en adultos jóvenes o adolescentes y también, con un patrón distinto para quienes han desempeñado sus labores en el campo versus la ciudad, lo que implicaría realizar estudios de frecuencia de palabras teniendo en cuenta grupos de edad, escolaridad y actividad laboral.

**Tabla 5-1:** Frecuencia para cada una de las palabras de la lista de aprendizaje según el Corpus Español.

PALABRA	CORPUS ESPAÑOL
Róbalo	6
Chaleco	361
Dominó	321
Perejil	283
Dentista	66
Cereza	50
Cobre	2338
Arpa	431
Cuervo	717
Palmera	149
Judo	54
Apio	522
Cumbia	14
Roséola	1
Mecedora	69
Geografía	892

A pesar de lo anterior, se rescata la heterogeneidad encontrada en GDS3 y la sobreposición de curvas para GDS4 y GDS5, lo que puede mostrar otros fenómenos. En resumen, el recobro de las palabras parece estar influenciado por tres factores: el orden de presentación secuencial de las mismas, la frecuencia de aparición de las palabras en el lenguaje y el contexto del sujeto en cuanto a la exposición que tiene el mismo determinadas palabras por su grado de escolaridad y actividad ocupacional.

**Tabla 5-2:** Organización de las palabras según orden de frecuencias de recobro, de menor a mayor, para cada grado de severidad, y el Corpus Español.

<b>Posición de la palabra</b>	<b>Corpus Español</b>	<b>GDS3</b>	<b>GDS4</b>	<b>GDS5</b>
1	Roséola	Geografía	Perejil	Mecedora
2	Róbalo	Cereza	Mecedora	Arpa
3	Cumbia	Mecedora	Chaleco	Perejil
4	Cereza	Palmera	Apio	Apio
5	Judo	Chaleco	Arpa	Cereza
6	Dentista	Roséola	Dentista	Geografía
7	Mecedora	Cumbia	Róbalo	Chaleco
8	Palmera	Apio	Geografía	Palmera
9	Perejil	Perejil	Palmera	Róbalo
10	Dominó	Judo	Dominó	Cuervo
11	Chaleco	Dominó	Cereza	Dominó
12	Arpa	Arpa	Cumbia	Judo
13	Apio	Cuervo	Roséola	Dentista
14	Cuervo	Cobre	Judo	Cobre
15	Geografía	Dentista	Cuervo	Cumbia
16	Cobre	Róbalo	Cobre	Roséola

**Tabla 5-3:** Intrusiones de menor a mayor cantidad, según la palabra que más presenta intrusiones relacionadas, teniendo en cuenta el Corpus Español y los grados de severidad de la EA.

<b>CORPUS DE &gt; A &lt;</b>	<b>GDS3</b>	<b>GDS4</b>	<b>GDS5</b>
Cobre	Cereza	Cereza	Cereza
Geografía	Perejil	Dominó	Dominó
Cuervo	Dominó	Perejil	Perejil
Apio	Palmera	Judo	Judo
Arpa	Arpa	Apio	Apio
Chaleco	Mecedora	Chaleco	Chaleco
Dominó	Chaleco	Cobre	Cobre
Perejil	Cobre	Mecedora	Mecedora
Palmera	Judo	Cuervo	Cuervo
Mecedora	Dentista	Palmera	Palmera
Dentista	Cuervo	Cumbia	Cumbia
Judo	Róbaló	Róbaló	Róbaló
Cereza	Roséola	Arpa	Arpa
Cumbia	Apio	Roséola	Roséola
Róbaló	Cumbia	Dentista	Dentista
Roséola	Geografía	Geografía	Geografía

Ahora bien, podría asumirse que aquellas palabras menos frecuentes y por ende con mayor tasa de olvido son aquellas que presentarían, por su baja frecuencia y consecuente aumento en la dificultad para ser recordadas, una mayor cantidad de intrusiones asociadas; aunque algunas propuestas teóricas afirman que las intrusiones se presentan cuando las palabras son más frecuentes (Deese, 1959 citado por Brainerd y Reina, 2005). Cuando se relacionan las palabras que más presentan intrusiones en la EA con aquellas que describen una menor frecuencia se encuentran algunas asociaciones entre alta cantidad de intrusiones y baja frecuencia de la palabra, por ejemplo: *arpa*, *cumbia* y *dentista* para GDS3; *chaleco* en los tres grados de severidad, *palmera* GDS4 y GDS5, *mecedora* GDS 4 y GDS5; pero, también se encuentra la relación inversa y con ello una gran variabilidad cuando se habla de esta relación como en las palabras *cobre*, *cereza* y *geografía*. Es decir, al igual que sucede con el recobro de la información, parece que la frecuencia de las palabras en el lenguaje no es un factor que puede generar intrusiones o que resulte la explicación unívoca del por qué se presentan intrusiones en una palabra y no en otra. Esto sugiere una falencia en aquellos estudios que afirman una relación directa o inversamente proporcional entre la frecuencia de las palabras y la presencia de intrusiones, según lo encontrado en el presente estudio; pero existe una particularidad en la prueba de aprendizaje verbal controlado aplicada para los sujetos de ésta investigación y que se aclara a continuación.

Una de las características de la prueba de aprendizaje verbal controlado es que las categorías de facilitación semántica pertenezcan a categorías mutuamente excluyentes, lo que se observó como factor ausente en algunas categorías pertenecientes a la versión de prueba utilizada y que mostró relaciones de tipo *palabra intralista* (RpI) en el análisis cualitativo; resultando esto un factor explicativo entre la cantidad de intrusiones generadas en determinadas palabras. Esto se dio en particular con los pares de palabras *cereza* y *palmera*, *palmera* y *apio*, *palmera* y *perejil*, *apio* y *perejil* y *dominó* y *judo*; lo que parece tener lugar por la cercanía semántica de estas palabras, pues existen atributos similares que permiten la confusión entre las palabras atendiendo a la clave semántica usada, es decir, las claves semánticas no son exclusivas de una sola palabra sino que pueden ser asociadas a otras palabras pertenecientes a la lista de aprendizaje. De esta manera, las palabras *perejil* y *apio* pueden hacer parte de la categoría vegetal, las palabras *dominó* y *judo* pueden hacer parte

de la categoría deporte, la *palmera* y la *cereza* (nominada como cerezo) pueden hacer parte de la categoría árbol; y las intrusiones prototípicas de algunas palabras fueron palabras pertenecientes a la lista de aprendizaje, como se ilustra en la figura 4-10; aunque este tipo de intrusiones aumentan con la progresión de la EA. En suma, en esta prueba en particular la confusión es más relevante como generadora de falsas memorias en oposición a otros factores como la hipótesis de frecuencia lingüística de la palabra.

Con respecto a lo anterior se recuerda lo descrito por Tulving (1973) y corroborado por estudios actuales (Adam, et al., 2007; Hannon & Craik, 2001) donde se describe la efectividad de las claves semánticas en función de la huella de la codificación que deja la clave y no a las características de la palabra estímulo en la memoria semántica, y que por ello, la evocación tendría un mejor rendimiento si la clave extra-lista se relaciona semánticamente con la palabra como se escribió en el apartado 2.1.2; el hecho que las claves extralista sean no excluyentes resulta ser otra explicación de las mismas como generadoras potenciales de intrusiones.

Si bien ya se comentó la notable mayor cantidad de intrusiones en el recobro con clave, cuando se discrimina por ensayos como se observa en la figura 4-9 se hace evidente un aumento en el ensayo CC2 y CC1p, aumentos que podrían explicarse por una corrección que hace el sujeto en el ensayo CC3 de las intrusiones por el aprendizaje que queda pero que pierde a largo plazo; es decir, si se contara con el caso hipotético de una prueba de aprendizaje verbal controlado con cinco o más ensayos de evocación con clave, podría tener lugar una disminución en las intrusiones a medida que el sujeto aprende la información a corto plazo pero con pérdida de la misma a largo plazo. Esto podría aportar a la diferenciación entre la memoria a corto plazo versus aquella a largo plazo y cómo se afecta en la EA, aunque se describen estudios que señalan un menor rendimiento en sujetos con EA versus controles sanos (Hulme, Lee, & Brown, 1993) y pacientes con demencia no Alzheimer como DV, CL y DFT (Della Sala, Parra, Fabi, Luzzi, & Abrahams, 2012).

Además, cuando se habla de cantidad de intrusiones, la mayor cantidad de intrusiones observada en los ensayos a largo plazo se soporta por lo descrito en el apartado 2.2 cuando

se expone cómo el evento de diferir el recobro de una lista de palabras en el tiempo genera una mayor cantidad de intrusiones en las mismas (Brainerd y Reyna, 2005).

Es llamativo que algunas palabras presenten una mayor cantidad de intrusiones que otras, y que el patrón se mantenga entre los diferentes grados de severidad para algunas palabras y que, para otras, exista mayor cantidad de intrusiones y que pareciera esto estar relacionado con la progresión de la enfermedad. Esta diferencia entre palabras no está asociada directamente con la recencia o primacía de las mismas, como por ejemplo la palabra *cereza* y, como ya se descartó, tampoco parece estar relacionado con una relación uno a uno entre la frecuencia de las palabras en el lenguaje. Una de las explicaciones que surgen al rededor de esto, dejando de lado la contaminación que tiene la prueba por la ausencia del carácter *excluyente* en cuanto a las claves semánticas utilizadas y ya descrito en párrafos anteriores; es la vecindad semántica de las intrusiones con respecto a las palabras con las cuales son asociadas, esto atendiendo al patrón de relaciones más frecuente encontrado en el análisis cualitativo de las intrusiones y lo sucedido con los mismos en la progresión de la EA.

En este sentido, hablando del tipo de relación de las intrusiones con las palabras asociadas, es notable el patrón diferencial observado entre relaciones de las intrusiones en los ensayos libres versus con el recobro de la información con la asistencia semántica, siendo las primeras menores en cantidad y en la que priman relaciones de tipo supraordinadas, paradigmáticas de igual grupo categorial e intrusiones sin ningún tipo de asociación semántica con las palabras estímulo. Este último tipo de relación, o mejor, las intrusiones con ausencia de relación semántica podría tenerse en cuenta en procesos de diagnóstico diferencial entre los grados de severidad de la EA, pues son relaciones prácticamente ausentes en estadios leves.

También se recuerdan las diferencias importantes entre las relaciones de las intrusiones con las palabras de la lista de aprendizaje en la progresión de la EA, es decir, puede afirmarse que no solo la cantidad de las intrusiones en los ensayos con clave semántica resultan patognomónicas de la EA sino que, a medida que avanza el deterioro por causa de la EA hay una pérdida de la asociación semántica entre las palabras y las intrusiones y que dicha pérdida puede ser vista como indicador de severidad en la EA. Por lo anterior se encuentran intrusiones en el grupo GDS5 sin ninguna relación semántica «sobre» para *dentista*,

intrusiones de la misma lista de aprendizaje pero sin relación semántica como «cobre» para *arpa* o «dentista» para *geografía*; y, aunque en menor grado pero que aparecen en GDS5 las relaciones de tipo sintagmáticas como «fiebre» para *roséola*. Además de lo anterior, parece haber mayor lejanía semántica de aquellas intrusiones con relaciones paradigmáticas en función de la severidad de la EA, por ejemplo, con intrusiones en GDS4 como «laurel» o «pimentón» en la palabra *perejil*, «chaqueta» para *chaleco* y «varicela» en *roséola*; comparadas «azúcar» o «canela» en la palabra *perejil*, «pijama» para *chaleco* y «lepra» o «cirrosis» para *roséola*.

Esta pérdida de la vecindad semántica en las intrusiones no ha sido explicada, aunque se entiende que las características de dichas intrusiones hablan de un proceso de deterioro hipocampal descrito como patognomónico en la EA. Una de las explicaciones posibles de la pérdida de la vecindad semántica podría asociarse a un daño en la memoria semántica de los pacientes a medida que avanza la enfermedad (Hodges, Salmon, & Butters, 1992; Laisney et al., 2011) o como una alteración secundaria por el daño en la memoria verbal explícita (Rogers & Friedman, 2008); que por mostrarse como una evidencia de la progresión del deterioro podría servir de ayuda para diferenciar los estadios o progresión de la demencia. Es decir, así como se describe a las intrusiones semánticas con una relación directa entre la neuropatología en la enfermedad resultando las mismas un tipo de fotografía del hipocampo en sujetos con EA, la lejanía semántica de dichas intrusiones con las palabras de la lista de aprendizaje podrían verse como una fotografía de la progresión de la neuropatología en la EA en zonas relacionadas con el almacén semántico.

Ahora bien, si la falta de vecindad semántica de las intrusiones con las palabras estímulo pueden ser evidencia de daño semántico en la progresión de la EA, no solo un mayor número de intrusiones en recobro libre sino la presencia de más de una intrusión por palabra en el recobro con clave semántica podría relacionarse con deterioro frontal, pues parecen revelar un patrón coherente con dificultades en procesos inhibitorios.

Finalmente, se encontraron muy pocas intrusiones de tipo SinCC pero que llaman la atención y pueden ser estudiadas con descripción de datos que pueden ayudar: por ejemplo intrusiones como «mantel» y «cubiertos» en la palabra *dominó*, que tiene la clave *juego de mesa* al parecer por una mala interpretación de la clave semántica por parte del sujeto; o

algunas de ellas por contaminación ecoica como dentista y artista; lo que sugiere modificaciones en el proceso de aplicación y las claves semánticas como por ejemplo usar como clave *juego de fichas* en lugar de *juego de mesa*, y estar atento a dificultades auditivas que puedan generar confusiones de tipo metal-vegetal, artista-dentista.

En resumen: la cualidad de las intrusiones en cuanto al tipo de relación semántica con las palabras estímulo, la ausencia de este tipo de relación semántica y el patrón de las mismas en cantidad tanto en el recobro libre de información así como la cantidad de intrusiones por palabra; son herramientas clínicas que resultan indicadores de severidad del síndrome demencial. Adicionalmente, en momentos iniciales de la enfermedad y puesto que se conoce un patrón frontal de las intrusiones en las pruebas de aprendizaje verbal controlado, la cualidad de este fenómeno patológico puede ayudar al diagnóstico diferencial entre la EA y demencias con componente frontal como la DFT.

#### **5.4 Limitaciones del estudio**

La medida de control diagnóstico del grupo de pacientes fue el criterio de expertos en el proceso de diagnóstico por consenso de especialistas quienes trabajan en la Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio así como el control longitudinal que corroboró dicha conclusión en mínimo tres momentos en el tiempo. A pesar de contar con esta ventaja, es importante resaltar que la única manera de contar con un diagnóstico seguro de EA es por medio de examen patológico o con la ayuda de biomarcadores (véase apartado 1.3.3); generando la posibilidad de tener falsos positivos dentro del grupo de sujetos; lo que constituye una limitante del estudio. No obstante el patrón de oro *in vivo* es el diagnóstico por consenso.

Además de ello, solo se tomó un grupo de sujetos con EA y, aunque tomar muestras de otros grupos de sujetos excedió el propósito del presente estudio, existe una restricción de la investigación pues es necesario realizar los mismos estudios en muestras de sujetos con envejecimiento normal, recordando lo descrito por la teoría con respecto a la presencia de intrusiones en normales (Deese, 1959); así como en otros procesos de demencia como las variantes frontales y semánticas de la DFT.

Otra limitante es la poca cantidad de sujetos con bajo o nulo grado de escolaridad, pues gracias al trabajo realizado por Martínez Gallego (2012) en una muestra de adultos mayores sanos con analfabetismo, se encontraron importantes cambios en la cognición y el proceso de envejecimiento de dicha muestra que sugiere precaución al momentos de generalizar los hallazgos del presente estudio en sujetos con estas características sociodemográficas; sin embargo lo anterior se puede compensar con estudios que definen que, a pesar de la escolaridad, el dominio mnésico tiene menos variabilidad aún en poblaciones con poca escolaridad formal (Matallana et al., 2011). Sumado a ello, la ausencia de registros con estadios GDS6 circunscribe el análisis de la progresión de la enfermedad hasta los estadios presentes en el estudio.

El proceso de análisis cualitativo de las intrusiones permitió conocer un sesgo en la versión de la prueba de Grober y Buschke aplicada a los pacientes del estudio, recordando la ausencia de la característica de las claves semánticas como *mutuamente excluyentes*.

## 6. Conclusiones y recomendaciones

### 6.1 Conclusiones

- La prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke permite diferenciar los grados de severidad GDS3, GDS4 y GDS5 en el proceso patológico de la EA; el recobro libre para diferenciar GDS3 versus GDS4 y GDS5; y el recobro con clave para GDS5 versus GDS4 y GDS3.
- El daño en el almacén mnésico y/o la inflexibilidad cognoscitiva documentada en pacientes con EA pueden estar enmascarando un efecto de primacía en el proceso de aprendizaje y recobro de una lista de palabras.
- Hay una mayor cantidad de intrusiones en el recobro de información con ayuda semántica, lo que resulta patognomónico de la EA pero no permite establecer diferencias claras entre los grados de severidad de la misma haciendo alusión particular a las intrusiones dadas en el ensayo CC1p, salvaguardando la diferencia significativa encontrada para los ensayos CC1, CC2 y CC3 entre GDS3 y GDS5.
- La versión de la prueba de aprendizaje verbal controlado analizada cuenta con un sesgo en las categorías semánticas escogidas, pues no son mutuamente excluyentes, requisito necesario, convirtiéndose en un factor que genera intrusiones con relaciones intralista.
- Existe una relación semántica entre las intrusiones y las palabras de la prueba que se pierde a medida que progresa la EA.
- La pérdida de la asociación semántica entre intrusiones y palabras estímulo en el progreso de la EA puede ser indicador de alteración en la memoria semántica en estados avanzados de la enfermedad.
- La baja frecuencia léxica de las intrusiones dadas en la ejecución de la prueba de aprendizaje verbal controlado diferencia los grados de severidad de la EA.

## 6.2 Recomendaciones

- Incluir dentro de los procesos de entrenamiento para clínicos en el campo neuropsicológico las virtudes de la prueba de aprendizaje verbal controlado como medida de evaluación y diagnóstico diferencial en los estadios de EA GDS3, GDS4 y GDS5.
- Ampliar la muestra en estudios futuros con pacientes que presente otros procesos neurodegenerativos así como en sujetos normales.
- Incluir población con diferentes grados de escolaridad, incluyendo particularmente a sujetos con analfabetismo.
- Realizar una corrección de la versión de la prueba integrando nuevas categorías semánticas que sean mutuamente excluyentes.
- Efectuar análisis de frecuencia lexical tanto de las palabras estímulo como, en estudios posteriores, de las intrusiones con estudios de tipicidad que se adecuen la contexto de los sujetos evaluados.
- Ampliar el uso y estudios en pruebas de aprendizaje verbal controlado en pacientes con daño semántico.

## Bibliografía

- Adam, S., Van der Linden, M., Ivanoiu, A., Juillerat, A. -C., Béchet, S., & Salmon, E. (2007). Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD: The RI-48 task. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 29 (5), 477-487.
- ADI, A. s. D. I. (2011). World Alzheimer Report 2011 (pp. 33). London: Alzheimer's Disease International (ADI).
- Alberca, R., & López-Pousa, S. (2002). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*: Editorial Médica Panamericana.
- Alberca, R., Montes Latorre, E., Gil Neciga, E., Mir Rivera, P., & Lozano San Martín, P. (2002). Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Rev Neurol*, 35 (6), 571-579.
- Alzheimer's Association. (2012). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 8 (2), 1-67.
- Alzheimer-Scotland, A. o. D. (Ed. ). (2011). *Risk factors in Dementia*. Edinburgh.
- Arango Lasprilla, J. C., Fernández Guinea, S., & Ardila, A. (2003). *Las demencias: aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. Bogotá, D. C. : Manual Moderno.
- Arendt, T., Holzer, M., Gertz, H. J., & Bruckner, M. K. (1999). Cortical load of PHF-tau in Alzheimer's disease is correlated to cholinergic dysfunction. *J Neural Transm*, 106 (5-6), 513-523.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *The psychology of learning and motivation*, 2, 89-195.
- Balota, D. A., & Duchek, J. M. (1991). Semantic priming effects, lexical repetition effects, and contextual disambiguation effects in healthy aged individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type. *Brain and Language*, 40 (2), 181-201.
- Bangen, K. J., Delano-Wood, L., Wierenga, C. E., McCauley, A., Jeste, D. V., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2010). Associations between stroke risk and cognition in normal aging

and Alzheimer's disease with and without depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25 (2), 175-182.

Beal, M. F., Lang, A. E., & Ludolph, A. C. (2005). *Neurodegenerative diseases : neurobiology, pathogenesis, and therapeutics*. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press.

Beber, B. C., & Chaves, M. L. Evaluation of patients with behavioral and cognitive complaints.

Bertolucci, P., & Bezerra, S. T. (2011). Characterization of intrusions in Alzheimer's disease patients using the abridged Boston naming test. *Alzheimer's & Dementia*, 7 (4), S276.

Bonilla Hernández, L. (2005). *Neuropsicología del envejecimiento normal*. Psicólogo, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Brainerd, C. J., & Reyna, V. F. (2005). *The science of false memory*: Oxford University Press New York.

Branconier, R. J., Cole, J. O., Spera, K. F., & DeVitt, D. R. (1982). Recall and recognition as diagnostic indices of Malignant Memory Loss in Senile Dementia: a Bayesian analysis. *Exp Aging Res*, 8 (3-4), 189-193. doi: 10.1080/03610738208260364

Brandt, J., & Rich, J. B. (1995). Memory disorders in the dementias.

Burns, A., Folstein, S., Brandt, J., & Folstein, M. (1990). Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer disease. *J Nerv Ment Dis*, 178 (1), 20-26.

Burns, A. S., O'Brien, J., & Ames, D. (2005). *Dementia* (3rd ed. ). London: Hodder Arnold.

Buschke, H., Sliwinski, M., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1995). Aging, encoding specificity, and memory change in the Double Memory Test. *J Int Neuropsychol Soc*, 1 (5), 483-493.

Caceres, M. M., Acuña, I., Bernhardt, J. N., Premolo, P., Scabuzzo, F., & Tillard, S. (2010). Quantitative and Qualitative Analysis of Intrusions, False Positives and Perseverations in a Memory Test in Patients with Memory Complaints. *Alzheimer's & Dementia*, 6 (4).

Cano, C., Ruiz, A., & Plata, S. (2002). Capacidad operativa de una prueba de tamizado en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Asociación Colombiana Gerontología Geriátrica*, 16.

Canolle, M., Messaoudi, M., Ayoub, B., Descours, I., Bocquet, P., Gely-Nargeot, M. -C., & Touchon, J. (2008). Valeur prototypique des intrusions sémantiques dans la maladie d'Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 6 (1), 67-79.

Canu, E., Frisoni, G. B., Agosta, F., Pievani, M., Bonetti, M., & Filippi, M. (2012). Early and late onset Alzheimer's disease patients have distinct patterns of white matter damage. *Neurobiology of Aging*, *33* (6), 1023-1033. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.021>

Correa, D. D., Graves, R. E., & Costa, L. (1996). Awareness of memory deficit in Alzheimer's disease patients and memory-impaired older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *3* (3), 215-228.

Charlton, R. A., Barrick, T. R., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2013). Verbal working and long-term episodic memory associations with white matter microstructure in normal aging investigated using tract-based spatial statistics. *Psychology and Aging*, *28* (3), 768-777. doi: 10.1037/a0032668

Davies, M. (2008). Corpus Español, 2014, from <http://www.corpusdelespanol.org/x.asp>

De Anna, F., Attali, E., Freynet, L., Foubert, L., Laurent, A., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (2008). Intrusions in story recall: when over-learned information interferes with episodic memory recall. Evidence from Alzheimer's disease. *Cortex*, *44* (3), 305-311. doi: 10.1016/j.cortex.2006.08.001

S0010-9452 (07) 00032-9 [pii]

Della Sala, S., Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., & Abrahams, S. (2012). Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia*, *50* (5), 833-840.

Desgranges, B., Baron, J. -C., Giffard, B., Chételat, G., Lalevée, C., Viader, F., Eustache, F. (2002). The neural basis of intrusions in free recall and cued recall: a PET study in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *17* (3), 1658-1664.

Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *58* (5), 590-597.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Galasko, D. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9* (11), 1118-1127.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9* (11), 1118-1127. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)

Emilien, G. (2004). *Alzheimer disease: neuropsychology and pharmacology*: Springer.

Emilien, G. r. (2004). *Memory : neuropsychological, imaging, and psychopharmacological perspectives*. Hove [England]; New York: Psychology Press.

Ferrucci, L. (2008). The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63 (12), 1416-1419. doi: 63/12/1416 [pii]

Fick, D. M., Kolanowski, A., Beattie, E., & McCrow, J. (2009). Delirium in early-stage alzheimer's disease: enhancing cognitive reserve as a possible preventive measure. *J Gerontol Nurs*, 35 (3), 30-38.

Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in neurobiology*.

Fleming, V. B. (2013). Normal cognitive aging and mild cognitive impairment: Drawing the fine line. *SIG 2 Perspectives on Neurophysiology and Neurogenic Speech and Language Disorders*, 23 (1), 1-9.

González Nosti, M., Rodríguez Ferreiro, J., & Cuetos Vega, F. (2008). Variabilidad en los errores semánticos producidos por pacientes con daño cerebral. *Psicothema*, 20 (4), 795-800.

Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38 (6), 900-900.

Grober, E., Gitlin, H., Bang, S., & Buschke, H. (1992). Implicit and explicit memory in young, old, and demented adults. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 14 (2), 298-316.

Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54 (4), 827-832.

Grober, E., Ocepek-Welikson, K., & Teresi, J. A. (2009). The Free and Cued Selective Reminding Test: evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51 (3), 266-282.

Hannon, B., & Craik, F. I. (2001). Encoding specificity revisited: The role of semantics. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie experimentale*, 55 (3), 231.

Hanyu, H., Sato, T., Hirao, K., Kanetaka, H., Iwamoto, T., & Koizumi, K. (2010). The progression of cognitive deterioration and regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol Sci*, 290 (1-2), 96-101. doi: S0022-510X (09) 00940-X [pii]

10. 1016/j. jns. 2009. 10. 022

Hejl, A., Høgh, P., & Waldemar, G. (2002). Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73 (4), 390-394.

Helkala, E. L., Laulumaa, V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol*, 24 (2), 214-217. doi: 10. 1002/ana. 410240207

Herrmann, N., & Gauthier, S. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ*, 179 (12), 1279-1287. doi: 10. 1503/cmaj. 070804

179/12/1279 [pii]

Heun, R., Schoepf, D., Potluri, R., & Natalwala, A. (2013). Alzheimer's disease and comorbidity: increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *European Psychiatry*, 28 (1), 40-48.

Heyman, A., Fillenbaum, G. G., & Mirra, S. S. (1990). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): clinical, neuropsychological, and neuropathological components. *Aging (Milano)*, 2 (4), 415-424.

Hildebrandt, H., Fink, F., Kastrup, A., Haupts, M., & Eling, P. (2013). Cognitive profiles of patients with mild cognitive impairment or dementia in Alzheimer's or Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3 (1), 102-112. doi: 10. 1159/000348350

Hintzman, D. L. (1988). Judgments of frequency and recognition memory in a multiple-trace memory model. *Psychological review*, 95 (4), 528.

Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30 (4), 301-314.

Holmes, C., Ballard, C., Lehmann, D., David Smith, A., Beaumont, H., Day, I. N., Warden, D. (2005). Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: effect of butyrylcholinesterase K gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (5), 640-643. doi: 76/5/640 [pii] 10. 1136/jnnp. 2004. 039321

Hulme, C., Lee, G., & Brown, G. D. (1993). Short-term memory impairments in Alzheimer-type dementia: evidence for separable impairments of articulatory rehearsal and long-term memory. *Neuropsychologia*, 31 (2), 161-172.

Iacono, D., Markesbery, W. R., Gross, M., Pletnikova, O., Rudow, G., Zandi, P., & Troncoso, J. C. (2009). The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and

linguistic skills in early life. *Neurology*, 73 (9), 665-673. doi: 10. 1212/WNL.0b013e3181b01077

WNL. 0b013e3181b01077 [pii]

Ihl, R., Grass-Kapanke, B., Janner, M., & Weyer, G. (1999). Neuropsychometric tests in cross sectional and longitudinal studies - a regression analysis of ADAS - cog, SKT and MMSE. *Pharmacopsychiatry*, 32 (6), 248-254. doi: 10. 1055/s-2007-991102

Inzitari, M. (2010). [Longitudinal studies on aging: past, present and future]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 45 (2), 103-105. doi: S0211-139X (09) 00331-X [pii]

10. 1016/j. regg. 2009. 12. 006

Jacobs, D., Salmon, D. P., Tröster, A. I., & Butters, N. (1990). Intrusion errors in the figural memory of patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 5 (1), 49-57.

Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 56 (10), 1233-1239.

Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56 (10), 1233.

Joseph, S., Robbins, K. R., & Rekaya, R. (2006). A statistical and biological approach for identifying misdiagnosis of incipient Alzheimer patients using gene expression data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 5854-5857. doi: 10. 1109/IEMBS. 2006. 259371

Kolb, B., & Wishaw, I. Q. (2009). *Fundamentals of human neuropsychology*: Macmillan.

Kramer, J. H., Delis, D. C., Blusewicz, M. J., Brandt, J., Ober, B. A., & Strauss, M. (1988). Verbal memory errors in Alzheimer's and Huntington's dementias. *Developmental Neuropsychology*, 4 (1), 1-15.

Krzyminska, E., Rossa, G., & Krzyminski, S. (1993). [The Global Deterioration Scale (GDS) and Functional Assessment Staging (FAST) in the diagnosis of Alzheimer type dementia]. *Psychiatr Pol*, 27 (2), 129-138.

Laisney, M., Giffard, B., Belliard, S., De La Sayette, V., Desgranges, B., & Eustache, F. (2011). When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, 47 (1), 35-46.

Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., Amouyel, P. (2013). Meta-analysis of 74, 046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* doi: 10. 1038/ng. 2802

ng. 2802 [pii]

Lekeu, F., Van der Linden, M., Chicherio, C., Collette, F., Degueldre, C., Franck, G., Salmon, E. (2003). Brain correlates of performance in a free/cued recall task with semantic encoding in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 17 (1), 35-45.

Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer Familiar. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12 (1), 163-188.

López R., J. H., Cano G., C. A., & Gómez M., J. F. (2006). *Fundamentos en Medicina Geriátrica* (1 ed. ). Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.

Mandler, G. (1980). Recognizing: the judgment of previous occurrence. *Psychological review*, 87 (3), 252.

Martínez Gallego, M. A. (2012). *Perfil neuropsicológico en adultos mayores colombianos sanos analfabetas y con bajo nivel educativo*. Universidad Nacional de Colombia.

Matallana, D., de Santacruz, C., Cano, C., Reyes, P., Samper-Ternent, R., Markides, K. S., Reyes-Ortiz, C. A. (2011). The relationship between education level and mini-mental state examination domains among older Mexican Americans. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 24(1), 9-18. doi: 10.1177/0891988710373597. Epub 0891988710372010 Jun 0891988710373510.

Matthews, B. R., & Miller, B. L. (2009). Alzheimer's disease. In B. L. Miller & B. F. Boeve (Eds. ), *The behavioral neurology of dementia* (pp. x, 407 p. ). Cambridge: Cambridge University Press.

Maynard, C. K. (2003). Differentiate depression from dementia. *The Nurse Practitioner*, 28 (3), 18-19.

McKhann, 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 Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34 (7), 939-939.

Melrose, R. J., Campa, O. M., Harwood, D. G., Osato, S., Mandelkern, M. A., & Sultzer, D. L. (2009). The neural correlates of naming and fluency deficits in Alzheimer's disease: an FDG-PET study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24 (8), 885-893. doi: 10. 1002/gps. 2229

Mielke, M. M., Rosenberg, P. B., Tschanz, J., Cook, L., Corcoran, C., Hayden, K. M., Lyketsos, C. G. (2007). Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 69 (19), 1850-1858. doi: 69/19/1850 [pii]

10. 1212/01. wnl. 0000279520. 59792. fe

Migliorelli, R., Teson, A., Sabe, L., Petracchi, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1995). Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, *152* (1), 37-44.

Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, *61* (8), 1290-1293.

Moscovitch, M., & Melo, B. (1997). Strategic retrieval and the frontal lobes: Evidence from confabulation and amnesia. *Neuropsychologia*, *35* (7), 1017-1034.

Moulin, C. J., Perfect, T. J., Conway, M. A., North, A. S., Jones, R. W., & James, N. (2002). Retrieval-induced forgetting in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *40* (7), 862-867.

Nishida, M., Yamada, H., & Takechi, H. (2010). Occurrence of intrusion errors during category-cued memory test in early-stage Alzheimer patients: The mechanism and the relationship with depressive tendency. *Alzheimer's & Dementia*, *6* (4, Supplement), S482. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.1606>

Ober, B. A., & Shenaut, G. K. (1988). Lexical decision and priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *26* (2), 273-286.

Oh, H., Villeneuve, S., Madison, C., Vogel, J., & Jagust, W. (2013). Association of gray matter atrophy with age, beta-amyloid, white matter hyperintensity and cognition in normal aging. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *9* (4), P701-P702.

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*.

Palmer, K., Berger, A., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, *68* (19), 1596-1602.

Patterson, M. C., Hendriksz, C. J., Walterfang, M., Sedel, F., Vanier, M. T., & Wijburg, F. (2012). Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update. *Molecular genetics and metabolism*, *106* (3), 330-344.

Pearson, R. C., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., & Powell, T. P. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *82* (13), 4531-4534.

Peña-Casanova, J., Sanchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borras, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 43 (8), 686-693. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.08.015

S0188-4409 (12) 00247-0 [pii]

Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44 (5), 867-872.

Popper, K. R., & de Zavala, V. S. (1962). *La lógica de la investigación científica* (Vol. 19662): Tecnos Madrid.

Rippon, G. A., Crook, R., Baker, M., Halvorsen, E., Chin, S., Hutton, M., Lynch, T. (2003). Presenilin 1 mutation in an african american family presenting with atypical Alzheimer dementia. *Arch Neurol*, 60 (6), 884-888. doi: 10.1001/archneur.60.6.884

60/6/884 [pii]

Rogers, S. L., & Friedman, R. B. (2008). The underlying mechanisms of semantic memory loss in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychologia*, 46 (1), 12-21.

Rosch, E. H. (1973). On the internal structure of perceptual and semantic categories.

Rouleau, I., Imbault, H., Laframboise, M., & Bedard, M. A. (2001). Pattern of intrusions in verbal recall: comparison of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontal lobe dementia. *Brain Cogn*, 46 (1-2), 244-249.

Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., Beach, T. G. (2009). Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 23 (3), 295-297. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4

00002093-200907000-00019 [pii]

Sampieri, H. (2006). Roberto; Collado, C; Baptista, P. *Metodología de la Investigación*, 4ta Edición, Editorial Mc Graw Hill, Año.

Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Dubois, B. (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69 (19), 1859-1867. doi: 69/19/1859 [pii]

10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7

Savioz, A., Leuba, G., Vallet, P. G., & Walzer, C. (2009). Contribution of neural networks to Alzheimer disease's progression. *Brain Res Bull*, 80 (4-5), 309-314. doi: S0361-9230 (09) 00175-0 [pii]

10. 1016/j. brainresbull. 2009. 06. 006

SBU, S. b. f. m. u. (2008). *Dementia – Etiology and Epidemiology and Epidemiology: A Systematic Review* (Vol. 1). Mölnlycke: Elanders Infologistics Väst AB.

Shuttleworth, E. C. (1984). Atypical presentations of dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc*, 32 (7), 485-490.

Smith, M. Z., Esiri, M. M., Barnetson, L., King, E., & Nagy, Z. (2001). Constructional apraxia in Alzheimer's disease: association with occipital lobe pathology and accelerated cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 12 (4), 281-288. doi: 51270

Sommers, L. M., & Pierce, R. S. (1990). Naming and semantic judgements in dementia of the Alzheimer's type. *Aphasiology*, 4 (6), 573-586.

Soo-ampon, S., Wongwitdecha, N., Plasen, S., Hindmarch, I., & Boyle, J. (2004). Effects of word frequency on recall memory following lorazepam, alcohol, and lorazepam alcohol interaction in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 176 (3-4), 420-425. doi: 10.1007/s00213-004-1888-5

Sotiropoulos, I., Cerqueira, J. J., Catania, C., Takashima, A., Sousa, N., & Almeida, O. F. X. (2008). Stress and glucocorticoid footprints in the brain—The path from depression to Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32 (6), 1161-1173. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.007>

Sperling, R. A., Johnson, K. A., Doraiswamy, P. M., Reiman, E. M., Fleisher, A. S., Sabbagh, M. N., Pontecorvo, M. J. (2013). Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 (18F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiology of aging*, 34 (3), 822-831.

Spies, P. E., Claassen, J. A., Peer, P. G., Blankenstein, M. A., Teunissen, C. E., Scheltens, P., Verbeek, M. M. (2013). A prediction model to calculate probability of Alzheimer's disease using cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 9 (3), 262-268.

Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological review*, 99 (2), 195.

Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20 (3 Suppl 2), S69-74. doi: 00002093-200607001-00010 [pii]

Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary* (3rd ed. ). Oxford: Oxford University Press.

Tandon, R., Adak, S., & Kaye, J. A. (2006). Neural networks for longitudinal studies in Alzheimer's disease. *Artif Intell Med*, 36 (3), 245-255. doi: S0933-3657 (05) 00122-3 [pii]

10. 1016/j. artmed. 2005. 10. 007

Teng, E., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24 (4), 253-259.

Thies, W., & Bleiler, L. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 9 (2), 208-245. doi: 10. 1016/j. jalz. 2013. 02. 003

S1552-5260 (13) 00076-9 [pii]

Toro Greiffenstein, R. J., & Yepes Roldán, L. E. (2004). *Psiquiatría*. Medellín: Quebecor Word.

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 Dis Assoc Disord*, 13 (1), 38-46.

Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory<sup>1</sup>. *Organization of memory*, 381-402.

Tulving, E. (2008). On the law of primacy. *Memory and mind: A festschrift for Gordon H. Bower*, 31-48.

Tulving, E., Schacter, D. L., & Stark, H. A. (1982). Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 8 (4), 336.

Tulving, E., & Thomson, D. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80 (5), 352-373.

Tuokko, H., Vernon-Wilkinson, R., Weir, J., & Beattie, B. L. (1991). Cued recall and early identification of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13 (6), 871-879. doi: 10. 1080/01688639108405104

UNFPA, U. N. P. F. (2012). Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge U. N. P. F. U. a. H. International (Ed. ) Retrieved from <http://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2012/UNFPA-Exec-Summary.pdf>

United-Nations. (2010). World Population Prospective The 2010 revision, from [http://esa.un.org/wpp/unpp/panel\\_population.htm](http://esa.un.org/wpp/unpp/panel_population.htm)

van Norden, A. G. W., van Dijk, E. J., de Laat, K. F., Scheltens, P., OldeRikkert, M. G. M., & de Leeuw, F. E. (2012). Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From

mutually exclusive to interaction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822 (3), 340-349. doi: [http://dx. doi. org/10. 1016/j. bbadis. 2011. 07. 003](http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.07.003)

Vest, R. S., & Pike, C. J. (2013). Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Hormones and behavior*, 63 (2), 301-307.

Wechsler, D. (1981). *Wechsler adult intelligence scale-revised*: Psychological Corporation.

WHO, W. H. O. (2012). Dementia: a public health priority W. H. O. 2012 (Ed. ) (pp. 112). Retrieved from [http://whqlibdoc. who. int/publications/2012/9789241564458\\_eng. pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564458_eng.pdf)

Wilson, R. S., Bacon, L. D., Fox, J. H., Kramer, R. L., & Kaszniak, A. W. (1983). Word frequency effect and recognition memory in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Neuropsychol*, 5 (2), 97-104.

Yonelinas, A. P. (1999). The contribution of recollection and familiarity to recognition and source-memory judgments: A formal dual-process model and an analysis of receiver operating characteristics. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 25 (6), 1415.

Reseña biográfica del estudiante