

Análisis de las intrusiones semánticas en la enfermedad de Alzheimer como herramienta diagnóstica alternativa

Analyse sémantique des intrusions dans la maladie d'Alzheimer en tant qu'outil de diagnostic alternatif

Análises de intrusões semânticas na doença de Alzheimer como ferramenta diagnóstica alternativa

Semantic analysis of intrusions in Alzheimer's Disease as a diagnostic alternative tool

Nathalia Rodríguez Suárez^{1,2}, María Fernández Lara Díaz¹, Diana Lucía Matallana Eslava^{2,3}, María Patricia Montañés Ríos¹

1. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Colombia.

2. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Colombia.

3. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá. Colombia.

Este estudio se realizó con el apoyo de la Pontificia Universidad Javeriana y el Instituto de Envejecimiento del Hospital San Ignacio en la ciudad de Bogotá (Colombia), en el marco de los convenios académicos con la Universidad Nacional de Colombia; entidad que permitió 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.

Resumen

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis cualitativo de las intrusiones semánticas en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) en la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke y, con ello, reconocer el estado de estas a medida que avanza la patología. Este estudio, de tipo retrospectivo, analizó los registros de 20 pacientes (16 mujeres y 4 hombres) seguidos en el tiempo como control diagnóstico, con un total de 61 registros. Se encontró que existe relación semántica entre las intrusiones y las palabras estímulo, relación que se va perdiendo a medida que progresa la EA. Los resultados señalan, por tanto, que el análisis cualitativo de las intrusiones permite diferenciar los estadios de la enfermedad y, sumado a esto, evidencia la presencia de daño en la memoria semántica en la progresión de este proceso patológico.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; intrusiones; falsas memorias; pruebas de aprendizaje verbal controlado; memoria semántica.

Résumé

Le but de cette étude était de procéder à une analyse qualitative des intrusions sémantiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) dans le test d'apprentissage verbal contrôlé Grober et Buschke et ainsi reconnaître l'état de ceux-ci que la maladie progresse. Cette étude, rétrospective, a analysé les dossiers de 20 patients (16 femmes et 4 hommes) suivis au fil du temps comme un contrôle de diagnostic d'un total de 61 fiches. Il a été constaté qu'il y a relation sémantique entre les mots et l'encouragement, qui est perdue en tant que AD progresse intrusions. Les résultats indiquent donc que l'analyse qualitative des intrusions de différencier les stades de la maladie et, ajouté à cela, des preuves de la présence de lésions dans la mémoire sémantique dans la progression de ce processus de la maladie.

Mots clés: maladie d'Alzheimer; intrusions; faux souvenirs; tests d'apprentissage verbaux contrôlés; mémoire sémantique.

Resumo

O objetivo do estudo foi realizar uma análise qualitativa das intrusões semânticas em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Foi utilizado o teste de aprendizagem verbal controlado de Grober e Buschke para reconhecer o estado dessas medidas que avançam com a patologia. Este estudo retrospectivo analisou os registros de 20 pacientes, sendo 16 mulheres e 4 homens. Encontrou-se que existe relação semântica entre as intrusões e as palavras-estímulo, relação esta que vai se perdendo à medida que a doença avança. Os resultados sinalizam, portanto, que a análise qualitativa das intrusões permite diferenciar os estágios da DA e que, somado a isto, há evidências possíveis de dano na memória semântica devido à progressão da doença.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, intrusões, falsas memórias, teste de aprendizagem verbal controlado, memória semântica.

Abstract

The aim of this study was to make a qualitative analysis of semantic intrusions in patients with Alzheimer's disease (AD) in the Free and Cued selective reminding test Grober and Buschke. That analysis will try to recognize the state intrusions as

the pathology progresses. This retrospective study analyzed the records of 20 patients (16 women, 4 men), followed over time as a diagnostic control. The total of records was 61. We found that there is semantic relation between the words and intrusions. This relationship lost as the EA progresses. The results indicate, therefore, that the qualitative analysis of intrusions differentiates AD stages suggest the presence of semantic memory damage in the progression of this disease process.

Key words: Alzheimer's disease, intrusion, false memories, Free and Cued selective reminding test, semantic memory.

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los procesos neurodegenerativos más frecuentes (van Norden, et al., 2012; World Health Organization, 2012). El síntoma que caracteriza a la EA de curso típico es la dificultad para traer al presente información de eventos recientes¹. Reconociendo el rol significativo de la valoración neuropsicológica en los procesos de detección de las demencias (Toro Greiffenstein & Yepes Roldán, 2004) y teniendo presente estas fallas en la memoria como propias de la EA, las pruebas de memoria (en particular, aquellas que tienen tareas de aprendizaje verbal controlado) se convierten en las pruebas más adecuadas, demostrando alta especificidad para detectar la enfermedad en estados prodrómicos incluso hasta 2 años antes del cuadro demencial (Sarazin et al., 2007; Bonilla Hernández, 2005; Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen & Tangalos, 1994; Tounsi et al., 1999; Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir & Beattie, 1991).

La fortaleza que tienen las tareas de aprendizaje verbal controlado en la evaluación de la EA es la susceptibilidad en la emergencia de falsas memorias, es decir, palabras no dadas en la lista inicial de aprendizaje pero que el sujeto las reconoce como tales. Este tipo de falsas memorias se conocen con el nombre de *intrusiones* y se han descrito como patognomónicas en la EA² (Deweer et al., 1995). Esta afirmación es corroborada desde estudios que, analizando el proceso neuropatológico³, demuestran una relación directamente proporcional entre la presencia de intrusiones, en particular en la tarea de recuerdo con clave semántica⁴, y los agregados proteicos en la corteza perirrinial y entorrinal (Desgranges et al., 2002); áreas que están afectadas en etapas tempranas de la EA.

¹ Se resalta que, a pesar de contar con un perfil neuropsicológico típico en la EA, donde se observan alteraciones en la memoria episódica, existen descripciones que muestran variaciones en los primeros síntomas de este proceso patológico, por ejemplo, alteraciones en la memoria semántica en la EA de inicio tardío (Ceccaldi, M. et al., 2015.), mayores alteraciones en las funciones ejecutivas y praxias en la EA de inicio temprano (Joubert, S. et al., 2016) o la variante frontal de la EA que tiende a confundirse con la variante frontal de la Demencia Frontotemporal (Hernández, I. et al., 2014).

² Se rescata la descripción de presencia de falsos recuerdos en cerebros de sujetos sanos (Brainerd & Reyna, 2005).

³ Agregados de proteína tau y beta-amiloide dentro y fuera de la célula nerviosa que empiezan a depositarse en diferentes estructuras cerebrales. En las primeras etapas aparecen en la corteza entorrinal, a medida que progresa la enfermedad esas sustancias pasan al hipocampo y, de manera progresiva y finalmente, terminan depositándose/acumulándose en la neocorteza (Iacono et al., 2009).

⁴ Hay una diferencia entre las intrusiones obtenidas en los ensayos libres de evocación versus aquellos con clave semántica. En la evocación libre de palabras son los agregados proteicos en la corteza premotora medial superior y la prefrontal bilateral, el giro prefrontal superior derecho y el giro temporal superior izquierdo los responsables de estas falsas memorias (Desgranges et al., 2002); mientras que aquellas relacionadas con la presencia de la clave semántica se deben a agregados patológicos en la corteza perirrinial y entorrinal bilateral pero de predominio izquierdo (Desgranges et al., 2002).

Grober y colaboradores (Grober, Gitlin, Bang, & Buschke, 1992; Grober, Ocepek-Welickson, & Teresi, 2009) proponen una tarea de aprendizaje de palabras asistida por claves semánticas, o de aprendizaje verbal controlado, para la evaluación de la EA. Esta prueba se utilizó en el presente estudio. Se trata de una lista de 16 palabras, sin relación semántica entre ellas, que se presentan al paciente de forma visual-verbal en tarjetas, por cuádruplas. A lo largo de los ensayos de lectura y codificación de la información (primera parte de la prueba, un ensayo para la lectura y uno para la codificación) el examinador proporciona claves semánticas para cada palabra, por ejemplo, para la palabra "róbalo" la clave semántica se proporciona al paciente diciéndole: «¿cuál es el pescado?». Después de los ensayos de lectura y codificación, se realiza una tarea de recobro inmediato de la información y, después de esta, una tarea de interferencia (contar de 20 hacia atrás). El paciente debe, seguidamente, recordar de manera libre las palabras y, aquellas que no logra recordar, se preguntan una a una con ayuda de la clave semántica presentada en el ejercicio de codificación. Así, se cuenta con 3 primeros ensayos de evocación de la información de manera libre (primer ensayo libre E1, segundo E2, tercero E3) y, consecuente a cada uno de estos, el recobro con clave de aquellas palabras no recordadas a largo plazo (primer ensayo con clave CC1, segundo CC2 y tercero CC3). Finalmente se realiza un recobro libre (LP) y, seguidamente, uno con clave (CClp) de las palabras, a largo plazo, después de tareas de interferencia no verbales⁵.

Intrusiones: falsas memorias en la EA

Brainerd y Reyna (2005) proponen 9 paradigmas, a modo de taxonomía, para las falsas memorias, uno de ellos el tratado en este estudio: Intrusiones Semánticas en la Evocación de una Lista de Palabras (*Semantic Intrusions in List Recall*). En sus estudios demostraron que las falsas memorias aparecen en tareas que tienen relaciones semánticas entre estímulos cuando el recobro de la lista se difiere en el tiempo. 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), la Demencia en Enfermedad de Parkinson (Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H. & Riekkinen, P.J., 1989) y en la Demencia Frontotemporal (Rouleau, I., Imbault, H., Laframboise, M. & Bedard, M. A., 2001).

Algunos autores proponen explicaciones alternativas a la aparición de falsas memorias, una de ellas habla de dificultades en el proceso de la inhibición de la información por la

⁵ Las tareas de interferencia no verbales realizadas incluyeron la tarea de Test del Trazo Forma A o *Trail Making Test A* (TMT-A) (Strauss, E., Sherman, E. M. S. & Spreen, O., 2006), el test de Dígito-Símbolo (Strauss et al., 2006) y la copia de la Figura Compleja de Rey Osterrieth (Osterrieth, 1944).

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); otra las explican como el resultado de una pobre monitorización de la recuperación de información durante el proceso de evocación (Moulin et al., 2002). Pero estos argumentos tienen evidencia en contra (Moulin et al., 2002), prevaleciendo en la mayoría de los estudios el argumento de las intrusiones como secundarias a agregados neuropatológicos en la corteza peririnal y entorrinal (Desgranges et al., 2002), como sucede en el proceso patológico de la EA.

Los estudios acerca de las intrusiones en la EA no describen las relaciones entre estas 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 o en otras pruebas neuropsicológicas como en tareas de denominación (Bertolucci & Bezerra, 2011). Gracias a estos estudios, y teniendo en cuenta que las falsas memorias que se describen en los pacientes con EA se relacionan semánticamente con la palabra estímulo (Brainerd & Reyna, 2005), pueden proponerse los siguientes tipos de asociaciones entre la intrusión y la palabra estímulo (González Nosti, Rodríguez Ferreiro & Cuetos Vega, 2008): paradigmáticas y sintagmáticas. La asociación paradigmática describe una relación jerárquica-categorial entre las palabras en cuestión y que puede 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.

2. METODOLOGÍA

Diseño

El presente estudio retrospectivo se propuso analizar las falsas memorias de una prueba de aprendizaje verbal controlado en un grupo de pacientes con EA, teniendo presente el tipo de relación semántica entre las falsas memorias y la palabra estímulo. Se realizó un estudio de diseño mixto tipo dos etapas (Sampieri, H. R.; Collado, C & Baptista, P., 2006). Inicialmente, se realizó un análisis cuantitativo de los datos obtenidos para pasar, en un segundo momento, a su calificación cualitativa teniendo en la cuenta que el objetivo del estudio implica conocer el tipo de intrusiones dadas en una prueba de aprendizaje verbal controlado por un grupo de pacientes con diagnóstico previo de EA, en diferentes estadios de la enfermedad.

Participantes

La muestra se seleccionó de manera intencional⁶ por medio de

⁶ Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: tener diagnóstico por consenso de EA de curso típico, por el grupo de Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio, contar con un seguimiento longitudinal con un mínimo de 3 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. Los criterios de exclusión incluyeron contar con menos de 3 evaluaciones como

la revisión de las bases de datos de pacientes atendidos en la Clínica de la Memoria del Hospital San Ignacio de Bogotá, entre las fechas de septiembre de 1996 hasta diciembre de 2013. Se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia, formada por un grupo de 20 pacientes diagnosticados por consenso y con evaluaciones longitudinales⁷ (16 mujeres y 4 hombres), con un total de 68 evaluaciones, 7 de las cuales no contaron con la aplicación de la prueba de Grober y Buschke (1988) por el avanzado estado de demencia. El análisis a continuación descrito se realizó en las 61 evaluaciones restantes, tomadas de manera individual, en tanto presentan una alta variabilidad entre los tiempos inter-evaluaciones (variación temporal entre seis meses y tres años).

Consideraciones éticas

Puesto que la investigación realizó la recolección de la información por medio de revisión retrospectiva de documentos es catalogada, según artículo 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. Se tuvo presente, en el manejo de la información, la confidencialidad de los datos.

Procedimiento

Se extrajo la información respectiva de la prueba de aprendizaje verbal controlado de Grober y Buschke⁸ (1988) para las 61 valoraciones. La recolección de la información se realizó pasando, dato por dato, las intrusiones dadas por los pacientes según el orden de aparición (1216 intrusiones en total). 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, utilizando estadísticos descriptivos y pruebas para conocer diferencias de medias entre las diferentes etapas de la EA, escala de deterioro global GDS, por sus siglas en inglés (Herrmann & Gauthier, 2008) que, teniendo en la cuenta la presencia de distribuciones no normales (resultados de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk), se realizaron pruebas de diferencia de medianas para los grupos con análisis no paramétrico por medio de la prueba de U Mann-Whitney. El análisis cualitativo de las intrusiones se llevó a cabo con la ayuda del programa AtlasTi v6.2.3.

control longitudinal, tener, en alguna de las valoraciones (primera evaluación o evaluaciones control), un diagnóstico diferente a EA y no tener dentro del protocolo de evaluación la aplicación de la prueba de memoria de Grober y Buschke (1988).

⁷ Se propone como alternativa para controlar los falsos positivos en diagnósticos el seguimiento longitudinal de los pacientes, como lo proponen Ferrucci (2008) e Inzitari (2010).

⁸ La prueba de Grober y Buschke (1988) cuenta con datos para población bogotana gracias al estudio de Bonilla en 2005.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las características sociodemográficas de la muestra se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Datos sociodemográficos de los 20 sujetos (DE: desviación estándar, DM: desviación media).

Datos sociodemográficos	GDS3	GDS4	GDS5
N	8	8	4
Años de escolaridad	10.63 (5.01) +	10 (2.62) +	7.75 (4.72) +
Promedio de edad en años	70.84 (5.44) +	76.46 (4.68) *	80.33 (7.34) +
Género (F:M)	6:2	6:2	4:0

Nota: + Media (DE), *Mediana (DM)

El grupo de sujetos está entre los grados de severidad GDS 3 y 5 (véase tabla 2).

Tabla 2. 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

CORPUS DE > A <	GDS3	GDS4	GDS5
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	Róballo	Róballo	Róballo
Cereza	Roséola	Arpa	Arpa
Cumbia	Apio	Roséola	Roséola
Róballo	Cumbia	Dentista	Dentista
Roséola	Geografía	Geografía	Geografía

La figura 1 ilustra el total de intrusiones para cada uno de los ensayos con la clave semántica, teniendo presente el grado de severidad de la EA (no se graficaron las distribuciones de las intrusiones obtenidas en los ensayos libres por su tendencia a valores nulos). Es notable, como se observa en la figura 1, la propensión al aumento de la cantidad de intrusiones en función de la severidad en tanto la cantidad de estas aumenta a medida que progresa el proceso patológico (promedio de frecuencias de intrusiones para: GDS3=9.17, GDS4=11.89 y GDS5=13.82); 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.

Al comparar los grupos según la severidad de la EA, inicialmente en los ensayos de recobro libre, se encontraron diferencias significativas ($p = 0.005$) en el recobro de información libre para los 4 ensayos entre GDS5 con respecto a GDS3 (p valor en E1 = 0.023, E2 = 0.046, E3 = 0.006 LP = 0.012) y GDS4 (p valor en E1 = 0.023, E2 = 0.046, E3 = 0.006, LP = 0.012), 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 ($p = 0.000$) y E3 ($p = 0.011$). Lo anterior se mantiene al agrupar el recobro de información a corto plazo libre (suma de E1, E2 y E3), donde se observan diferencias significativas entre los tres grupos (GDS3 vs GDS4 $p = 0.005$, GDS4 vs GDS5 $p = 0.007$, y GDS3 vs GDS5 $p = 0$). 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 (para GDS3 vs GDS5 y GDS4 vs GDS5 $p = 0.001$).

Las diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de intrusiones entre estadios GDS sugieren que estas falsas memorias permiten diferenciar con facilidad entre el grado de severidad GDS3 y GDS5 pero 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 grados de severidad; gracias a lo cual puede concluirse que la presencia de intrusiones en el ensayo CC1p resulta patognomónico para 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 (Deweert, 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 describen a las intrusiones en ensayos con ayuda semántica como patognomónicas de la EA y que pueden verse como sugerentes de la atrofia hipocámpal (Deweert, 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 aquellas patologías verbigracia la Demencia Frontotemporal, en la que podría esperarse una mayor presencia de intrusiones en los ensayos libres dado el daño en áreas prefrontales y la relación de este con intrusiones en tareas de evocación libre⁹.

⁹ 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.

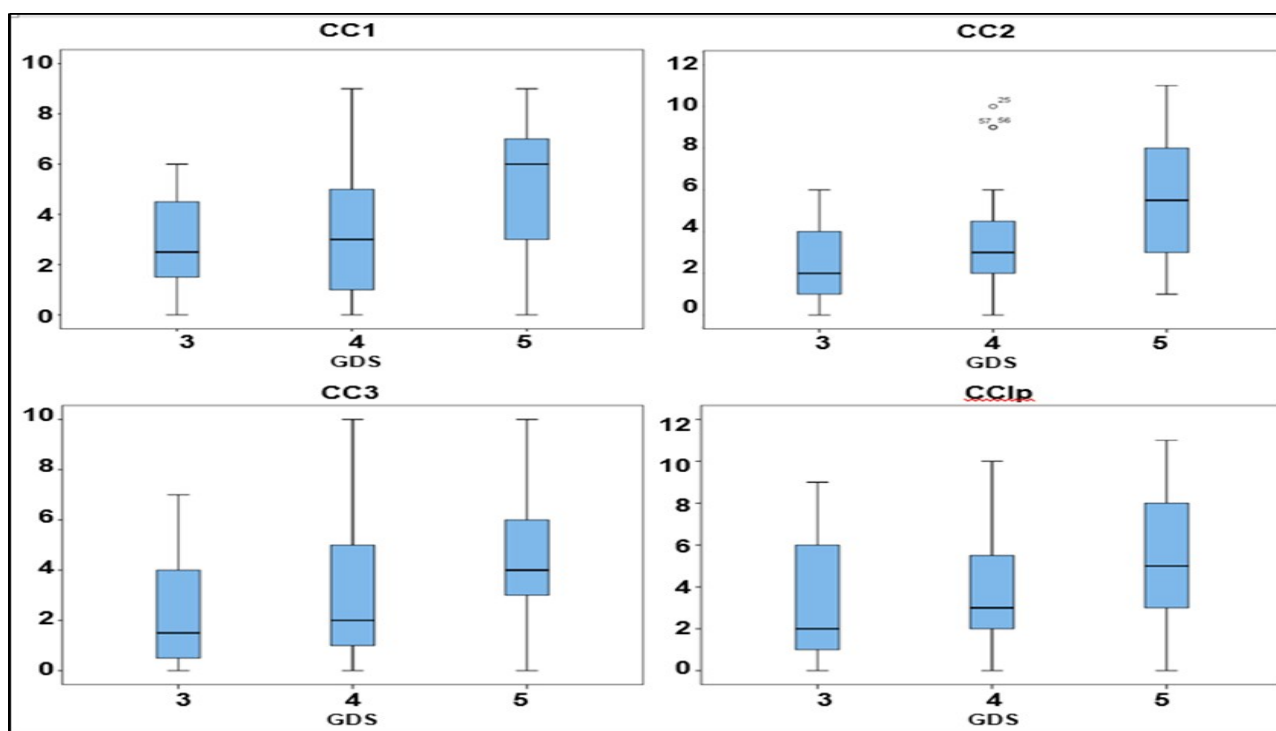


Figura 1: Registros según GDS que agrupan la distribución del total de las intrusiones dadas en los ensayos con clave semántica.

En el análisis de las intrusiones, en total se clasificaron 1216: 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 relación¹⁰), se cuenta con la figura 2 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. Se realizó un análisis adicional de frecuencias de las palabras en el lenguaje, esto teniendo presente la posible influencia de la frecuencia de aparición de las palabras en el lenguaje, en la generación de las intrusiones. Existen bases de datos léxicas creadas para conocer el uso de las palabras en el lenguaje conocidas con el nombre de *corpus léxicos*. Se consultó la base de datos léxica Corpus Español (Davies, 2008), «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».

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. Teniendo en cuenta la entonces el Corpus Español se describen la frecuencia de cada una de las palabras de la lista de aprendizaje de la prueba Grober y Buschke (1988).

¹⁰ Las categorías establecidas por la revisión de la literatura para clasificar las intrusiones se tomaron, como ya se describió, de la propuesta de González Nosti y colaboradores (2008), pero en el proceso de clasificación surgieron otras que se describen a continuación: ecoica (por ejemplo *artista – dentista*) y sin relación (*dentista – geografía*).

Frecuencias léxicas de las palabras

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 & Reyna, 2005). Cuando se relacionan las palabras que más intrusiones presentan en la EA con aquellas que describen una menor frecuencia (véase tabla 2), 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 o *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, 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 estas falsas memorias 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 entre palabras estímulo 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 incluirse en la categoría vegetal, las palabras *dominó* y *judo* son miembros de la categoría deporte, la *palmera* y la *cereza* (nominada, esta última, como cerezo) como parte de la categoría árboles. En suma, en esta prueba en particular es más relevante la hipótesis de cercanía semántica entre las palabras de la lista como generadora de falsas memorias en oposición a la frecuencia léxica.

Con respecto a lo anterior se recuerda lo descrito por Tulving & Thomson (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 palabra¹¹. El hecho que las claves semánticas utilizadas para facilitar la evocación de la palabra estímulo no sean excluyentes resulta ser otra explicación de las mismas como generadoras potenciales de intrusiones.

Aunque ya se comentó la notable mayor cantidad de intrusiones en el recobro con clave (véase figura 1), cuando se discrimina por ensayos, 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, en un caso hipotético, con 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 esta 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

¹¹ 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 (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*; 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 (1973) y corroborados por estudios actuales (Adam et al., 2007; Hannon & Craik, 2001), es 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.

estudios que señalan un menor rendimiento en sujetos con EA versus controles sanos (Hulme, Lee, & Brown, 1993) y pacientes con Demencia Vascular, Demencia por Cuerpos de Lewy y Demencia Frontotemporal (Della Sala, Parra, Fabi, Luzzi, & Abrahams, 2012). Por otro lado, la mayor cantidad de intrusiones observada en los ensayos a largo plazo podría estar relacionada, como describen algunos autores, al evento de diferir el recobro de una lista de palabras en el tiempo (la evocación de información diferida como generadora de una mayor cantidad de intrusiones en los ensayos de evocación a largo plazo) (Brainerd y Reyna, 2005).

Al revisar la cantidad de intrusiones para cada una de las palabras de la prueba resulta llamativo que algunas de ellas presentan una mayor cantidad de intrusiones que otras, y que el patrón se mantiene en los diferentes grados de severidad aunque, para otras palabras, existe mayor cantidad de intrusiones de manera diferencial según la severidad de la EA, lo que pareciera estar relacionado con la progresión de la enfermedad. Esta diferencia entre palabras no está asociada directamente con un efecto de recencia o de primacía, como por ejemplo la palabra *cereza* (palabra se encuentra en la mitad del listado de las palabras, según su orden de evocación) y, como ya se descartó, tampoco parece deberse a una relación uno a uno entre la frecuencia de las palabras en el lenguaje. Una de las explicaciones que surgen alrededor de esto, dejando de lado la particularidad que tiene la prueba aplicada, haciendo referencia a la ausencia del carácter *excluyente* de las claves semánticas utilizadas en la tarea de codificación; 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.

El análisis de la vecindad semántica de las intrusiones con la palabra estímulo arroja otro resultado, este relacionado con las diferencias entre las intrusiones dadas en los ensayos de evocación libre de información versus aquellos generados con una clave semántica. En el estudio fue notable el patrón diferencial observado entre relaciones de las intrusiones en los ensayos libres versus el recobro de la información con la asistencia semántica, siendo las primeras menores en cantidad y en las que priman relaciones jerárquicas de tipo supraordinadas (por ejemplo «pescado» para *róbalo*), paradigmáticas de igual grupo categorial (por ejemplo «bagre» para *róbalo*), e intrusiones sin ningún tipo de asociación semántica con las palabras estímulo (por ejemplo «cuadro» para la palabra *róbalo*). 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 que parecen 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 con las intrusiones en GDS5 como «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 secundario al 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 las áreas cerebrales implicadas en la memoria semántica de los pacientes a medida que avanza la enfermedad, esto es, en tanto los agregados neuropatológicos implican daño en áreas diferentes a las iniciales (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 estas sugerentes de atrofia hipocampal en sujetos con EA, la lejanía semántica de dichas intrusiones con las palabras de la lista de aprendizaje podrían verse como sugerente de la progresión neuropatológica 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 con ausencia de relación semántica para la palabra estímulo pero que llaman la atención, 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 de la prueba y corrección de algunas claves semánticas como por ejemplo usar la frase *juego de fichas* en lugar de *juego de mesa*, y estar atento a dificultades auditivas que puedan generar confusiones de tipo *metal-vegetal* o *artista-dentista* en el sujeto.

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 en la EA. 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 podría ayudar al diagnóstico diferencial entre la EA y demencias con componente frontal como la Demencia Frontotemporal o la variante frontal de la EA.

El presente estudio, si bien presenta bondades al momento de realizar procesos de evaluación en la EA contó con limitaciones, descritas a seguir. En primera instancia, 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, 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 estos 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 citado por Brainerd & Reyna, 2005); así como en otros procesos de demencia como la variante frontal y semántica de la Demencia Frontotemporal.

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 momento 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 del presente en el estudio.

El proceso de análisis cualitativo de las intrusiones permitió conocer un rasgo particular de la versión de la prueba de Grober y Buschke (1988) aplicada a los pacientes del estudio, recordando la ausencia de la característica de las claves semánticas como *mutuamente excluyentes* que, si bien podría verse como un sesgo en la traducción al español, bien puede tomarse como una variante de la prueba que podría darle mayor sensibilidad en la detección temprana de la EA por la mayor dificultad que presentan las categorías semánticas al no ser excluyentes entre sí. Finalmente, ampliando lo que hace referencia al análisis semántico, se recomienda, para estudios posteriores, contar con una muestra mayor de sujetos con EA que puedan ser evaluados con una tarea de aprendizaje verbal controlado con palabras que controlen el posible efecto de estas según la frecuencia léxica en el contexto de estos, lo que permitiría hacer un análisis estadístico robusto que trascienda análisis descriptivos como los realizados en esta investigación, así como controlar variables externas en el aprendizaje de palabras en tanto las pertenecientes en la prueba describen diferentes tasas de frecuencias léxicas, lo que podría afectar su aprendizaje (Wilson et al., 1983).

Referencias

- 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.
- 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.
- Brandt, J., & Rich, J. B. (1995). *Memory disorders in the dementias*.
- 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.
- Ceccaldi, M., Joubert, S., Gour, N., Koric, L., Didic, M., Guériot, C. & Felician, O. (2015). Semantic Memory impairment: a neuropsychological hallmark of Late Onset Alzheimer Disease.(P6. 205). *Neurology*, 84 (14 Supplement), P6-205.
- Davies, M. (2008). Corpus Español, 2014, from <http://www.corpusdelespanol.org/x.asp>
- 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.
- 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]
- 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., 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., Ocepok-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 expérimentale*, 55 (3), 231.
- Hernández, I., Mauleón, A., Rosense-Roca, M., Alegret, M., Vinyes, G., Espinosa, A. & López, O. L. (2014). Identification of misdiagnosed fronto-temporal dementia using APOE genotype and phenotype-genotype correlation analyses. *Current Alzheimer research*, 11(2), 182
- Herrmann, N., & Gauthier, S. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 6. *Management of severe Alzheimer disease*. CMAJ, 179 (12), 1279-1287.
- Helkala, E. L., Laulumaa, V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1989). Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia*, 27(10), 1241-1248.
- 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.
- 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.
- Inzitari, M. (2010). Longitudinal studies on aging: past, present and future. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 45 (2), 103-105.
- 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.
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L. & Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-232
- 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.
- 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.
- Matínez 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.
- 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.
- 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*.
- 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.
- 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.
- 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 and cognition*, 46(1), 244-249
- Sampieri, H. R.; Collado, C & Baptista, P. (2006). *Metodología de la Investigación*, 4ta Edición, Editorial Mc Graw Hill.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69 (19), 1859-1867.
- 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.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- 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., & 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.
- 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.
- World Health Organization. (2012). Dementia: a public health priority. World Health Organization. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_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.