

NEUROPSICOLOGÍA DE LA MEMORIA: APLICACIONES AL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

MARTÍNEZ-CASTILLO E., FERNÁNDEZ A., MAESTÚ F.,
LÓPEZ-IBOR M.I., Y ORTIZ T.
Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Pacientes amnésicos con lesiones focales, estudios lesionales en animales y las recientes aplicaciones en neuroimagen han demostrado la participación de distintos sistemas neuronales en diferentes procesos de la memoria. El estudio de las propiedades de estos sistemas de memoria nos facilita la comprensión de patologías que cursan con alteraciones mnésicas. Así, los déficits de memoria episódica (la memoria autobiográfica de los hechos cotidianos) son uno de los síntomas más tempranos en la enfermedad de Alzheimer y se han puesto en relación con lesiones del sistema temporal medial. La valoración neuropsicológica de la memoria puede proporcionarnos una evidencia clínica temprana de la afectación progresiva de diferentes estructuras cerebrales y sus conexiones que están implicadas en procesos mnésicos específicos.

Palabras clave: Memoria, Alzheimer, neuropsicología

Abstract

Amnesic patients with discrete lesions, lesion studies in animals, and recent functional neuroimaging studies have established that several different neuronal systems underlie different types of memory processes. Studying the properties of these memory systems let us understand some pathologies that courses with memory impairment. Therefore, deficits of episodic memory (autobiographical memory for specific events in the environment) is one of the earliest symptoms in Alzheimer's disease and has been related to damage in the medial temporal lobe system. Neuropsychological examination of memory can provide us an early clinical evidence of progressive damage of different structures of the human brain and their connections that are involved in specific memory processes.

Key words: Memory, Alzheimer, neuropsychology.

Introducción

La demencia tipo Alzheimer (EA) está claramente caracterizada por un deterioro global y progresivo de la memoria, la cognición y la personalidad (Cummings y Benson, 1992). La neuropsicología es una disciplina que intenta esclarecer las relaciones entre la conducta y la función del sistema nervioso. Siendo la demencia definida por aspectos conductuales, la valoración neuropsicológica detallada de los pacientes está claramente indicada (Dastoor y Mohr, 1996).

La evolución de las alteraciones neuropatológicas marcan la progresión de la sintomatología en la EA. Las características corticales constituyen a la aparición del clásico síndrome afaso-apraxo-agnósico. La degeneración límbica es la principal responsable de la pérdida de memoria y de los elementos psiquiátricos (cambios afectivos y elementos psicóticos). Los numerosos y bien conocidos cambios patológicos (ovillos neurofibrilares, placas seniles, pérdida de sinapsis, muerte neuronal, depósito de amiloide) asociados a la EA suelen aparecer inicialmente en el hipocampo y estructuras del lóbulo temporal medial (LTM) y propagarse hacia las áreas asociativas (Terry y cols., 1981; Terry y Katzman, 1983). Por esto, la más temprana y prominente disfunción en el curso de la EA es el deterioro de memoria. Aunque con frecuencia la asociación inicial de la enfermedad con elementos ansiosos y depresivos hace difícil el diagnóstico hasta haber transcurrido unos años desde su comienzo.

La afectación de la memoria en la enfermedad de Alzheimer es muy extensa ya que afecta tanto a la capacidad de registro de nueva información como a la capacidad de evocar o reconocer información plenamente consolidada. El déficit abarca tanto la fijación como la consolidación de material. Coexiste la pérdida de memoria de características similares a la amnesia, causada por la afectación bitemporal y del cerebro basal anterior, y una pérdida de antiguas memorias de tipo semántico, relacionada con la degeneración cortical. Es básico para la identificación de estas alteraciones el conocimiento de los sistemas de memoria y sus substratos neurofuncionales.

Desarrollo

Organización de la memoria humana

Uno de los grandes objetivos de la psicología es el conocimiento y la comprensión de la organización de los sistemas cognitivos, sus procesos, interrelaciones y representaciones. Si bien durante largos años la psicología cognitiva ha trabajado con teorías psicológicas sin acceder a los datos neurobiológicos con facilidad, actualmente las neurociencias y la psicología se complementan y trabajan juntas con el fin de dilucidar la estructura y la organización de la cognición humana.

La memoria humana es un sistema neurocognitivo que permite registrar, codificar, consolidar, relacionar, acceder y recuperar información. No se trata de un sistema unitario; distintos subtipos de memoria existen difiriendo unos de otros en sus formas de operar, el tipo de información que manejan y sus substratos neuroanatómicos. Estos subsistemas interactúan, pero se considera que son relativamente independientes y pueden ser selectivamente afectados en diversas condiciones patológicas.

a) Memoria a Corto Plazo Vs Memoria a Largo Plazo

Una de las ideas más estables a lo largo del desarrollo de los modelos de memoria humana es la diferenciación entre Memoria a Corto Plazo (MCP) (*short-term memory*) y Memoria a Largo Plazo (MLP) (*long-term memory*) (James, 1890; Atkinson y Shiffrin 1968). Que ésta distinción se refleja en la organización de los sistemas cerebrales se demuestra en el hecho de que los pacientes amnésicos mantienen preservada su MCP con una MLP severamente afectada (Baddeley y Warrington, 1970). Así, la MCP es independiente de la MLP e independiente de las estructuras y conexiones dañadas en los pacientes amnésicos.

La disociación experimental entre MCP y MLP en animales permite la investigación de las bases biológicas de la MCP. Lesiones hipocámpicas en ratas elimina el efecto primacia pero no el efecto recencia, tal y como ocurre en pacientes amnésicos (Baddeley y Warrington 1970).

Así mismo, monos con lesiones temporales mediales presentan déficits mnésicos cuando se emplean grandes intervalos de demora y normalidad ante intervalos cortos de demora.

La visión tradicional que distinguía entre MCP y MLP defendía que los sistemas operaban serialmente (Atkinson y Shiffrin 1968). Así, la información inicialmente llega a un procesador de MCP y posteriormente se incorpora a un sistema de MLP más estable. Esta visión varió posteriormente (Shallice y Warrington 1970; Warrington y Shallice 1969) por los estudios realizados en un paciente (K.F.) que tras un accidente sufrió graves lesiones parietales izquierdas. Este paciente presentaba un déficit severo de la memoria verbal a corto plazo (un solo dígito directo) junto a una normal MLP (medida mediante aprendizaje de listas de palabras o pares asociados). Estas observaciones permitieron proponer una disociación entre los dos sistemas (MCP, MLP) y un funcionamiento en paralelo (Shallice y Warrington 1970; Weiskrantz 1990).

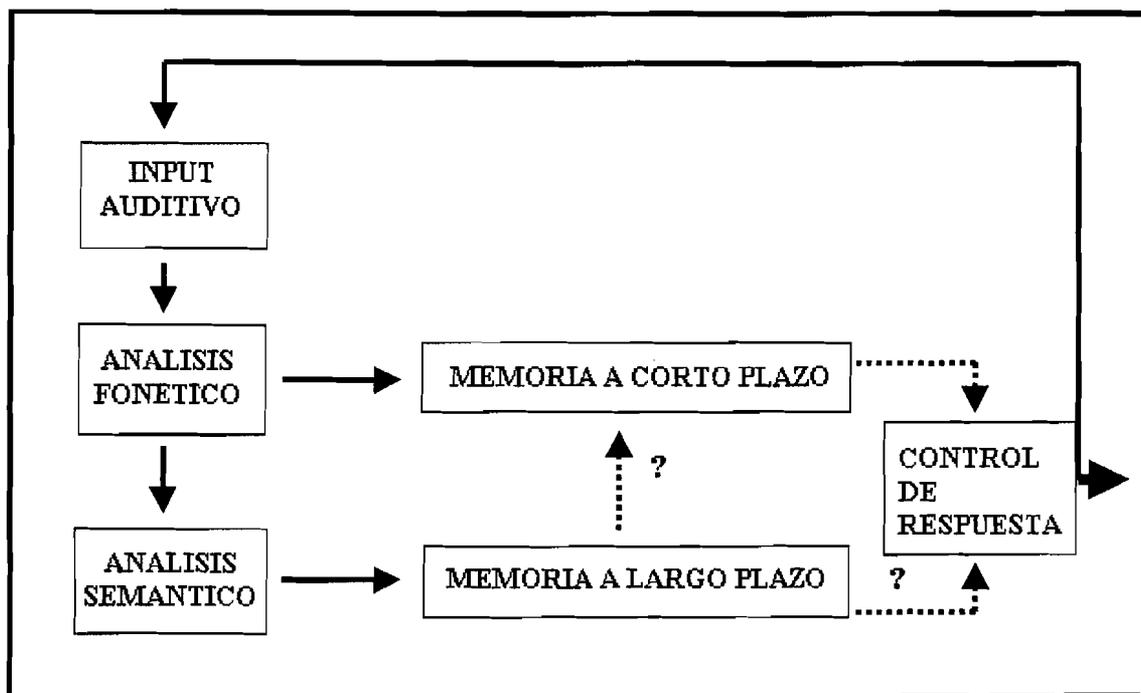


Figura 1.- Esquema propuesto por Shallice y Warrington (1970) para la distribución en paralelo de los almacenes de memoria a corto y largo plazo

Baddeley estudió un paciente (P.V.) que sufrió un ACV que afectaba a la región perisilviana (Baddeley y cols., 1988). El paciente parecía presentar un déficit de MCP similar a K.F. con una memoria auditiva de dos dígitos, pero con un recuerdo libre de palabras intacto. Cuando se le planteó una tarea de MLP con material que requería de un análisis fonológico para su aprendizaje (presentación de pares de palabras en idioma extranjero a fin de dificultar la codificación semántica), la ejecución fue afectada severamente. De acuerdo a los resultados obtenidos en pacientes como K.F y P.V., se puede entender cómo déficits selectivos de componentes de la MCP puede afectar al sistema de MLP.

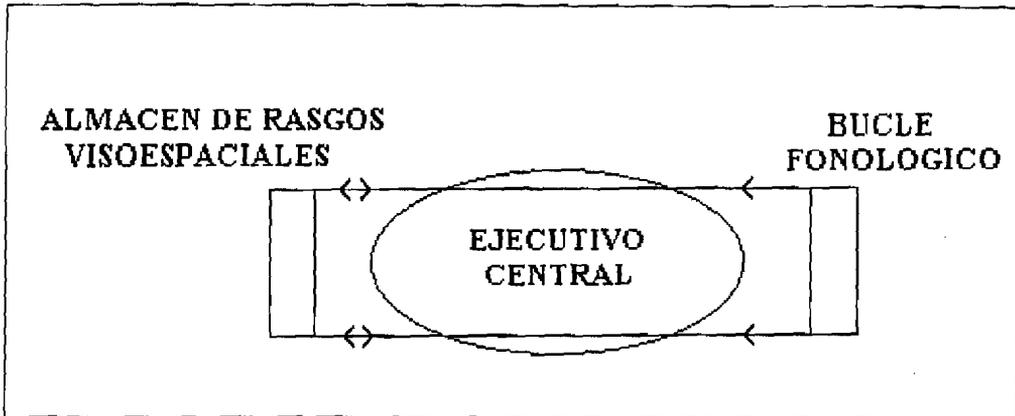


Figura 2.- Modelo de memoria de trabajo (working memory) propuesto por Baddeley y Hith (1974)

La memoria a corto plazo es vista como un conjunto de capacidades separadas en distintos módulos en el que un Sistema Ejecutivo Central y dos bucles dependientes de él, el bucle fonológico-articulatorio y el bucle viso-espacial, interactúan entre sí (Baddeley y Hith, 1974; Baddeley, 1986) (Figura 2.2). Los pacientes KF y PV presentaron alteraciones en la memoria a corto plazo audio-verbal, que es un almacén temporal sólo para información codificada fonológicamente (estos pacientes mostraron severas dificultades en éste tipo de información a largo plazo). Otras evidencias de la existencia de afectación de la memoria a corto plazo audio-verbal con su subsiguiente alteración a largo plazo para esa misma información puede encontrarse en los trabajos de Gathercole y Baddeley (1990) y Papagno y col. (1991).

El módulo viso-espacial de la memoria a corto plazo, descrito por De Renzi y cols. (De Renzi y Nichelli, 1975), también muestra alteraciones serialmente organizadas a corto y largo plazo, específicas a material de tipo viso-espacial. Los pacientes descritos por este autor, mostraban preservada la capacidad de memoria audio-verbal pero dificultades para la retención de información espacial a corto plazo. Todas estas evidencias corroboran el concepto de Baddeley en el que expone que el almacén de la memoria a corto plazo implica un sistema de Memoria de Trabajo en el cual un Sistema Ejecutivo Central interactúa con diversos subsistemas interrelacionados (Baddeley, 1983, 1986).

Recientemente se ha descrito la MLP como un sistema articulado por diversos componentes que a su vez dependen de sistemas cerebrales separados. Esta idea, previamente ya sugerida por importantes autores (Schacter 1987; Squire 1987), ha ido tomando cuerpo a raíz de diversos hallazgos provenientes de la investigación en sujetos normales, amnésicos, y experimentación animal (ver, e.g., Cohen y Squire 1980; Graf y cols. 1984).

b) Memoria Explícita Vs Memoria Implícita

Al igual que ocurre con la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, no es una entidad simple, sino que está compuesta por diferentes componentes los cuales están mediados por diferentes estructuras cerebrales (Squire y cols., 1993). La principal distinción se plantea entre la memoria consciente de hechos y varias formas de memoria inconsciente, incluidos el apren-

dizaje de habilidades, el condicionamiento clásico, el fenómeno de «facilitación» (*priming*), y otras expresiones implícitas de la memoria.

Los estudios con pacientes amnésicos han abundado sobre esta distinción. Estos pacientes fallan generalmente en tareas de recuerdo explícito, manteniendo buena ejecución en tareas de memoria implícita.

El paradigma de memoria a largo plazo, con más evidencias científicas a su favor y comúnmente aceptado, es el de memoria consciente para hechos o eventos, y ciertas formas de aprendizaje en los que las personas no son conscientes de haber aprendido. Estas formas distintas de aprendizaje se conocen como memoria declarativa o explícita para el aprendizaje consciente y no declarativa o implícita para el aprendizaje sin consciencia (Cohen y Squire, 1980; Schacter y col., 1993). La evidencia más clara de ésta disociación es que los pacientes amnésicos no pueden realizar aprendizajes declarativos pero tienen preservado el aprendizaje de ciertas capacidades no declarativas (*priming*, hábitos, aprendizaje procedimental, condicionamiento clásico). Un paciente amnésico puede realizar el mismo puzzle durante varios días seguidos sin acordarse de un día para otro de haberlo realizado el día anterior, sin embargo a pesar de no recordar el hecho en sí, si cronometramos el tiempo que tarda en realizar ese puzzle día tras día comprobaremos que según pasan los días el paciente realiza la tarea más rápidamente, por lo que se infiere que algún tipo de aprendizaje se está produciendo en éste sujeto. Son numerosas las descripciones de pacientes amnésicos que aprenden costura, a construir maquetas, etc. (Teuber y cols., 1986).

De esta forma se sostiene que los aprendizajes declarativos o explícitos dependen de estructuras como el hipocampo, áreas mesiales del lóbulo temporal y el diencefalo (Squire y Zola-Morgan, 1991). Así, la memoria declarativa (memoria explícita) es un constructo cerebral referido a la memoria que es dependiente de la integridad del hipocampo y estructuras anatómicamente asociadas en el lóbulo temporal medial y el diencefalo (Squire y Zola-Morgan 1991).

La memoria no declarativa o implícita es una recopilación heterogénea de habilidades que pueden ser dissociables unas de otras (Butters y cols., 1990) y dependen de estructuras cerebrales distintas a las áreas mediales del lóbulo temporal y el diencefalo. Un ejemplo sería el aprendizaje procedimental que parece tener relación con los ganglios basales (Squire y col., 1993; Saint-Cyr y col., 1988; Junqué y Barroso, 1994).

c) Memoria Episódica Vs Memoria Semántica

La memoria declarativa (o explícita) puede ser a su vez dividida en memoria episódica, referida a acontecimientos autobiográficos que se relacionan con un determinado espacio y contexto temporal y memoria semántica, relacionada con conocimientos generales acerca del mundo desligados del espacio y del tiempo donde fueron aprendidos (Tulving, 1991). El recuerdo del día de mi primera comunión y las cosas que allí ocurrieron es un recuerdo episódico, sin embargo que la capital de Francia es París es un recuerdo de tipo semántico, ya que es una información adquirida repetidamente y que está desligada del espacio y del tiempo en que se aprendió. Así los amnésicos tendrían alterada la memoria episódica pero preservada la semántica (Kinsbourne y Wood, 1975). Aunque esta disociación en los amnésicos no está del todo clara. Estos pacientes fallan en pruebas que requieren la recuperación de eventos públicos pasados que ocurrieron una década previa al accidente (Squire y col., 1989).

Algunos autores, como Squire, opinan que las estructuras cerebrales implicadas en la memoria episódica y semántica son similares (hipocampo y estructuras relacionadas), pero que la memoria episódica adicionalmente depende de estructuras prefrontales. Los pacientes no amnésicos con deterioro del lóbulo frontal muestran el fenómeno llamado *amnesia de origen* (Janowsky y col.,

1989). Este fenómeno se relaciona con la pérdida de información acerca de "dónde y cuándo" un recuerdo fue adquirido (Schacter y col., 1984). Así la amnesia de origen parece reflejar una pérdida de memoria episódica, relacionada con alteraciones del lóbulo frontal, mostrando la desconexión entre hechos y sus contextos (Squire y col., 1993). Así la validación biológica de la distinción entre la memoria episódica y semántica es la mayor contribución de los lóbulos frontales en la memoria episódica.

Squire y Zola Morgan (1991) integran estos modelos en una propuesta de organización de los sistemas de memoria (ver figura 3).

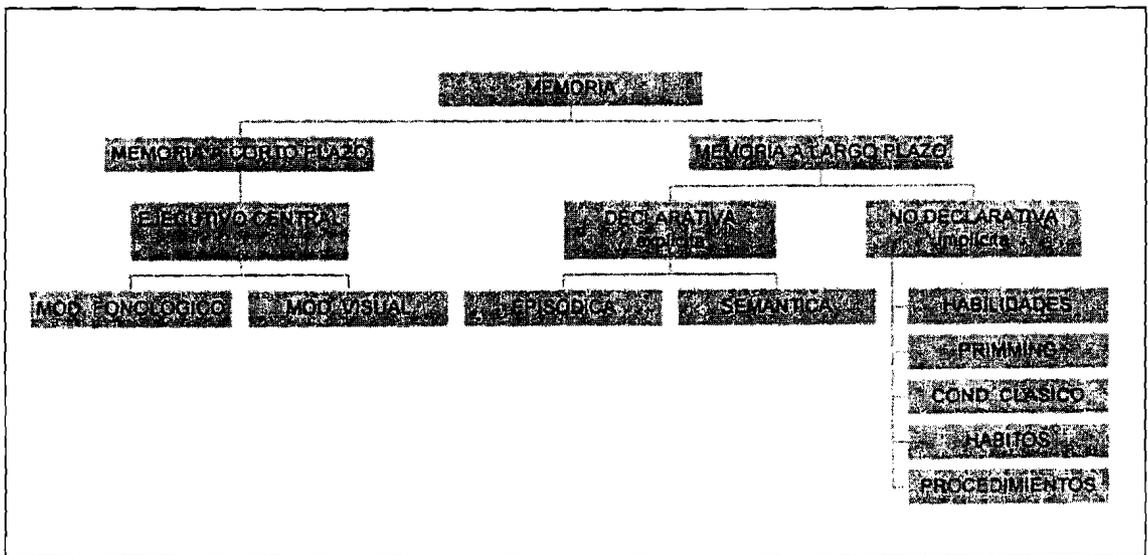


Figura 3.- Modelo de integración de los distintos sistemas de memoria (Squire y Zola-Morgan, 1991)

Alteraciones de la memoria en la enfermedad de Alzheimer

Las alteraciones mnésicas son mayoritariamente las primeras manifestaciones detectadas por familiares y amigos del paciente con EA. Estas alteraciones se manifiestan en aquellas actividades de la vida diaria que requieren del funcionamiento de la memoria episódica (p. ej., tomar la medicación, recordar mensajes recibidos, etc.). Debido a su prevalencia desde los primeros estadios de la enfermedad, las alteraciones de la memoria episódica son un criterio necesario, pero no suficiente, para el diagnóstico clínico de la EA (Welsh y cols., 1991; Welsh y cols., 1992).

La valoración psicométrica de los sujetos con EA indica un déficit progresivo en la capacidad para aprender y retener nueva información verbal y no verbal (i.e. amnesia anterógrada) (Wilson y cols., 1981). Además, la memoria de conceptos, el significado de palabras y de hechos empeora en estos pacientes. La severidad de la afectación mnésica modifica de forma global al ajuste cognitivo del paciente y a varios dominios como el lenguaje, conceptualización y habilidades visoespaciales.

Pese a que los déficits en la memoria episódica son frecuentes en sujetos normales a partir de la quinta década de vida (Graf, 1990), recientes investigaciones han apuntado que los déficits de memoria episódica son un buen marcador de los primeros estadios de la EA y son la más sensible y primera manifestación de la enfermedad (Welsh, 1991; Welsh, 1992).

Los datos indican que en el envejecimiento normal existe un decremento de las capacidades de codificación y recuerdo más que una aceleración del olvido, como sí se muestra en la EA (Kaszniak y cols., 1986). Las alteraciones de memoria en la EA no solo es más severa que en el envejecimiento normal sino que se trata de una afectación más extensa, afectando aspectos que en el envejecimiento permanecen preservados (Butters y cols., 1990; Nebes, 1989).

Las alteraciones de memoria, incluso en los primeros estadios de la EA, se expresan en la clínica o la experimentación en tareas que requieren del aprendizaje y retención de información (verbal o visoespacial) tras varios ensayos (Butters y cols., 1990). La severa amnesia anterógrada se manifiesta inicialmente como un déficit en la consolidación de la información, proceso asociado al funcionamiento del hipocampo y la corteza entorrinal (Hyman y cols., 1984; Tomlison y cols., 1970) y el sistema colinérgico (Drachman y Leavitt, 1974). Esta dificultad para establecer aprendizajes estables, puede estar relacionado con los procesos de elaboración de la información que tienen lugar durante su adquisición. En el envejecimiento normal, la elaboración semántica de la información beneficia su recuerdo, beneficio que no aparece en la EA (Schacter, 1987).

Más evidencias a favor sobre las dificultades que los pacientes con EA muestran en la consolidación de la información provienen de las tareas de aprendizaje verbal. En este tipo de tareas, en las que se presentan listas de palabras, los sujetos con EA tienden a recordar los últimos ítems de las listas («efecto de recencia»), olvidando los ítems iniciales (Delis y cols., 1991). Investigaciones con el *Buschke Selective Reminding Test* (SRT) (Ober y cols 1985, Buschke, 1973) han mostrado como los sujetos con EA recuerdan ítems en la memoria a corto plazo o memoria inmediata y olvidan información almacenada en memoria a largo plazo (Buschke y Fuld, 1974; Masur y cols., 1989). Estos datos apoyan la hipótesis de un déficit en el proceso de consolidación de la información (paso a un sistema almacenado a largo plazo) en los sujetos con EA.

Delis y cols. (1991) compararon la ejecución en el CVLT (*California Verbal Learning Test*) de pacientes con EA, enfermedad de Huntington (H) y síndrome de Korsakoff (SK). Este test evalúa la tasa de aprendizaje, recuerdo inmediato y demorado, habilidades de codificación semántica, reconocimiento, intrusiones, errores perseverativos y criterios de respuesta. Los resultados que Delis y cols. (1991) obtuvieron mostraron similares niveles de recuerdo libre y facilitado en los tres grupos, mientras que sólo el grupo de H se benefició sustancialmente de las pruebas de reconocimiento. Estos datos apoyan la conclusión de que la severa amnesia anterógrada presente en los casos de EA no se debe tanto a problemas en la recuperación de la información como a dificultades de consolidación de la misma (Delis y cols., 1991). Si los sujetos con EA hubieran almacenado la información y sólo tuvieran presentado dificultades en su recuperación, su ejecución en reconocimiento habría sido similar a la de sujetos del grupo H.

Junto a las dificultades de almacenamiento de nueva información los sujetos con EA tienden a perder rápidamente la información aprendida. Esta alta tasa de olvido se manifiesta tanto ante material verbal como no verbal y se presenta de forma similar a como lo hace en la amnesia. Estudios recientes (Welsh y cols., 1991) sugieren que esta característica de los sujetos con EA es central para el diagnóstico temprano de la enfermedad y puede ser medida a través del recuerdo demorado (p. ej., número de palabras recordadas pasados unos minutos) y el porcentaje de recuerdo (p. ej., porcentaje de palabras recordadas al cabo de un tiempo).

Así, los déficits de memoria episódica en la EA reflejan una adquisición deficiente de la información y una pérdida rápida de la misma que se manifiesta en unas elevadas tasas de olvido (Martínez-Castillo, 1998)

Además de la utilidad clínica para detectar la EA en sus primeros estadios, las pruebas de memoria episódica han probado su utilidad en el diagnóstico diferencial de la EA respecto a otras demencias (p. ej., demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Huntington). Butters y cols. (1988), por ejemplo, encontraron grandes diferencias en la tasa de olvido en sujetos con EA, controles ancianos, y pacientes con enfermedad de Huntington utilizando la escala clínica de memoria de Wechsler (*Wechsler Memory Scale-Revised*, WMS-R) (Wechsler, 1987). Los índices de memoria demorada y los porcentajes de recuerdo indicaron que los sujetos con EA olvidaban más rápidamente la información (tanto verbal como visoespacial) más rápidamente que los sujetos con enfermedad de Huntington (H), incluso cuando los grupos se igualaron respecto a severidad de la demencia.

Es importante apuntar que la utilidad de porcentajes de recuerdo en la identificación de la EA en sus estadios iniciales se incrementa por su poca sensibilidad a variables demográficas. Así, Haaland y cols. (1983) indica que los porcentajes de recuerdo, y no el recuerdo libre demorado, de los subtests Memoria Lógica y Reproducción Visual de la Escala Clínica de Memoria de Wechsler (Wechsler, 1945), no están afectados en la población mayor de 65 años por la edad. Similares resultados presentan otros trabajos (Ivnik y cols., 1991) que abundan sobre la gran utilidad de los porcentajes de recuerdo como variable neuropsicológica en el estudio de las demencias.

Otra de las características del déficit de memoria episódica en los sujetos con EA es la aparición de «intrusiones». Se consideran intrusiones a aquellos errores por los cuales información previamente aprendida es evocada cuando el sujeto intenta aprender nuevo material (Kramer y cols., 1988). Por ejemplo, cuando se pide la evocación de una serie de historias presentadas secuencialmente, los sujetos con EA incluyen datos de la primera historia en sus evocaciones del resto de historias (Butters y cols., 1987). De la misma manera, cuando se les pide que reproduzcan una serie de figuras geométricas previamente presentadas, los sujetos con EA incorporan componentes de las figuras iniciales en las siguientes (Jacobs y cols., 1990). Esta tendencia a cometer errores de intrusión parece tener cierta significación neuronal. Fuld y cols. (1982) describió la existencia de una fuerte correlación entre el número de errores de intrusión tomada durante el último año de la vida y el número de placas seniles y la reducción de acetilcolina en sujetos con EA.

Pese a que los errores de intrusión han sido identificados en varias patologías neurológicas (Shindler y cols., 1984), varios investigadores han indicado el especial valor que dichos errores tienen en la detección de la EA en sus primeros estadios (Delis y cols., 1991; Kramer y cols., 1988). Por ejemplo, Fuld y cols (1982) han descrito cómo sujetos con EA producen gran número de intrusiones en pruebas de memoria episódica así como en otras pruebas (WAIS). El 90% de sus sujetos con EA cometían errores de intrusión, mientras que sólo un 35% de los dementes sin EA cometían dichos errores.

Pese a la importancia del fenómeno de la intrusión en el diagnóstico de la EA, son pocos los tests estandarizados que han incorporado medidas cualitativas los errores. Una de las pocas excepciones es el *California Verbal Learning Test* (CVLT), el cual proporciona una guía para la puntuación y datos normativos para la valoración de errores perseverativos e intrusiones. Delis y cols. (1991) describen cómo los sujetos con EA así como los sujetos con síndrome de Korsakoff (SK) producen un significativo mayor número de errores de intrusión que sujetos con Huntington (H). Cuando cuantificaron el número de intrusiones cerca del 70% de las respuestas de los sujetos con EA y SK fueron intrusiones, mientras que sólo el 20% de las respuestas lo eran en el grupo de sujetos con H.

Dado la alta sensibilidad de las pruebas de memoria episódica en la identificación temprana de la EA, recientes investigaciones (Smalley y cols., 1992; Masur y cols., 1990) han explorado la capacidad de estas pruebas para detectar la EA en la fase preclínica (p. ej., previa al diagnóstico formal de demencia sobre la base de los criterios DSM-IV) con resultados esperanzadores.

Características de los Déficits de Memoria Semántica en la Enfermedad de Alzheimer

Mientras que los déficits de memoria episódica han sido ampliamente estudiados en la EA, los déficits semánticos han empezado a ser objeto de estudio posteriormente de forma más exhaustiva.

En el curso de la EA aparecen alteraciones relativas al acceso al conocimiento semántico. Pérdida de conocimiento relativo a hechos históricos, geográficos, aritméticos así como dificultades de acceso léxico (dificultades para encontrar palabras) suelen ser manifestaciones frecuentes en la EA.

Una de las medidas más utilizadas para evaluar los déficits de memoria semántica en sujetos con EA son las pruebas de fluidez. Así, se explora la capacidad del paciente para generar oralmente palabras que son miembros de ciertas categorías fonémicas (p. ej., palabras que empiezan por una letra determinada) o semánticas (p. ej., animales, frutas o hortalizas). Las tareas de fluidez fonética no exigen grandes demandas del sistema de memoria semántica debido a que pueden ser realizadas basándose en ayudas fonémicas que guían la búsqueda de ejemplares de la misma. En contraste, las tareas de fluidez semántica requieren la generación de ejemplares a través de una categoría semántica abstracta. Butters y cols. (1987) utilizando estas tareas de fluidez con pacientes con EA, SK y H, encontraron que pese a estar igualados los datos referidos a la severidad de la demencia en los distintos pacientes, sólo los sujetos con EA presentaban déficits únicamente en tareas de fluidez semántica mientras que los sujetos con H y SK lo hacían en ambas tareas (fluidez fonética y semántica).

Esta afectación selectiva de los sujetos con EA en tareas de fluidez verbal ha sido ampliamente descrita en la literatura. Así, Monsch y cols (1992) comparando la ejecución de sujetos con EA, H y sujetos controles normales (CN) (de edades y niveles culturales similares a los grupos patológicos) encontraron que mientras los sujetos con H presentaban déficits en ambas tareas de fluidez (fonética y semántica), los sujetos con EA presentaron una peor ejecución significativa en las pruebas de fluidez semántica.

Dentro de la pérdida de conocimiento semántico, o de acceso a dicho conocimiento, que estas pruebas de fluidez evidencian en sujetos con EA, diversos trabajos (Martin y Feido, 1983; Troster, 1989) sugieren una afectación gradual y jerárquica de la memoria semántica. Así, Martin y Feido (1983) encuentran que los sujetos con EA tienden a generar pocos ítems específicos (p. ej.: canario) frente a ítems supraordenados (p. ej.: pájaros) en pruebas de fluidez semántica (p. ej.: nombres de animales). Si la representación semántica de los objetos y las categorías mantiene una organización jerárquica en la que los aspectos más generales se encuentran en la cima y las características específicas se encuentran en niveles inferiores, los sujetos con EA muestran una afectación progresiva «de abajo a arriba» («*bottom-up*») de dicha organización propuesta para la memoria semántica (Martin, 1987).

Es preciso indicar que el déficit de memoria semántica en la EA puede afectar a la ejecución de los pacientes en otros tests, no relacionados en principio a la memoria o el lenguaje. Esto ha sido evidenciado recientemente por Rouleau y cols. (1992) que intentando evaluar las habilidades visoconstructivas de sujetos con EA y H mediante el test del reloj encontraron que los primeros presentaban una significativa peor ejecución cuando se les instaba a dibujar un reloj que marcara las 11:10 frente a la copia de dicho reloj. Estos pacientes con EA presentaban errores concep-

tuales en la representación del reloj en esta tarea donde las demandas mnésicas son primordialmente semánticas frente a la tarea de copia.

Como se ha indicado anteriormente, una de las discusiones abiertas dentro de la investigación acerca de la memoria semántica en la EA es la relativa a si los déficits descritos son manifestaciones de una desintegración del conocimiento semántico o por el contrario un problema en los mecanismos de acceso a dicho conocimiento (Cronin-Golomb, 1992; Nebes y cols, 1986). Warrington y Shallice (1979) desarrollan una serie de criterios a fin de diferenciar entre los déficits de almacenamiento semántico y los de acceso semántico. En estos criterios Warrington y Shallice indican que si cierta información o ítem ha desaparecido de la memoria semántica, entonces el paciente debería (a) mantener una incapacidad estable para acceder a dicha información en distintas situaciones y momentos, (b) demostrar una pérdida de conocimiento específico acerca del ítem mientras que se mantiene un conocimiento supraordinal sobre el mismo, y (c) las ayudas semánticas no benefician al acceso a la información o ítem.

Las características generales del déficit de memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer se puede resumir como: (a) Los sujetos con EA presentan un déficit severo en pruebas de fluidez cuando se les pide que generen ejemplares de una determinada categoría semántica, (b) los pacientes con EA presentan un déficit en pruebas de denominación en las cuales aparecen errores de tipo semántico, (c) demuestran un déficit en la evocación de ítems en base a características subordinales frente a atributos supraordinales, (d) existe una correspondencia en la pérdida de información en los sujetos con EA entre diferentes formas de entrada y salida de información, (e) existe una alteración de la organización de la memoria semántica en la EA que se refleja por la alteración en los mapas cognitivos que reflejan las relaciones semánticas que permiten la categorización (Chan y cols., 1993).

Memoria Implícita en la Enfermedad de Alzheimer: el Efecto Priming

Como hemos descrito anteriormente, los pacientes con EA muestran severas alteraciones de la memoria explícita, tanto de la episódica como de la semántica; sin embargo poco se conoce acerca de las alteraciones de memoria implícita en esta enfermedad. La memoria implícita se expresa cuando la ejecución de una tarea se ve facilitada en ausencia de recuerdo consciente de experiencias previas, y estaría relacionada con la ejecución de habilidades, el condicionamiento clásico, el aprendizaje no asociativo y el llamado efecto *priming*.

Se han llevado a cabo algunos estudios acerca del aprendizaje de habilidades motoras en la EA comparando sus resultados con otras patologías (Heindel y cols., 1989; Eslinger y cols., 1986) y los resultados indican que en la EA no se altera esta capacidad. Tal vez sea el efecto *priming* el más estudiado en relación con la enfermedad de Alzheimer por el interés de los resultados.

El *priming* es definido como el efecto de facilitación o mejora en la ejecución de una tarea. Shimamura y cols (1987) utilizando el paradigma de completar raíces de palabras encontró que los sujetos con EA no presentaban efecto de *priming* léxico. Resultados posteriormente confirmados por otros autores (Salmon y cols., 1988). Fennema y cols (1994) encontraron que los pacientes con EA mostraban un efecto de *priming* semántico similar al que se observó en sujetos sanos. Consideraron que los sujetos con EA muestran una memoria semántica normal cuando se evalúa a través de técnicas que sólo precisan un procesamiento automático de la información. Para estos autores las alteraciones que se han encontrado en sujetos con EA en tareas de *priming* semántico son debidas a una dificultad de acceso al significado de las palabras. Esta postura está en la línea de otros autores (Chertkow y Bub, 1990; Huff y cols., 1986; Weintgartner y cols., 1983).

Keane y cols (1991) estudiaron si los pacientes con EA muestran un efecto *priming* normal con estímulos nuevos utilizando palabras incompletas. Estos autores encontraron que los pacientes con EA, a pesar de que muestran una ejecución incorrecta en tareas de reconocimiento explícito, muestran un efecto *priming* normal en una tarea de identificación de palabras incompletas. Estos autores sugieren que los pacientes con EA conservan la capacidad de ejecutar tareas en la que el efecto *priming* se expresa a partir de un procesamiento perceptivo. Estos autores encontraron una disociación entre *priming* perceptivo y *priming* léxico dentro de sus pacientes con EA. Sus resultados sugieren una disociación de origen neurológico entre los dos componentes del *priming* verbal: un componente perceptivo (intacto en la EA) y un componente conceptual (deteriorado en la EA). Este componente perceptivo parece mantenerse intacto durante los primeros estadios de la enfermedad de Alzheimer (Heindel y cols., 1989; Eslinger y cols., 1986; Keane y cols., 1991).

Referencias

- Atkinson RC., y Shiffrin RM. (1968). Human memory: A proposed system and its control process. En Spence KW y Spence JT (eds). *The Psychology of the learning and motivation: advances in research and theory. vol 2*: 90-195. New York. Academic Press.
- Baddeley AD. y Warrington E. (1970). Amnesia and the distinction between long and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour. 9*: 176-189.
- Baddeley AD. y Hitch G. (1974). Working Memory. En Bowr GH (ed). *The psychology of learning and motivation. Vol 8*: 47-89. Hillsdale. Earbaum.
- Baddeley AD. (1983). *Working memory*. Philosophical Transactions of the royal society (London). B302 : 311-324.
- Baddeley AD. (1986). *Working Memory*. Oxford Psychology series nº 11. Oxford UK. Clarendon Press.
- Baddeley AD., Papagno C., Vallar G. (1988). When long-term learning depends on short-term storage. *Journal of Memory and Language. 27*: 586-595.
- Beatty WW., Salmon DP., Butters N., Heindel WC., Granholm EL. (1988). Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. *Neurobiology of Aging 9*: 181-186.
- Buschke H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and behavior. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour. 12*: 543-550.
- Buschke H. y Fuld PA. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology. 24*: 1019-1025.
- Butters N., Granholm E., Salmon D., Grant I., Wolfe J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 9*: 479-497.
- Butters N., Salmon DP., Cullum CM., Cairn P., Troster Al., Jacobs D., Moss, MB., Cermak, LS. (1988). Differentiation of amnesic and demented patients with the Weschler Memory Scale Revised. *Clinical Neuropsychology. 2*: 133-144.
- Butters N., Heindel WC., Salmon DP. (1990). Dissociation of implicit memory in dementia : neurological implications. *Bulletin of Psychonomic Society. 28*: 359-366
- Chan AS., Butters N., Paulsen JS., Salmon, DP., Swenson MR., Maloney LT. (1993). An assesment of the semantic network in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience. 5*: 254-261.
- Chertkow H. y Bub D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. *Brain. 113*: 397-417.
- Cohen NJ. y Squire LR. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia : Dissociation of Knowing how and knowing that. *Science 210*: 207-210.
- Croning-Golomb A., Keane MM., Kokodic A., Corkin S., Growdon JH. (1992). Category Knowledge in Alzheimer's disease: normal organization and a general retrieval deficit. *Psychology of Aging. 7*: 359-366.
- Cummings JL. y Benson DF. (1992). *Dementia: A clinical approach. 2nd ed*. Boston: Butterworth-Heinemann.
- Dastoor D. y Mohr E. (1996). Neuropsychological assesment. En: Gauthier S, ed. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. Martín Dunitz: London, pp. 71-81.
- Delis DC, Massman PJ, Butters N, Salmon DP, Kramer JH, Cermak L. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment. 3*: 19-26.
- De Renzi E. y Nichelli P. (1975). Verbal and non-verbal short-term memory impairments following hemispheric damage. *Córtex. 11*: 341-354.
- Drachman DA. y Leavitt J. (1974). Human memory and the cholinergic system. *Archives of Neurology. 30*: 113-121.
- Eslinger PJ. y Damasio AR. (1986). Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *Journal of Neuroscience, 6*: 3006-3009.

- Fennema N, Butters N, Heindel WC, Salmon DP. (1994). Semantic homophone priming in patients with dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychology*, 8: 579-585.
- Fuld P., Katzman R., Davies P., Terry RD. (1982). Intrusions as a sign of Alzheimer dementia: chemical and pathological verification. *Annals of Neurology*, 11: 155-159.
- Gathercole SE. y Baddeley AM. (1990). The role of phonological memory in vocabulary acquisition : a study of young children learning new names. *British Journal of Psychology*, 81: 439-454.
- Graf P., Squire LR., Mandler G. (1984). The information that amnesic do not forget. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 10: 386-396.
- Graf P. (1990). Life-span changes in implicit and explicit memory. *Bulletin of Psychonomic Society*, 28: 353-358.
- Haaland KY., Linn RT., Hunt WC., Goodwin JS. (1983). A normative study of Russell's variant of the Wechsler Memory Scale in a healthy elderly population. *Journal of Clinical Consulting Psychology*, 51: 878-881.
- Heindel W., Salmon D., Shults C., Walicke P., Butters N. (1987). Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia. *Behavioural Neuroscience*, 101: 347-351.
- Huff FJ., Corkin S., Growdon JH. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 28: 235-249.
- Hyman BT., Van Hoesen GW., Damasio AR., Barnes CL. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225: 1168-1170.
- Ivnik RJ., Smith GE., Tangalos EG. (1991). Wechsler Memory Scale: IQ-dependent norms for persons 65 to 97 years. *Psychological Assessment*, 3: 156-161.
- Jacobs D., Salmon DP., Troster Al. , Butters N. (1990). Intrusion errors in the figural memory of patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 5: 49-57.
- James W. (1890). *The principles of psychology*. vol 2. New York: Holt.
- Junqué C. y Barroso J. (1992). *Neuropsicología*. Madrid. Síntesis.
- Kaszniak AW., Poon LW., Riege W. (1986). Assessing memory deficits: an information processing approach. In: Poon LW. Y cols., eds. *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. 168-188. Washington, DC: American Psychological Association.
- Keane MM., Gabrieli JDE., Fennema AC., Growdon JH. (1991). Evidence for a dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behavioural Neuroscience* 105: 236-242.
- Kramer JH., Levin BE., Brandt J., Delis DC. (1988). Differentiation of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients on the basis of verbal learning characteristics. *Neuropsychology*, 3: 111-120.
- Martínez-Castillo, E. (1998). *Estudio neurofuncional de la enfermedad de Alzheimer*. Tesis Doctoral. UCM. Madrid.
- Martin A. y Fedio P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown in semantic knowledge. *Brain and Language*, 19: 124-141.
- Martin A. (1987). Representation of semantic and spatial knowledge in Alzheimer's patients: implications for models of preserved learning in amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9: 191-124.
- Massur DM., Fuld PA., Blau AD., Thal LJ., Levin HS., Aronson MK. (1989). Distinguishing normal and demented elderly with thwe selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11: 615-630.
- Massur DM., Fuld PA., Blau AD., Crystal H., Aronson MK. (1990). Predicting development of dementia in the elderly with the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12: 529-538.
- Monsch AU., Bondi MW., Butters N., Salmon D., Katzman R., Thal, LJ. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer's type. *Archives of Neurology*, 49: 1253-1258.
- Nebes RD., Boller F., Holland A. (1986). Use of semantic context by patients with Alzheimer's disease. *Psychological Aging*, 1: 261-269.
- Nebes RD. y Marsden DJ. (1989). Different patterns of cognitive slowing produced by Alzheimer's disease and normal aging. *Psychology and Aging*, 3: 102-104.
- Ober BA., Koss E., Friedland RP., Delis DC. (1985). Processes of verbal memory failure in Alzheimer-type dementia. *Brain and Cognition*, 4: 90-103.
- Rouleau I., Salmon DP., Butters N., Kennedy C., Mc Guire K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Brain and Cognition*, 18: 70-87.
- Schacter DL. (1987). Implicit memory: history and current status. *Journal of Experimental Psychology (Learning, Memory and Cognition)* 13: 501-517.
- Schacter DL., Chiu C., Ochsner K. (1993). Implicit memory: a selective review. *Annual Review of Neuroscience*, 16: 159-182.
- Shallice T. y Warrington E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22: 261-273.
- Shimamura A., Salmon D., Squire L., Butters N. (1987). Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia. *Behavioural Neuroscience*, 101: 347-351.
- Sindler AG., Caplan LR., Heir DB. (1984). Intrusions and perseverations. *Brain and Language*, 23: 148-158.
- Smalley SL., Wolkenstein BH., La Rue A. (1992). Commingling analysis of memory performance in offspring of Alzheimer patients. *Genetic Epidemiology*, 9: 333-345.
- Squire LR. (1987). *Memory and brain*. New York. Oxford University Press.
- Squire LR., Cohen NJ., Nadel L. (1984). The medial temporal region and memory consolidation : A new hypothesis. En Weingartner H y Parker ES (eds). *Memory consolidation*. Hillsdale. LEA.

- Squire LR., Haist F., Shimamura AP. (1989). The neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *Journal of Neuroscience*, 9: 828-839.
- Squire LR. y Zola-Morgan S. (1991). The temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380-1386.
- Squire LR., Knowlton B., Musen G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology* 44: 453-495.
- Terry RD., Peck A., DeTeresa R., Schechter R, Horoupian DS. (1981). Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer's type. *Annals of Neurology*, 10: 184-192.
- Terry RD. y Katzman P. (1983). Some morphologic and biochemical aspects of Alzheimer's disease. En D. Samuel (Ed), *Aging of the Brain*. New York: Raven Press.
- Tomlison BE., Glesed G., Roth M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of Neuroscience*, 11: 205-242.
- Troster AI., Salmon DP., McCullough D., Butters N. (1989). A comparison of the category fluency deficits associated with Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Language*, 37: 500-513.
- Tulving E. (1991). Concepts in human memory. En Squire LR, Weinberger NM, Lynch JL y Mcgaugh JL (eds). En: *Memory: organization and locus of change*. New York. Oxford University Press. 3-32.
- Warrington EK., Shallice, T. (1969). The selective impairment of auditory-verbal short-term memory. *Brain*, 92 : 885-896.
- Warrington EK. y Shallice T. (1979). Semantic access dyslexia. *Brain.*, 3: 43-63.
- Wechsler D. (1945). *Manual for the Wechsler adult intelligence scale*. New York. Psychological Corporation. Adaptación española 1996. Madrid. TEA ediciones.
- Weingartner H., Grafman J., Bourtelle W., Kaye W., Martin P. (1983). Forms of memory failure. *Science*, 221: 380-382.
- Weiskrantz L. (1990). Fragments of memory. *Neuropsychologia*. 35 (7): 1051-7.
- Welsh K., Butters N., Hughes J., Mohs R., Heyman A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48: 278-281.
- Welsh K., Butters N., Hughes J., Mohs R., Heyman A. (1992). Detection and staging of dementia in alzheimer's disease: use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Archives of Neurology*, 49: 448-452.
- Wilson RS., Bacon LD., Fox JH., Kaszniak AW. (1981). Primary and secondary memory in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 5: 337-344.