Capítulo 9

# Impacto neurocognitivo de las patologías psiquiátricas más frecuentes en adultos.

*Alvaro Antonio Jerez Magaña, MDMSc* [1, 2]
*Alvaro Antonio Jerez Pietropaolo,* [3, 4]
*Juan José Jerez Díaz, MD.* [3, 5]

1. Jefe del Departamento de Docencia e Investigación (HUMANA Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional).
2. Hygea Neurociencias. Centro de Investigación y Tratamiento de Enfermedades Neuropsiquiátricas y Neurodegenerativas.
3. Fellowship Departamento de Docencia e Investigación (HUMANA)
4. Estudiante de Psicología de la Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Guatemala.
5. Residente de segundo año de Psiquiatría del Hospital Nacional de Salud Mental, Convenio de Programa de postgrado USAC/HNSM.

✉ **ajerezm@gmail.com**

**Abreviaturas:**

9-THC: 9-Tetrahidrocannabinoides.
α-TNF: Alfa-factor de necrosis tumoral.
βA: Beta amiloide.
Aβ42: Amiloide β-42.
AChE: Acetilcolinesterasa.
ACM: Arteria cerebral media.
BChE: Butirilcolinesterasa.
BMI: Índice de masa corporal.
CPNE: Crisis psicogénicas no epilépticas.
DTI: Imágenes de tensor de difusión.
ECC: Entrenamiento cognitivo computarizado.
EEG: Electroencefalograma.
ERO: Especies reactivas de oxígeno.
FDG-PET: Captación de 18-fluoro-2-desoxiglucosa en tomografía de emisión de positrones.
GABA-B: ácido gamma-amino butírico B.
LCR; Líquido cefalorraquídeo.
NMDA: N-metil-D-aspartato.
P-Tau: Proteína Tau fosforilada.
PET: Tomografía por emisión de positrones.
RNM: Resonancia Nuclear Magnética.
SPECT: Tomografía por emisión de fotón único.
τ: Proteína Tau.
TC: Tomografía coomputarizada
T-Tau: Proteína Tau total.

## *Generalidades*

El término "cognición" [(a)] implica una serie de funciones frontales e hipocampales que involucran un elevado nivel de procesamiento de información específica que incluye atención, pensamiento, memoria, percepción, destreza motora y lenguaje.

[a] Termino derivado del latín *"cognoscere"*.

Estas funciones superiores del cerebro se han dividido en dominios, los cuales rigen el desempeño y funcionalidad del individuo; sin embargo, en los sujetos que se encuentran afectados con distintos padecimientos psiquiátricos y neuropsiquiátricos, tales dominios pueden encontrarse comprometidos en diverso grado. El compromiso de alguno o varios de estos dominios puede complicar la evolución de los padecimientos señalados, no solo desde el punto de vista de las dificultades generadas para lograr un adecuado abordaje terapéutico, sino además ensombreciendo el curso evolutivo y el pronóstico de estas enfermedades y, en consecuencia, la calidad de vida del paciente.

La disfunción cognitiva es un verdadero problema de salud pública, se ha estimado que, a la fecha, sólo en los Estados Unidos del Norte Centro de América hay 5.4 millones de personas mayores de 71 años de edad, cursando con déficits cognitivos sin demencia [1]. Para poner las cosas más dramáticas, se ha calculado que para el año 2030 habrá en el mundo 65.7 millones de personas viviendo con demencia [2, 3] cantidad que para el 2050 se estima que ascenderá a un poco más de 100 millones de personas [4].

Nuestras poblaciones se van haciendo cada vez más viejas, y junto con nuestro envejecimiento vienen una serie de situaciones que, como producto de nuestros estilos de vida, pueden llegar a desencadenar diversos grados de compromiso cognitivo. Además, es frecuente que, con el correr del tiempo, empiecen a aparecer enfermedades que directa o indirectamente, comprometen el desempeño cognoscitivo de las personas. En este contexto, Hispanoamérica resulta ser una de las regiones más vulnerables (por las deficiencias nutricionales y educativas, los retrasos burocráticos que impiden el acceso a tecnologías de punta y otras carencias de todo tipo) en comparación con Europa y Norte América anglo y francoparlante.

Existen quejas funcionales que son propias de la edad, sin embargo, los déficits a los que haremos referencia en este capítulo no son los debidos al proceso de senescencia, sino aquellos que acompañan a situaciones tan prevalentes como la enfermedad de Alzheimer, los trastornos del espectro ansioso, los trastornos del espectro psicótico y otras condiciones psiquiátricas que suelen presentarse en sujetos de todos los grupos de edad.

El funcionamiento cognitivo depende para su integridad y pleno desempeño de una variedad muy amplia de factores; entre los cuales, la genética juega uno de los roles más importantes, sin embargo, existen además una gran cantidad de factores epigenéticos y de otra índole que también desempeñan un papel de mucha relevancia [5, 6].

Independientemente de la predisposición genética, muchos de estos déficits se han relacionado con diversos factores los cuales se destacan en la tabla 1.

Tabla 1.: Factores relacionados con déficits cognitivos.

- Calidad de sueño.
- Factores laborales y psicosociales.
- Ingesta de grasas saturadas y grasas trans (comida chatarra).
- Deficiencias vitamínicas (vitamina B12, D y E) [7-13].
- Presencia de diabetes [14].
- Dietas diabetogénicas hipercalóricas [15-18].
- Estrés oxidativo y estado pre-inflamatorio.
- Función de los receptores GABA-B [19], 5HT6 [20] y metabotrópicos del glutamato [21].
- Uso de tabaco, alcohol o drogas.
- Factores iatrogénicos.
- Obesidad [22, 23].
- y otros…

Uno de los factores que está adquiriendo importancia creciente en los últimos años es el rol de la persistencia de un estado inflamatorio a nivel cerebral [8], incluso el incremento en los niveles circulantes de citoquinas pro-inflamatorias se ha relacionado con disfunción cognitiva [9 - 11].

En el momento de evaluar la función cognoscitiva en pacientes con enfermedades psiquiátricas, debemos enfrentarnos a una serie de variables que, más allá de las restricciones cognitivas impuestas por la misma enfermedad, de una u otra forma afectan el desempeño a este nivel (algunas de estas variables se describen en la tabla 2).

Tabla 2.: Variables del desempeño cognitivo en pacientes con patologías psiquiátricas.

Al evaluar el desempeño neurocognitivo en personas con enfermedades psiquiátricas deberá considerar siempre, el impacto que sobre el desempeño cognitivo tienen:

- las enfermedades de forma aislada,
- la combinación de enfermedades,
- la carga sintomática,
- los medicamentos de forma individual,
- la combinación de medicamentos,
- la nutrición,
- el paso del tiempo

Estos efectos negativos sobre el desempeño cognitivo se expresan en el individuo como [23]:

- Dificultad para poner atención.
- Disminución de la velocidad de procesamiento de la información.
- Incapacidad para recuperar y recordar información.
- Disminución de la velocidad de respuesta.
- Dificultad en el pensamiento crítico, planificación, organización y solución de problemas.
- Dificultad para iniciar el lenguaje.
- etc…

La evaluación clínica del estado mental del paciente nunca estará completa si no incluye una adecuada evaluación del estado cognitivo de este, lo que debe incluir como mínimo la evaluación adecuada de algunos procesos básicos como memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, funcionamiento visual, funcionamiento espacial y funcionamiento perceptual, entre otros. El recurrir a dibujos puede resultar de mucha ayuda. La obtención de una adecuada historia cognitiva no puede obviarse en este proceso, de igual manera es relevante la información referente al funcionamiento social y conductual. La evaluación neurológica completa es indispensable para que este proceso se complete, en este sentido es de utilidad iniciar con una historia del estado mental muy exahustiva que permita ordenar todas nuestras apreciaciones en el contexto adecuado.

Ante la dificultad de disponer de moléculas eficaces para revertir las demencias, una de las líneas de investigación más activa en la actualidad, es la búsqueda de marcadores biológicos que permitan detectar el declinamiento cognitivo a un nivel pre-clínico.

En tal sentido, existe una amplia variedad de métodos de apoyo a la evaluación clínica que pueden resultar de utilidad para medir el funcionamiento cognitivo y su deterioro (tanto el causado por el proceso de envejecimiento como el debido a situaciones patológicas):

En primer lugar vale mencionar las baterías neurocognitivas, estas son herramientas útiles y no invasivas que pueden ser aplicadas en todo tipo de sujeto y situación, entre estas destacan los siguientes baterías y test (aquí solo señalamos algunos de los más relevantes pues este tema ya fue abordado ampliamente en otro capítulo):

Tabla 3.: Tests y baterías neurocognitivas y aspectos que evalúan, las cuales pueden resultar de utilidad en la evaluación de las disfunciones cognitivas.

| TEST O BATERIA | ASPECTOS QUE EVALÚA: |
|---|---|
| Fluidez de categorías (Animales). | Lenguaje. |
| DSST (Prueba digital de substitución de símbolos). | Velocidad de procesamiento. |
| DWRT (Prueba de recuerdo de palabras retrasadas). | Memoria Verbal |
| GDS-SF (Escala de depresión geriátrica – Versión corta). | Estado afectivo. |
| HVOT (Prueba de organización visual de Hooper). | Visuo-percepción. |

| | |
|---|---|
| MAI-IADL (Inventario de evaluación múltiple instrumental de actividades de la vida diaria). | Capacidad funcional. |
| MCBB (Batería cognitiva consenso de matríces) | Velocidad de procesamiento, atención/vigilia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento, herramientas de solución de problemas, cognición social. |
| MMQ (Cuestionario multifactorial de memoria). | Memoria. |
| MMSE (Mini examen del estado mental). | Desempeño cognitivo global. |
| NEUROPSI (Batería neuropsicológica de Ostrosky-Solíz, Gómez-Matute, Roselli, Ardilla, Pineda). | Atención, orientación, concentración, funciones ejecutivas, memorias de trabajo, verbal y visual. |
| RAVLT - LEARNING (Prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey - aprendizaje). | Aprendizaje verbal. |
| RAVLT - RECOGNITION (Prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey - Retención). | Retención verbal. |
| RAVLT - RETRIEVAL (Prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey - Recuerdo). | Memoria verbal. |
| TMT-A (Test de realización de prueba – Parte A). | Atención. |
| TMT–B (Test de realización de prueba – Parte B). | Funciones ejecutivas. |
| TYM-MCI (Pon a prueba tu memoria para deterioro cognitivo leve). | Memoria visual, Memoria verbal. |
| WFT (Prueba de fluidez de palabras). | Fluencia verbal. |
| WMS-III BDS (Escala de memoria de Weschler III – Espaciado digital regresivo). | Funciones ejecutivas. |
| WMS-III FDS (Escala de memoria de Weschler III – Espaciado digital progresivo). | Atención. |

Otras opciones disponibles para la evaluación se incluyen en la tabla 4:

Tabla 4.: Opciones de utilidad en la evaluación de las disfunciones cognitivas.

| | |
|---|---|
| Concentración en LCR de Aβ42. | Puede resultar útil en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer [24], aunque por requerir de PL para la obtención de la muestra, resulta invasivo |

| | |
|---|---|
| Concentración de Neurogranina en LCR. | La neurogranina es una proteína sináptica que se eleva en la disfunción sináptica propia de procesos neurodegenerativos relacionados a la edad [25, 26]. Además de que no es un método de utilidad para diferenciar entre el deterioro cognitivo del envejecimiento del de la enfermedad de Alzheimer, y por requerir de PL resulta ser un método invasivo. |
| Proteína T (τ – tau) en LCR. | Incluye T-Tau y P-Tau, puede resultar útil en el diagnóstico temprano de enfermedad de Alzheimer |
| EEG. | La identificación de enlentecimiento del registro electroencefalográfico propio de enfermedades neurodegenerativas puede ser de utilidad, así como para descartar la presencia de un estado epiléptico de una epilepsia parcial, o para identificar algunas demencias rápidamente progresivas. |
| RNM. | La resonancia magnética es una de las herramientas más útiles para descartar anomalías estructurales, problemas cerebrovasculares, condiciones neuroinflamatorias, etc. |
| PET. | Es un estudio útil en demencias progresivas, enfermedad de Alzheimer con síntomas atípicos, etc. |
| FDG-PET. | Puede ayudar a identificar demencias con cuerpos de Lewy, demencias fronto-temporales y enfermedad de Alzheimer. En una revisión sistemática reciente demostró la capacidad de identificar los procesos neurodegenerativos característicos de la enfermedad de Alzheimer en diferentes estadios con alta sensibilidad y especificidad comparados con otros procesos neurodegenerativos y con los cambios que se producen durante el proceso normal de envejecimiento [27]. |
| Además, también pueden resultar de utilidad los estudios volumétricos con neuroimágenes, y otros procedimientos más novedosos. | |

Recientemente un grupo de conocidos investigadores costarricences se propuso establecer datos normativos del puntaje de MMSE por edad y nivel educativo en sujetos mayores de 60 años cognitivamente sanos del Valle Central de Costa Rica; con tal propósito incluyeron 649 sujetos entre 60 y 108 años de edad con una puntuación de "0" en la Escala de Clasificación de Demencia (CDR) y lograron crear una tabla con datos normativos; la prueba puede ser de gran utilidad en la clínica para valorar la capacidad cognitiva de la persona, guiar la intervención y dar recomendaciones [28].

Una de las mayores limitantes para el diagnóstico de la demencia, es precisamente que no existe "una demencia", hay muchas demencias (ver tabla 5) con una amplia variedad de diferentes etiologías y cursos evolutivos; y los límites

entre uno y otro tipo de demencia a menudo no están bien definidos o resultan confusos.

El abordaje temprano y apropiado de la declinación cognitiva es esencial para asegurar un buen pronóstico a la persona afectada, desafortunadamente, aún hoy en día, la mayoría de intervenciones se dan hasta cuando el paciente comienza a manifestar síntomas demenciales, lo cual constituye un serio problema para el paciente y su familia.

A la fecha, aunque se han hecho grandes avances, aún no es fácil la identificación temprana de la demencia, todavía no se ha desarrollado una herramienta específica que permita tanto el diagnóstico oportuno como la diferenciación entre los diferentes tipos de demencia; las escalas disponibles resultan prácticas para evaluar la severidad sintomática, pero la evaluación clínica no debe limitarse al uso de las mismas; y las pruebas más sofisticadas incrementan los costos del diagnóstico, lo cual, en países del tercer mundo, es una limitante para la mayoría de pacientes.

Tabla 5.: Tipos de demencia (en órden alfabético):

- Demencia de Korsakoff.
- Demencia de la atrofia cortical posterior.
- Demencia de la enfermedad de Alzheimer.
- Demencia de la enfermedad de Huntington.
- Demencia de la enfermedad de Parkinson.
- Demencia de la hidrocefalia a presión normal.
- Demencia del síndrome de Down.
- Demencia vascular.
- Demencias con cuerpos de Lewy.
- Demencias de las encefalopatías auto-inmunes.
- Demencias frontotemporales.
- Demencias mixtas.
- Demencias por lesiones traumáticas.
- Demencias rápidamente progresivas.
- Deterioro cognitivo leve.

Nuestros sistemas de salud están más orientados a la ejecución de políticas destinadas al control epidemiológico de otras entidades nosológicas con mayor impacto mediático (planificación familiar, salud materna, desnutrición infantil, vacunación, etc…), pero se carece de programas apropiados y bién dirigidos para la prevención o para el diagnóstico temprano del declinamiento cognitivo, lo cual resulta accesible solo para un número limitado de personas con poder adquisitivo para costearse estudios y tratamientos adecuados en un entorno de servicios médicos privados.

Con estas últimas reflexiones como telón de fondo abordaremos las patologías psiquiátricas que más frecuentemente se asocian a disfunción cognitiva.

## ***Enfermedad de Alzheimer.***

La enfermedad de Alzheimer es la forma de demencia más común [29], e involucra la pérdida gradual de la memoria y el deterioro progresivo de otras funciones cognitivas, lo que afecta gradualmente el desempeño, la funcionalidad y la calidad de vida de la persona afectada. Su incidencia es mayor en mujeres que en hombres [30].

Los primeros síntomas pueden limitarse a la memoria consciente (explícita) e involucran una serie de dificultades para recordar nombres o eventos, e incluso conversaciones recientes, aunque en no pocas oportunidades puede debutar con depresión.

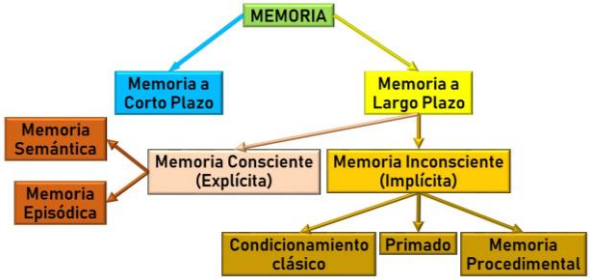



*Figura 1: Tipos de memoria*

Recordemos que en el cerebro intacto, la memoria es el proceso mediante el cual se codifica el conocimiento, posteriormente este se almacena para que pueda luego ser recuperado. Con fines descriptivos (ver figura 1) la memoria se divide en memoria a corto y largo plazo. La memoria a corto plazo se conoce también como memoria de trabajo, y es la que permite recuperar la información inmediata, es la que registra todo lo vivido en un período de tiempo muy reciente, por lo que su capacidad es limitada; mientras la memoria a largo plazo tiene la capacidad de almacenar una cantidad de información mucho mayor y sin límite de tiempo.

La memoria a largo plazo a su vez se divide en memoria consciente e inconsciente.

La memoria consciente es la memoria explícita que a su vez puede dividirse en memoria semántica que se refiere a hechos y al conocimiento en general y se encuentra mediada por la región cerebral responsable de la tarea específica, y memoria episódica que involucra los eventos experimentados de forma personal y se encuentra mediada por la corteza entorrinal y el hipocampo.

Y por último, se encuentra la memoria inconsciente es la memoria implícita que no necesita ser adquirida a través de un proceso de aprendizaje consciente, la cual a su vez puede subdividirse en condicionamiento clásico, el primado

(que involucra la identificación mejorada de objetos o palabras) y la memoria procedimental.

Desde el punto de vista patológico, se caracteriza por la presencia de depósitos de β-amiloide y la acumulación de ovillos (enredos) neurofibrilares que contienen proteína tau hiperfosforilada en las regiones neocorticales del cerebro [31]. Se cree que este proceso patológico puede iniciar varios años e incluso décadas antes de que la enfermedad se diagnostique clínicamente [32].

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad de Alzheimer es un proceso de deterioro cognitivo que inicia con una serie de síntomas que se señalan en la tabla 6.

Tabla 6: Síntomas iniciales de la enfermedad de Alzheimer*.

- Alteraciones en la memoria.
- Cambios en la conducta.
- Colocación de objetos fuera de lugar.
- Desorientación en el tiempo o lugar.
- Dificultad en el uso de palabras habladas o escritas.
- Dificultad para comprender imágenes.
- Dificultad para relacionar objetos entre sí.
- Dificultades en la planificación y realización de tareas.
- Dificultades en la solución de problemas.
- Falta de habilidad para recordar cosas recientes (conversaciones, actividades).
- Juicio alterado.
- Labilidad anímica.
- Pérdida de iniciativa.

* Adaptado de: Referencia # 33.

Se ha estimado que 20 a 30% de las personas comprendidas entre 75 y 84 años de edad y más del 50% de mayores de 85 años de edad sufren de demencia de Alzheimer [34].

Basados en la edad de inicio se han identificados dos tipos de enfermedad de Alzheimer una de inicio temprano que puede iniciar entre los 30 y 60 años de edad; y otra de inicio tardío que suele iniciar entre los 60 y 65 años de edad.

A pesar de los progresos logrados en el campo de las neurociencias y del desarrollo de nuevas tecnologías para estudiar el cerebro en pleno funcionamiento, aún es poco lo que se ha avanzado en la comprensión de la gran cantidad de procesos involucrados.

Aunque los factores genéticos desempeñan un rol más relevante que los ambientales, la identificación y control de los factores de riesgo es un aspecto sumamente importante a tener en cuenta en la prevención de esta enfermedad: obesidad, tabaquismo, dislipidemias, enfermedades coronarias, diabetes, hipertensión, depresión, etc…, son aspectos a considerar a la hora de eliminar factores de riesgo.

Una serie de factores también influyen directa o indirectamente sobre el desempeño cognitivo; un estudio reciente ha discutido el involucramiento de las disfunciones mitocondriales derivadas de los procesos de óxido/reducción y su impacto sobre el aprendizaje, la memoria, la cognición y las patologías neurológicas, destacando el beneficio derivado de los buenos hábitos alimenticios, el ejercicio, la meditación, el sueño y la luz solar [35]. Por otra parte, también se ha evaluado el efecto positivo de combinar ejercicio físico en personas con deterioro cognitivo moderado o con demencia, con respecto al tratamiento, el autor observa que se obtiene beneficio adicional si se agrega terapia cognitivo conductual o ejercicio físico y que se obtienen mejores resultados si se combinan ambas terapias [36]. El impacto benéfico del ejercicio en los pacientes con Alzheimer también es un tema que ha sido señalado por otros autores [37].

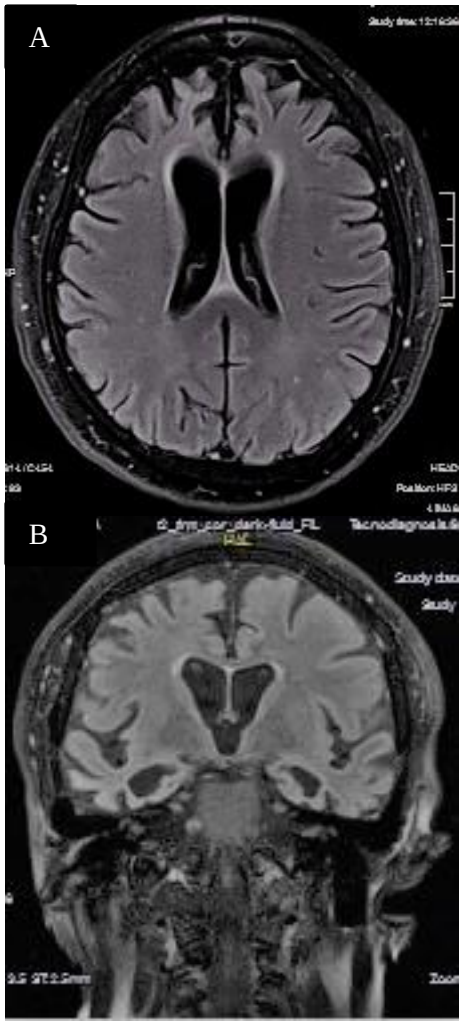



*Figura 2.: Imágenes de RNM del cerebro de una paciente de sexo femenino de 63 años con enfermedad de Alzheimer. Imagen obtenida 1 año antes de su internamiento en una Institución.*

Una cada vez más amplia variedad de técnicas basadas en neuroimágenes pueden resultar de utilidad para el diagnóstico temprano y en etapas avanzadas de la enfermedad. Entre estas se encuentran:

1. Escalas de evaluación visual de la atrofia cerebral;
2. Imágenes por tensor de difusión;
3. Protocolos standard de imágenes de resonancia magnética cerebral (en la figura 2 se muestra la imagen de RNM de una paciente ambulatoria de 63 años de edad, del Centro de Neurociencias HYGEA, con enfer-

medad de Alzheimer en fase avanzada, mostrando: A) atrofia predominantemente frontal con aumento de tamaño de los cuernos frontales y del espacio interhemisférico y B) Ventriculomegalia con atrofia temporal bilateral, atrofia cortical y apertura del valle Silviano).

4. Resonancia magnética espectroscópica;
5. Resonancia magnética funcional;
6. Técnicas de conectividad funcional de reposo;
7. Técnicas de volumetría cerebral;
8. Tomografía de coherencia óptica;
9. Tomografía por emisión de positrones;
10. Tomografía por emisión de fotón único;
11. Otras técnicas en fase de investigación y desarrollo.

Recientemente, se ha señalado que el ácido úrico sérico podría reducir la oxidación celular que subyace a la mayor parte de enfermedades neurodegenerativas, pero no se ha aclarado a la fecha la asociación entre los niveles de ácido úrico y la cognición, y aunque se han encontrado diferencias en la respuesta de ambos sexos a los niveles de ácido úrico se ha establecido que en las mujeres estos niveles parecen no tener ningún efecto [(38)].

Se ha tratado de determinar la presencia y el potencial de severidad impuesto por las variaciones culturales y lingüísticas sobre la cognición, encontrándose que la atrofia en las regiones temporo-mediales parece ser mayor entre los blancos no hispánicos que entre los grupos hispánicos, aunque la diferencia estadística entre ambos grupos no fue significativa [(39)].

También se ha explorado la existencia de una posible relación entre la masticación y la cognición sin que a la fecha esta relación no se haya hecho evidente [(40)].

El cerebro es un órgano con alta tasa metabólica, lo que lo hace vulnerable a las modificaciones metabólicas periféricas, esto incluye a la disfunción del tejido adiposo asociada al sobrepeso y a la obesidad; por ello la dieta (particularmente las dietas hipercalóricas diabetogénicas) y su impacto en la cognición es un tema que se ha venido estudiando desde hace varios años, en tal sentido se ha propuesto el uso de suplementos con nutrientes como omega 3, dietas de bajo índice glicémico, etc; pero los resultados a la fecha resultan conflictivos variando de acuerdo al tipo de diseño del estudio [(41)].

Un reporte reciente que incluyó a 13,997 participantes del estudio *"Atherosclerosis Risk in Communities"* encontró que los niveles elevados de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos en personas de mediana

edad se asociaron a declinamiento cognitivo en los próximos 20 años [42]. Otros investigadores han reportado importantes alteraciones en los perfiles metabólicos de sujetos con enfermedad de Alzheimer [43 - 48]. Unos años atrás, un estudio sumamente interesante que incluyó 575 sujetos mayores de 70 años, tras 5 años de seguimiento reportó que un set de 10 metabolitos de lípidos identificados en un screen metabolómico en sangre periférica que incluía Fosfatidilcolina [Fosfatidilcolina diacil (aa) C36:6, Fosfatidilcolina aa C38:0, Fosfatidilcolina aa C38:6, Fosfatidilcolina aa C40:1, Fosfatidilcolina aa C40:2, Fosfatidilcolina aa C40:6, Fosfatidilcolina acil-alkil (ae) C40:6]; Lisofosfatidilcolina [Lisofosfatidilcolina a C18:2]; y Acilcarnitinas [Propionil acilcarnitina (C3) y Propionil acilcarnitina C16:1-OH], podría utilizarse con un 90% de seguridad con valor predictivo de la conversión de un estado cognitivo normal a una alteración cognitiva leve o a demencia de Alzheimer en los próximos 2 a 3 años [49].

Aunque algunos estudios reportan beneficios en la prevención de la demencia en los pacientes tratados con melatonina, un meta análisis reciente de varios ensayos controlados y aleatorizados, no encontró evidencia que apoye el beneficio de tal asociación [50]. Otro estudio que incluyó más de 5,800 pacientes encontró evidencia del efecto benéfico de los niveles elevados de vitamina B12 en la prevención de la demencia [51]. De igual manera, recientemente se ha señalado el efecto de los compuestos flavonoides sobre la muerte neuronal asociada a la enfermedad de Alzheimer [52, 53], y se ha ensayado con diversas preparaciones fitoquímicas entre las que destacan estudios con polifenoles derivados de la canela [54] y otros.

Como parte del tratamiento, se ha explorado también con el entrenamiento cognitivo computarizado (ECC), el cual ha mostrado mejorar la función cognitiva en adultos mayores con deterioro cognitivo moderado o síntomas psiquiátricos relacionados con el estado de ánimo, encontrándose que el ECC basado en casa parece ser superior a las formas genéricas de ECC [55]. También se ha reportado de forma preliminar el efecto benéfico de la estimulación magnética trans-craneal en una muestra de 14 pacientes a quienes se les estimuló el área del precuneus [56] y pruebas con nanoterapia por medio de la administración de una suspensión estable de microburbujas con cubierta lipídica [57], o nanopartículas de polímero con función de anticuerpos anti-$A\beta_{1-42}$ [58], entre otros.

Desde el punto de vista farmacológico, además de inhibidores de colinesterasa se están conduciendo ensayos (y se han conducido) con una amplia gama de

agentes incluyendo antihipertensivos, anti-inflamatorios no esteroideos, aspirina, hipolipemiantes, hormonas, metformina, opiáceos y otros fármacos antidiabéticos, con resultados inconsistentes y una diversidad de eventos adversos. Algunos de estos incluyen (adaptado de TOCRIS www.tocris.com):

*Tabla 7.: Moléculas utilizadas y en desarrollo para el tratamiento de la demencia de Alzheimer.*

| TARGET | MOLÉCULAS DISPONIBLES | MOLÉCULAS EN ESTUDIO |
|---|---|---|
| γ SECRETASA | Begacestat.<br>DAPT.<br>Semagecestat. | L-685458<br>MRK 560<br>TC-E 5006 |
| ANTIOXIDANTES | Celastrol.<br>Coenzima Q10<br>Cúrcuma<br>Idebenona | |
| CANALES DE CALCIO | Nimodipina | |
| CASEIN KINASA 1 | | D 4476<br>(R)-DRF053<br>PF 670462 |
| CICLOÓXIGENASA | Celecoxib. | NS 398 |
| COLINESTERASA | Cryptotanshinone.<br>Donepezilo.<br>Fisostigmina.<br>Galantamina.<br>Metrifonato.<br>Rivastigmina.<br>Tacrine.<br>Zanapezilo. | |
| DYRK | INDY<br>ProINDY | AZ 191 |
| ERGOLOIDES | Nicergolina | |
| FOSFATASAS | Ácido okadaico.<br>Calyculin A.<br>Tautomicetin. | FK 506 |
| GLUCOGENO SINTETASA KINASA 3 | | AR-A 014418.<br>BIO<br>HIR 99021<br>SB 216763<br>SB 415286 |
| HISTONA DEACETILASAS | Ácido valproico.<br>Tricostatin A.<br>Tubacina. | |

| | | |
|---|---|---|
| JNK | | CEP 1347 |
| MICROTÚBULOS | Daunorubicina.<br>Doxorubicina.<br>Taxol. | |
| Nrf2 | CDDO Im | NK 252<br>TAT 14 |
| PEPTIDOS β-AMILOIDE | EGCG.<br>Péptido β-Amiloide (1-40).<br>Péptido β-Amiloide (1-42). | Ro 90-7501<br>SEN 1269 |
| PERK | | GSK 2606414 |
| QUELANTES | Deferoxamina. | |
| PROTEINA O-GlcNAcasa | Thiamet G | |
| RECEPTORES $5HT_4$ | | GR 113808<br>GR 125487 |
| RECEPTORES $5HT_6$ | | SB 258585<br>SB 271046<br>SB 399885<br>ST 1936<br>WAY 208466 |
| RECEPTORES DEL ÁCIDO RETINOICO | | AM 580<br>BMS 195614 |
| RECEPTORES CANNABINOIDES $CB_1$ | ACEA<br>NADA | |
| RECEPTORES CANNABINOIDES $CB_2$ | | HU 308<br>JWH 133 |
| RECEPTORES $H_3$ | | BF 2649<br>JNJ 10181457 |
| RECEPTORES $M_1$ | Cevimelina.<br>Talsaclidina.<br>Xanomelina. | |
| RECEPTORES NICOTÍNICOS α4β2 | Desformilflustrabromina.<br>Dihidro-β-eritroidina<br>Vareniclina | A 85380<br>5-Iodo-A-85380 |
| RECEPTORES NICOTÍNICOS α7 | A-Bungarotoxina.<br>Metilicaconitina. | AR-R 17779<br>PHA 543613<br>PNU 120596<br>PNU 282987 |
| RECEPTORES NMDA | D-AP5<br>Memantina | (+)-MK 801 |
| SONDAS FLUORESCENTES Y COLORANTES | CRANAD 2<br>K 114<br>Metoxi-X04 | |

Asímismo, la búsqueda de compuestos efectivos en la naturaleza es una práctica muy frecuente, algunos de estos tienen algún efecto demostrado, otros no. En la tabla 8 se presenta una serie de compuestos naturales utilizados para el tratamiento del Alzheimer en diversos países, de cualquier forma muchas veces los resultados obtenidos a la hora de comparar con diversos productos farmacológicos y medir el impacto sobre la enfermedad el Alzheimer los resultados resultan controversiales, por lo que la razón de presentarlos en este espacio obedece más que todo a un afán de documentar abordajes alternativos utilizados en culturas diferentes, y en ningún caso debe tomarse como una recomendación.

*Tabla 8.: Compuestos naturales usados en otras culturas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [59 - 88]. (Las fotografías e ilustraciones de las plantas son imágenes de acceso libre obtenidas de internet).*

ÁCIDO SINÁPICO:

Derivado de *Sinapis alba* (Mostaza blanca), con efecto neuroprotector contra el daño neuronal producido por el ácido kainico aumentando la actividad de colina acetil transferasa.

(Figura 3. Mostaza blanca *(Sinapis alba)* – Reproducida de De H. Zell - Trabajo propio, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11099121).

BERBERINA:

Alcaloide de *Berberis aquifolium* (Mahonia), con propiedades neuroprotectoras; reduce la producción extracelular de βA, la actividad de β-secretasa y la producción de βA inducida por IL-6.

(Figura 4. Mahonia *(Berberis a-quífolium)* – Reproducida de Xemenendura - Trabajo propio, GFDL, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6857426).

CITISINA:

Alcaloide de las semillas de *Cytisus laburnum*, (Arbol lluvia de oro) tiene afinidad de unión a receptores nicotínicos.

(Figura 5. Árbol lluvia de oro *(Cytisius laburnum)* – Reproducida de J.F. Gaffard, licence GFDL - http://fr.wikipedia.org/wiki/Image:Laburnum_anagyroides.jpg, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=750881).

CROCINA:

Derivado de *Crocus sativus* (Azafrán) con propiedades antioxidantes y anti-amiloidiogénicas, suprime la apoptosis inducida por el α-TNF y actúa sobre los receptores NMDA, posee propiedades antioxidantes y neuroprotectoras.

(Figura 6. Azafrán *(Crocus sativus)* – Reproducida de Henna - Este archivo deriva de: Saffron-spice.jpg (This is a brightness-, color-, contrast-, and gamma-adjusted version of File: Saffron-spice.-jpg.), CC BY-SA 1.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=469472).

CÚRCUMA / TURMERIC:

Polifenol derivado de *Curcuma longa* (jengibre), posee propiedades como anti-oxidante, anti-inflamatorio, quelante, anti-amiloide, anti-τ y neuroprotectora. Inhibe la agregación, depósito y oligomerización del β-amiloide, la inflamación inducida por esta proteína y la fosforilación de τ; además es inhibidor de ERO y protege a las neuronas de la toxicidad intracelular de βA.

(Figura 7. Jengibre *(Curcuma longa)* – Original de Simon A. Eugster – Own work, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31748137).

FISOSTIGMINA /ESERINA

Alcaloide de *Physostigma venenosum* (Haba de Calabar, Nuez de Eceré), inhibidor reversible no selectivo de AChE (isoformas G1 y G4) y BChE. Protege contra el deterioro cognitivo causado por el déficit de oxígeno, mejorando el aprendizaje. Su uso clínico perdió popularidad por los severos efectos adversos.

(Figura 8. Haba de Calabar *(Physistigma venenosum)* – Original de Franz Eugen Köhler, Köhler's Medizinal-Pflanzen - List of Koehler Images, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=255594.

GALANTAMINA

Alcaloide de *Galanthus nivalis* (Galanto o Campanilla de Invierno), modulador alostérico de receptores nicotínicos e inhibidor selectivo reversible de AChE. Mejora la función cognitiva en pacientes con Alzheimer.

(Figura 9. Campanilla de invierno *(Galanthus nivalis)* – Original de CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=92696)

GINSENÓSIDO Rg1

Principio activo de *Panax notoginseng* (ginseng), modula la expresión y función de los receptores de tirosinkinasa, serotoninérgicos, NMDA y nicotínicos y previene el daño oxidativo inhibiendo ROS, la peroxidación de lípidos y la producción de óxido nítrico.

(Figura 10. Ginseng *(Panax notoginseng)* – Reproducida de https://commons.wikimedia.org/ wiki/File:Panax_quinquefolius.jpg).

HUPERZINA A:

Alcaloide de *Huperzia serrata* (licopodio chino, helecho chino), posee efecto neuroprotector contra los fragmentos 25-53 del péptido βA y la citotoxicidad inducida por radicales libres; inhibidor reversible de AChE y antagonista del receptor NMDA y reduce la apoptosis inhibiendo la vía mitocondria-caspasa.

(Figura 11. Helecho chino *(Huperzia serrata)* – Reproducida de Keisotyo – trabajo propio – CC BY-SA 3.0 https://commons.wikimedia.org/wiki/ File:Lycopodium_serratum_tougesiba01.jpg).

LOBELINA:

Alcaloide de *Lobelia inflata* (Campanilla, Tabaco indio); estimula al inicio y luego deprime los ganglios simpáticos y parasimpáticos, la médula adrenal y las uniones neuromusculares.

(Figura 12. Campanilla *(Lobelia inflata)* – Reproducida de H Zell – trabajo propio – CCBY-SA 3.0 https://commons.wikimedia.org/wiki/ File:Lobelia_inflata_003.jpg).

NEOLIGNANOS:

Son compuestos fenólicos obtenidos de *Magnolia officinalis* (Magnolia), incrementan la actividad de la Colina-acetiltransferasa inhibiendo la actividad de AChE e incrementando la liberación de acetilcolina.

(Figura 13. Magnolia *(Magnolia officinalis)* – Reproducida de Wendy Cutler https://www.flickr.com/photos/wlcutler/3566028152).

NICOTINA:

Principal alcaloide de *Nicotiana tobaccum* (Tabaco), estimula el receptor nicotínico α4β2 por su acción agonista sobre el receptor nicotínico de acetilcolina, además inhibe la formación de βA.

(Figura 14. Tabaco *(Nicotiana tobaccum)* – Reproducida de De H. Zell - Trabajo propio, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/wi-ki/Nicotiana_tabacum#/media/File:Nicotiana_tabacum_001.jpg).

PUERARIA.

Isoflavona derivada de *Pueraria lobata* (Gé gēn / Kudzu). Se usa como antioxidante, con efecto neuroprotector contra la neurotoxicidad del βA, disminuye la activación de la caspasa-3 y los contenidos de citocromo c en células PC12 expuestas a βA25-35.

(Figura 15. Kudzu *(Pueraria lobata)* – Imagen reproducida de Forest & Kim Starr, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6120413).

RESVERATOL:

Polifenol de la *Vitis vinífera* (Vid o Uva), inhibe los agregados intracelulares de βA, rompe las uniones de hidrógeno de $\beta A_{42}$ previniendo la formación de fibrillas, además posee actividad neuroprotectora contra el daño neuronal producido por el estrés oxidativo y protege los astrocitos de la peroxidación incrementando los niveles de glutatión en el hipocampo.

(Figura 16. Vid *(Vitis vinífera)* - Reproducida De Wolfgang Lendl - Trabajo propio, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=200463).

RUTICARPINA: Alcaloide derivado de *Tetradium ruticarpum* (Hanyu pinyin, Kani, Kana) con propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias y neuroprotectoras, además ha demostrado actividad inhibitoria en acetilcolinesterasa.

(Figura 17. *Tetradium ruticarpum* - Reproducida de Philipp Franz von Siebold and Joseph Gerhard Zuccarini - Flora Japonica, Sectio Prima (Tafelband)., see http://www.biolib.de, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=758452).

SILIBININA / SILIBINA:
Flavonoide derivado de *Silybum marianum* (Cardo Mariano, Cardo Leche), posee efecto antioxidante y anti-inflamatorio, disminuye la peroxidación de lípidos, además eleva el factor de necrósis tumoral, la nitrotirosina e inhibe la sobre-expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible.

(Figura 18. Cardo mariano *(Silybum marianum)* - Reproducida de Curtis Clark, licensed as noted - Photography by Curtis Clark, CC BY-SA 2.5, https://commons.wikimedia.org/w/index.php? curid=921705).

TANSHINONA:
Derivado de *Salvia miltiorrhiza* (Salvia China) aunque no se han demostrado efectos neuroprotectores, las tanshinona I, IIa y la dihidrotanshinona inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa.

(Figura 19. Salvia china *(Salvia miltiorrhiza)* - Reproducida de First Light at English Wikipedia, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=43698102).

WITANÓLIDOS:

Grupo de compuestos obtenidos de *Withania somnífera* (Cereza india o Ginseng indio, Cereza de invierno), Los extractos de esta planta contienen sitoindósido VII, VIII, IX, X y Withaferina A que aumentan la actividad de la acetilcolinesterasa y la capacidad de unión de los receptores M1.

(Figura 20. Cereza india *(Withania sommnifera)* - Reproducida de Wowbobwow12 at English Wikipedia, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=60520795).

Por último, pero no por ello menos importante, algo que nunca debe descuidarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (y esto es válido para los otros tipos de demencia) es el abordaje terapéutico adecuado de los familiares y cuidadores. La fuerte carga de estrés y la frustración a la que estos generalmente se van a ver sometidos puede ser desencadenante de episodios depresivos y otras alteraciones psiquiátricas.

Aunque a la fecha se cuenta con suficientes recursos y conocimientos para detectar la demencia de Alzheimer's de forma precoz, el inconveniente es que aún no contamos con fármacos eficaces que detengan el progreso de la enfermedad, este es un terreno sobre el cual deberán ir surgiendo opciones terapéuticas más efectivas que permitan un control adecuado de la enfermedad, desafortunadamente la realidad es otra, las grandes compañías farmacéuticas están abandonando la investigación para desarrollar nuevas moléculas contra esta enfermedad.

## ***Enfermedades del espectro ansioso***

La ansiedad es una experiencia cognitiva compartida por todos los seres humanos, es una condición normal que lleva al individuo a la realización de actividades dirigidas a la consecución de metas; sin embargo la misma ansiedad que actúa como acicate y nos motiva, bajo determinadas condiciones puede salirse de control y afectar la calidad de vida de la persona afectada por el impacto que esta patología tiene sobre su funcionamiento diario. Definitivamente, la ansiedad puede resultar discapacitante reduciendo la capacidad productiva de la persona afectada.

La ansiedad es definida como la respuesta a una amenaza impredecible y prolongada que involucra cambios fisiológicos, afectivos y cognitivos [89 - 91].

Las enfermedades del espectro ansioso son altamente prevalentes en todos los grupos de edad, inciden negativamente sobre la calidad de vida de la persona afectada y, como lo señalamos previamente, son una importante fuente de discapacidad. Se ha demostrado que las personas ansiosas tienden a orientar su atención preferentemente hacia amenazas [92] e incluso se ha observado tendencia a interpretar la información ambigua como amenazante [93]. En términos de Beck, "las personas ansiosas tienden a sobrestimar la probabilidad y la gravedad de situaciones amenazantes y a subestimar sus habilidades de afrontamiento" [94].

Además, pese al hecho de que la ansiedad constituye una entidad nosológica independiente, los síntomas ansiosos tienden a ser altamente comórbidos con diferentes condiciones psiquiátricas, incluyendo enfermedades afectivas y psicóticas, ejerciendo un efecto negativo sobre el curso evolutivo de estas enfermedades. Por ejemplo, la depresión y el trastorno de ansiedad generalizada comparten síntomas nucleares, lo cual se ha sugerido que podría reflejar un traslape en la etiología.

Desde una perspectiva cognitiva, las enfermedades del espectro ansioso impactan negativamente el rendimiento en tareas de:
1. velocidad de procesamiento,
2. Funciones ejecutivas, y
3. Memoria de trabajo.

En un reciente estudio realizado en Alemania con 4240 participantes con edades comprendidas entre los 40 y 80 años, se ha señalado que niveles subclínicos de ansiedad podrían asociarse negativamente con el funcionamiento cog-

nitivo, esta asociación parece independiente de la edad [95], destacando la importancia de evaluar el impacto de la ansiedad sobre el funcionamiento cognitivo y la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar el funcionamiento cognitivo en estos pacientes.

Diversos estudios han demostrado el impacto negativo de la ansiedad sobre el rendimiento a lo largo de diversos dominios cognitivos [96 - 98]. Además, la ansiedad afecta los procesos de control atencional requeridos para desarrollar diversas tareas [98].

Desde hace varios años ha adquirido relevancia el estrés y su impacto sobre la calidad de vida. Una gran cantidad de situaciones de la vida cotidiana pueden ser percibidas como amenazas por el cerebro, que determina las respuestas fisiológicas y conductuales adaptativas, sin embargo la exposición frecuente o prolongada al estrés puede llevar a disregulación, asi como a la elaboración de respuestas maladaptativas que más tarde o más temprano van a manifestarse con ansiedad, depresión y/o disfunción cognitiva, lo cual a su vez va a afectar diversas funciones sistémicas.

El paciente obsesivo-compulsivo caracterizado por los intentos fallidos en controlar la mala interpretación de los pensamientos intrusivos, también ha sido objeto de estudio. Un interesante estudio comparó obsesivos acaparadores versus acaparadores no obsesivos (de acuerdo a los criterios del DSM-5) y encontró diferencias significativas en las funciones ejecutivas entre ambos grupos [99]. Sin embargo otro estudio que comparó pacientes obsesivos con fóbicos encntró fallas en el aprendizaje probabilístico de los obsesivos en un contexto neutral fuera del contexto obsesivo [100], lo que sugiere la presencia entre la cognición y las emociones en las pacientes obsesivos.

El agotamiento relacionado con el estrés, un cuadro que se acompaña de deficiencias en las funciones ejecutivas, atención y memorias ejecutiva y de trabajo [101] es una condición relacionada con el síndrome de burn-out, en la que la disfunción cognitiva persiste a pesar del tratamiento psicológico (terapia cognitivo conductual) [102].

Un estudio reciente aporta evidencia experimental de que la negatividad relacionada con el error puede reducirse en individuos ansiosos utilizando intervenciones personalizadas como la escritura expresiva la cual puede ser de utilidad para descargar las preocupaciones de la memoria de trabajo aliviando los efectos distractores de las preocupaciones sobre la cognición [103].

El impacto de la ansiedad sobre los procesos cognitivos señalados es de una relevancia tal que afecta negativamente la calidad de vida del sujeto; por ello es importante en el tratamiento de los pacientes con patologías psiquiátricas evaluar la presencia de ansiedad y en los sujetos ansiosos, además de buscar comorbilidades psiquiátricas, es crucial determinar el estado de sus funciones cognitivas para hacer un abordaje que permita el control de la sintomatología ansiosa y evite el daño (y el deterioro cognitivo) a largo plazo. Por otro lado, la ansiedad comórbida deteriora el curso evolutivo y el pronóstico de las personas con otras enfermedades psiquiátricas.

También es importante recordar que la ansiedad puede ser comórbida con muchas condiciones no psiquiátricas, entre las que destacan problemas tiroideos, cardiovasculares, hormonales, algias crónicas, etc.

De cualquier forma que la afrontemos, el tratamiento adecuado y oportuno de la ansiedad es crucial para minimizar el impacto cognitivo de la misma, y para lograr una mejor calidad de vida para las personas afectadas.

## ***Enfermedades del espectro afectivo***

La enfermedad bipolar es un trastorno afectivo complejo caracterizado por disregulación emocional, ruptura de los ritmos biológicos y otras alteraciones, que se manifiesta con cambios anímicos a lo largo de la vida de la persona afectada y que puede provocar diversos grados de disfuncionalidad cognitiva. Durante el transcurso de la vida de la persona afectada se pueden presentar crisis (o episodios) que se mueven a lo largo del espectro afectivo: depresión, hipomanía, episodios mixtos y manía.

La enfermedad bipolar es una enfermedad con predominio depresivo, la depresión es altamente prevalente y con marcada tendencia a la cronicidad, altamente discapacitante y con alta presencia de comorbilidades y una considerable tasa de mortalidad. Los pacientes afectados frecuentemente experimentan dificultades en el proceso de toma de decisiones lo cual resulta un factor determinante en su calidad de vida.

Aunque la manía afecta el desempeño cognitivo [(104)] gran medida la discapacidad ocasionada por la depresión se halla relacionada con la presencia de compromiso de la cognición social, entre otros dominios de la función cognitiva.

Uno de los problemas más ingentes de la depresión lo constituye el hecho de que a pesar del desarrollo de nuevas tecnologías y de disponer de un amplio

arsenal terapéutico solo un 23% de los pacientes alcanzan la remisión sintomática y funcional combinadas [105], en la gran mayoría de pacientes los antidepresivos resultan ineficaces, no obstante se siguen utilizando en el tratamiento de la depresión, lo que hace, entre otros efectos deletéreos, que estos episodios se prolonguen innecesariamente, incrementándose con ello el impacto negativo de la depresión sobre el desempeño cognitivo. Aunque se ha demostrado que el uso de antidepresivos per-se es causa de disfunciones cognitivas [106 - 108], efecto ante el cual sólo vortioxetina parece inofensivo [106].

Es más, el tratamiento de los síntomas cognitivos durante los episodios depresivos es de gran importancia dada la relación existente entre depresión y demencia, no obstante muchas veces este es un aspecto que se omite durante el tratamiento.

Los déficits cognitivos en las enfermedades del espectro bipolar son muy importantes e impactan negativamente sobre el funcionamiento de la persona afectada, cada día se acumula mayor cantidad de evidencia de la importancia de estos déficits en la enfermedad bipolar [109 - 112]; es más, algunos de estos, como la atención y la fluencia ideativa, tienen un significativo valor predictivo de recuperación funcional [113].

La discusión referente a si los déficits cognitivos observados en bipolares se deben a la influencia genética, o a cambios estructurales ocurridos en la etapa del desarrollo neurológico, o si son consecuencia de la enfermedad o del uso de medicamentos, se mantuvo vigente durante mucho tiempo; hoy contamos con evidencia sólida para afirmar que los déficits observados forman parte del núcleo de la enfermedad y constituyen una de sus características primarias [114].

Se sabe desde hace varios años que los síntomas cognitivos son particularmente frecuentes durante los episodios depresivos, y estos pueden contribuir a perpetuar la disfuncionalidad y el estado emocional negativo en estos pacientes [115]. Aunque hay estudios que no han logrado correlacionar las medidas de cognición objetivas y subjetivas en pacientes adultos no ancianos con depresión [116].

Aunque se ha observado disfunción cognitiva en bipolares, parecería ser que el funcionamiento psicosocial se halla más fuertemente asociado a los síntomas afectivos que la cognición [117], esto no obsta para destacar que la cognición social es también uno de los dominios cognitivos que se encuentra particularmente comprometido en los pacientes con psicosis como es el caso de la

esquizofrenia. Otro dominio comprometido en pacientes bipolares lo constituyen las funciones ejecutivas, las cuales se han correlacionado con el N-Acetil-aspartato y el ácido γ-amino butírico [118].

Mientras tanto, salvo con valproato, no se ha encontrado relación entre los niveles séricos de los estabilizadores del estado de ánimo y el rendimiento cognitivo, lo que sugiere que las altas dosis de estabilizadores no conducen a alteraciones cognitivas en bipolares y en pacientes con trastornos psicóticos relacionados; sin embargo mientras se ha observado deterioro de la memoria asociado a elevación de los niveles de valproato, los niveles de litio se relacionan con una mejoría de la memoria [119].

Por último, se ha establecido que la capacidad cognitiva se encuentra estrechamente relacionada con la capacidad del paciente para alcanzar su recuperación funcional [120] por ello es importante para lograr la completa recuperación funcional del paciente identificar y tratar adecuadamente los déficits que obstaculizan dicha recuperación.

Algo que merece ser destacado en esta, como en todas las patologías psiquiátricas, es la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado iniciado oportunamente. En la enfermedad bipolar es particularmente crucial el inicio temprano del tratamiento (con estabilizadores del estado de ánimo) pues eso va a tener un impacto definitivo sobre el curso evolutivo de la enfermedad disminuyendo el número de crisis, y a menor cantidad de crisis menor deterioro cognitivo va a experimentar el paciente.

La creencia de que el paciente afectado de enfermedad bipolar no presenta deterioro en comparación con el esquizofrénico, es sólo un mito, el bipolar sufre deterioro (no en las dimensiones de la esquizofrenia, pero si perceptible y cuantificable), por ello siempre es importante insistir en el diagnóstico temprano y en el hecho de que el tratamiento adecuado de la enfermedad es con estabilizadores del estado de ánimo, no con antidepresivos, o lo que es peor, con antipsicóticos o combinaciones de ambos.

## ***Psicosis***

La psicosis es un trastorno mental severo con alteración del pensamiento y de las emociones y pérdida del contacto con la realidad que involucra muchos factores causales putativos que interactúan a lo largo del curso de la enfermedad. Por su diversa etiología, puede presentarse en el contexto de diversas

condiciones médicas (autoinmune, deficiencias nutricionales, delirium, drogas, enfermedades endócrinas, enfermedades neurológicas focales, epilepsia, envenenamientos, errores innatos del metabolismo, fallo hepático, fallo renal, infecciones, tóxica, trastornos del desarrollo neurológico, trastornos metabólicos adquiridos, trastornos neurodegenerativos, tumores, etc…) y psiquiátricas (enfermedad bipolar, esquizofrenia, psicosis reactivas breves, trastorno delirante, trastorno esquizofreniforme, etc).

Durante un episodio psicótico (independientemente de su naturaleza) es característica la presencia de disfunción cognitiva y además es frecuente que se encuentren síntomas ansiosos e incluso depresivos los cuales se van a ir presentando a lo largo del curso evolutivo. En las psicosis crónicas la presencia de déficits cognitivos juega un rol importante en la discapacidad [121].

Muchos de los factores que están implicados en la patogénesis de las psicosis parecen estar involucrados en el inicio y la subsecuente neuroprogresión, aunque por lo general el inicio de la psicosis puede preceder en varios años a los procesos biológicos anormales subyacentes [122 - 125].

El deterioro cognitivo no es exclusivo de la esquizofrenia, evidencia creciente acumulada durante los últimos años apoya el rol de las alteraciones en la regulación de la expresión genética, en la estructura y actividad sináptica y en la inmunidad a través de diversos mediadores que activan las cascadas proinflamatorias [126, 127], con elevación de la proteína C reactiva y otros mediadores de la cascada inflamatoria [128, 129]; además también se ha señalado que el estrés oxidativo podría hallarse involucrado en la patogénesis de la psicosis y se cree que los receptores del N-metil-D-aspartado (NMDA) podrían contribuir potencialmente a la misma [130].

Se ha reportado que 36% de los individuos con alto riesgo clínico de psicosis tienen un riesgo elevado de desarrollar esta condición en los próximos 3 años [131].

La esquizofrenia es un trastorno complejo caracterizado por alteraciones cognitivas, alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento y perdida de la efectividad funcional. La hipótesis de la desconectividad sugiere que esta enfermedad es el resultado de conexiones aberrantes entre regiones específicas del cerebro y que esta integración cerebral anormal es el sustrato subyacente a los déficits cognitivos y otros síntomas propios de la enfermedad [132 - 135].

Las personas con esquizofrenia presentan un amplio rango de déficits en diferentes dominios cognitivos: atención, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento y cognición social [136 - 141]. De hecho, estos déficits en la neurocognición juegan un rol muy importante en la recuperación funcional de las personas afectadas [121], e incluso se ha encontrado evidencia de susceptibilidad genética para los déficits cognitivos en familiares de pacientes esquizofrénicos [142].

Se ha propuesto que la disfunción cortical prefrontal es la base de las anormalidades en el pensamiento lógico y solución de problemas [143], así como de la disfunción ejecutiva [144], observados en estos pacientes.

Uno de los aspectos que se encuentra más comprometido en los pacientes con esquizofrenia es la cognición social; ha sido bien documentado en la literatura la presencia de alteraciones en los procesos de la cognición social en especial en la interacción con otras personas, el reconocimiento de emociones, etc. [145]; dentro de la cognición social, cuatro dominios son los más relevantes en la esquizofrenia: identificación de señales sociales, el compartir experiencias, la mentalización y la regulación de las emociones [146].

Recientemente se ha señalado que el polimorfismo de Val158Met catechol-O-methyltransferase podría influenciar el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia [147]. Además se ha destacado el rol de la inflamación manifiesto en la alteración del receptor soluble del factor de necrosis tumoral-R1 y el antagonista del receptor de interleukina-1 [148], además de incremento en los niveles de interleukina-6 [147] así como la interacción de las hormonas esteroides sexuales con el inicio, curso evolutivo y disfunción cognitiva propios de estos pacientes [149].

Además, los síntomas negativos parecen mediar la relación entre neurocognición y el funcionamiento en individuos con muy alto riesgo de psicosis [150]; mientras que la desorganización conceptual podría jugar un rol crítico en la relación entre neurocognición y metacognición [151].

Recientemente se ha demostrado que las personas jóvenes que se encuentran en riesgo clínico de psicosis presentan alteraciones en la neurocognición [152] y la cognición social [153]. De hecho, se ha observado que la correlación entre las capacidades de la teoría de la mente y la neurocognición puede incrementarse durante la progresión de la conversión del pródromo a la psicosis, especialmente en individuos que hacen este tránsito en un corto período de tiempo [154].

Se ha encontrado que el aumento del BMI es un predictor de pobre funcionamiento cognitivo, y que el ejercicio aeróbico podría relacionarse con la neurocognición general, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, cognición social y velocidad de procesamiento [155].

El grado de compromiso neurocognitivo es muy variable entre diferentes subgrupos de pacientes esquizofrénicos, estos pueden ir desde formas muy leves hasta las formas graves con un grado de compromiso muy severo [156, 157]; las formas de compromiso neurocognitivo muy severo han sido relacionadas con la presencia de síntomas negativos [156, 158]. De hecho, un reciente estudio multicéntrico conducido en Cataluña, España, que incluyó a 235 pacientes con un primer episodio psicótico y 240 controles sanos, reclutados entre 2009 y 2011, reportó que existe disfunción ejecutiva y social temprana, detectable, asociada a la persistencia de los síntomas negativos en el primer episodio psicótico la cual se relaciona con deterioro cognitivo generalizado [159].

Se ha reportado que los programas de rehabilitación dirigidos a mejorar la cognición social en estos pacientes podrían facilitar el proceso de recuperación [160], de cualquier manera esta observación deberá ser confirmada con investigaciones adicionales. Dada la cantidad de evidencia tan limitada que existe sobre la recuperación del paciente esquizofrénico, este tipo de estudio abre un posible camino que podría conducir a la recuperación de las personas afectadas, el cual vale la pena explorar.

El adecuado abordaje de las disfunciones cognitivas en estos pacientes es esencial pues el deterioro de estas funciones se encuentra relacionado directamente con el nivel de discapacidad.

## ***Adicciones***

La adicción es un trastorno crónico recurrente que puede conducir a varios tipos de alteraciones en diferentes dominios neurocognitivos.

El término adicción involucra no sólo substancias sino actividades muy diversas que comparten la capacidad de modificar la conducta del individuo (ver tabla 9).

Tanto el proceso de la dependencia como las substancias o actividades de las que se depende pueden llevar a la alteración de funciones específicas de la esfera cognitiva generando negación y otras distorsiones del pensamiento, derivadas de las modificaciones operadas por este proceso sobre la química cerebral generando una compleja alteración en el funcionamiento de éste órgano.

El adicto presenta un estado de uso compulsivo de la droga (la cual puede ser una substancia o actividad), donde a pesar del tratamiento farmacológico y psicosocial y otros intentos de controlarla, la tendencia adictiva persiste [161 - 163] de hecho, la característica básica de la adicción es la pérdida de control sobre la misma.

Tabla 9.: ¿A qué podemos ser adictos:

- Substancias legales: Alcohol, Azúcar, Cafeína, Comida, Tabaco, etc…
- Substancias ilegales: 2,5-demetoxi-4-bromo-feniletilamina (2CB, Venus, Nexus, TUCIBI), Alfa-PVP (Flakka, Sales de baño, Droga zombie), Cannabis, Cocaína, Crack, Fenciclidina (PCP), Gamma-hidroxibutirato (GHB), Hashis, Heroína, K2 (Spice, Incienso), LSD, Mefedrona, MDVP, Metilendioximetanfetamina (MDMA, Ecstasis), Provalerona, Psilocibina, etc…
- Actividades: Internet, Pornografía, Sexo, Televisión, Videojuegos, etc…
- Medicamentos: Anfetaminas, Anestésicos, Barbitúricos, Benzodiacepinas, Codeína, Hipnóticos no benzodiacepínicos (Zolpidem, Zopiclona, Eszopiclona, etc…), Ketamina, Meprobamato, Metilfenidato, Morfina, Opiáceos, etc…

Incluso luego de largos periodos de abstinencia, el riesgo de recaídas es muchas veces precipitado por claves asociadas al consumo, evidenciando el rol especial que los procesos de aprendizaje juegan en el mantenimiento de la conducta adictiva [164]. Estos procesos de aprendizaje pueden desempeñar un rol en el desarrollo de las recaídas, sensibilización, aprendizaje asociativo anormal y conducta compulsiva, memoria adictiva y adicción, múltiples sistemas de memoria y el desarrollo de la adicción [165].

Desde una perspectiva histórica, el uso de alucinógenos por el ser humano ha sido una práctica frecuente, ya sea en el contexto de un proceso curativo, un ritual para conectarnos con nuestros ancestros o con deidades o entidades metafísicas, u otro; nos han acompañado como un vehículo para trascender de nuestra realidad cotidiana.

Nuestros ancestros utilizaron el cannabis, el peyote, los hongos, el ayahuasca y muchas otras plantas con fines ritualísticos y medicinales [166] y aunque a veces nosotros usamos algunos de ellos con fines terapéuticos, como el can-

nabis, la feniletilamina, la psilocibina y la dimetiltriptamina para aliviar nuestras dolencias, nuestros jóvenes en cambio, muchas veces, utilizan sus derivados u otras drogas con otros propósitos.

Tabla 10. Tipos de drogas ilícitas usadas a lo largo de la vida, el último año, y el último mes entre personas mayores de 12 años. Números en miles. [Adaptada de referencia # 173 (tabla 1.1A)]

| DROGA | A lo largo de la vida | Durante el último año | Durante el último mes |
|---|---|---|---|
| DROGAS ILÍCITAS [1, 2] | 130,628 | 48,501 | 28,564 |
| Marihuana | 118,524 | 37,570 | 23,981 |
| Cocaína | 38,880 | 5,071 | 1,874 |
| Crack | 8,776 | 882 | 432 |
| Heroína | 4,981 | 948 | 475 |
| Alucinógenos | 41,490 | 4,903 | 1,390 |
| LSD | 25,861 | 1,896 | 374 |
| PCP | 6,450 | 103 | 21 |
| Ecstasis | 18,459 | 2,485 | 619 |
| Inhalantes | 24,404 | 1,660 | 600 |
| Metanfetaminas | 14,533 | 1391 | 667 |
| Uso inapropiado de psicofármacos | NR | 18,671 | 6,207 |
| Analgésicos | NR | 11,517 | 3,350 |
| Tranquilizantes | NR | 6,060 | 1,953 |
| Estimulantes | NR | 5,647 | 1,735 |
| Sedantes | NR | 1,531 | 497 |
| Opioides (Uso de heroína o uso inapropiado de analgésicos opiáceos. | NR | 11,824 | 3,649 |

1. Uso de drogas ilícitas incluye el uso inapropiado de prescripciones de psicofármacos, o el uso de marihuana, cocaína (incluyendo crack), heroína, alucinógenos, inhalantes o metanfetaminas.
2. Uso de drogas ilícitas a lo largo de la vida incluye el uso inapropiado de prescripciones de psicofármacos a pesar de que no se informa de estas estimaciones por la posible subnotificación.
3. NR = No reportado

Según datos obtenidos por el National Survey on Drug Use and Health, en el 2014 en los Estados Unidos, 27 millones de personas mayores de 12 años habían utilizado una droga ilícita en los últimos 30 días [(172)], esto da una idea de la magnitud del problema que plantea una conducta que acarrea serios problemas para la salud física y mental. Resulta interesante comparar este dato con la última encuesta realizada en 2016 la cual vemos en la tabla 10 [(173)] y, que independiente de la alta tasa de negación del consumo, nos muestra la enorme

cantidad de usuarios (las cifras están en miles) de drogas ilícitas, esta práctica tiene un impacto sobre la salud física y mental que aún no ha sido medido adecuadamente.

Los años recientes, sin embargo, se han destacado por un importante progreso en el desarrollo de investigaciones enfocadas a identificar el rol de la cognición en el desarrollo, mantenimiento y cese de la conducta adictiva [174 - 176].

Observaciones pre-clínicas y en humanos concuerdan en la hipótesis de que la adicción representa el deterioro patológico de procesos neurales que normalmente sirven para el funcionamiento cognitivo y afectivo [162]. Los cambios operados en el cerebro involucran de forma prioritaria a la corteza frontal como estructura encargada de la organización de la conducta intencional [167].

En términos generales la adicción se ha asociado a cambios moleculares y celulares a niveles cerebral que conducen a alteraciones en la memoria y el aprendizaje con cambios funcionales en los circuitos neuronales y modificaciones conductuales [162, 168]. Además, se han reportado diferentes alteraciones en la perfusión relacionadas con la conducta adictiva [169, 170]. También se ha señalado recientemente la existencia de un traslape entre los procesos cognitivos que involucran funciones como memoria, atención, razonamiento y control de impulsos y las regiones cerebrales involucradas en la conducta adictiva [171].

Algo importante de destacar es la relación existente entre adicción y estado de ánimo, ya que ambos pueden influir de manera negativa el uno sobre el otro. Aunque se sabe que las personas tienden a consumir substancias buscando una mayor exaltación anímica (como en el caso de los bipolares en quienes las situaciones de consumo se asocian más a las crisis de manía), se ha señalado recientemente que los estados afectivos negativos podrían ser un factor de vulnerabilidad para la adicción [177].

Por otra parte, se ha señalado que también algunos de los fármacos utilizados para el tratamiento de las adicciones podrían además ser causa de disfunciones cognitivas [178].

Un problema que debemos enfrentar frecuentemente quienes tratamos adicciones es la gran cantidad de mitos existentes en torno a la conducta adictiva, además del hecho de que los abusadores de drogas con mucha frecuencia consumen más de una droga. Esto, como podrá imaginar el lector, tiene efectos sumatorios sobre las funciones cerebrales. Otro problema es el de las drogas portero, que como el tabaco, el alcohol o la marihuana abren la puerta a otras

substancias con mayor poder adictivo, con efectos más deletéreos sobre la fisiología cerebral y por lo tanto causantes de mayor deterioro, o de un deterioro más acelerado.

Aunque la adicción en términos coloquiales se asume como la "pérdida de la voluntad" del adicto ante el objeto de su adicción, la voluntad como función cognitiva no está abolida en la conducta adictiva, el adicto siempre conserva la voluntad de decidir o no satisfacer el impulso adictivo; este aspecto ha sido ampliamente descrito por varios estudiosos del tema [176, 179].

Dentro de los principales cambios cognitivos que se han investigado y descrito se incluyen: desviación de la atención relacionada con la substancia [180], desmotivación y otros.

La exposición crónica a altas dosis de psico-estimulantes (como anfetamina, feniletilamina y otros) que elevan los niveles de dopamina y glutamato en la sinapsis [181, 182] tras lo cual, los receptores post-sinápticos desencadenan eventos de señalización interna a través de una vía dependiente del AMPc y Ca++ que resulta en una mayor fosforilación de CREB [181, 183] lo que a su vez, aumenta los niveles de ΔFosB la cual reprime al gen c-Fos con la ayuda de correpresores [181, 184, 185], esta represión actúa como switch molecular que activa la acumulación de ΔFosB en la neurona [186], la cual persiste en la neurona por 1 a 2 meses y se va acumulando gradual y lentamente con la exposición a altas dosis de estimulantes [184, 185] causando los cambios estructurales en el cerebro del adicto induciendo el estado adictivo [184, 185].

Los psicoestimulantes se han utilizado a través de la historia para incrementar la experiencia adictiva, pero también en la práctica médica para mejorar la atención, la anorexia, el vigor, la vigilia y el despertar [186]; algunos estimulantes que bloquean la recaptura de dopamina poseen algún efecto benéfico sobre el sueño; mientras otros, como las anfetaminas, poseen efectos más generales que muchas veces contraindican su uso. Y aunque algunos estimulantes utilizados en bajas dosis pueden incrementar la cognición y mejorar el rendimiento y funcionalidad del sujeto, muchos en cambio son adictivos y euforizantes en personas susceptibles, lo que ha constituido una limitante para su uso y además generan deterioro cognitivo, alterando funciones cognitivas como el aprendizaje, la memoria, los circuitos de la motivación, etc. [188].

Una de las adicciones más extendidas en todos los grupos de población y estratos sociales, es el alcoholismo, el cual parece incrementar la actividad de los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$; además, dependiendo de la dosis ingerida,

afecta también la liberación de dopamina, estimula los receptores 5HT3 y bloquea los receptores NMDA del glutamato. Se ha señalado que el alcoholismo produce cambios morfológicos y funcionales en el cerebro, particularmente en los circuitos fronto-cerebelares y de Papez que conducen a una amplia gama de alteraciones neuropsicológicas particularmente en lo referente a destrezas ejecutivas y motoras así como memoria episódica [189 - 191], con disminución del volumen de las substancias blanca y gris en las regiones fronto-temporales involucradas en los procesos inhibitorios [192, 194] los cuales se encuentran relacionados con las recaídas [194, 195].

También se ha reportado disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza frontal medial [196 - 198], corteza pre-frontal dorso-lateral [196] y vermis cerebelar superior [196].

Las alteraciones neurocognitivas relacionadas con el alcoholismo se encuentran descritas en la tabla 11, estos cambios contribuyen a las recaídas y pueden persistir incluso después de un prolongado periodo de abstinencia.

Tabla 11.: Alteraciones neuro-cognitivas reportadas en el alcoholismo [192, 198 – 205].

- Aumento de la impulsividad.
- Alteración de:
  - Cognición social.
  - Destreza motora.
  - Evaluación de riesgos.
  - Fluencia verbal.
  - Memoria de trabajo.
  - Memoria episódica.
  - Funciones ejecutivas.
  - Habilidades visuo-espaciales.
  - Procesamiento de emociones.
  - Proceso de toma de decisiones.
- Compromiso de otras destrezas meta-cognitivas.

La nicotina ha sido utilizada por los humanos desde hace varios cientos de años, es el alcaloide obtenido a partir de las hojas del tabaco el cual posee propiedades psicoactivas [200].

El tabaquismo se halla relacionado con hipoperfusión en importantes regiones corticales y subcorticales, lo que afecta la cognición y eleva la impulsividad [167].

La nicotina se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina. Estos receptores son canales iónicos activados por ligando. La nicotina particularmente se une saturando a los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ [206 - 208].

La figura 21 muestra la ocupancia de los receptores nicotínicos luego de la exposición al humo del cigarrillo, mostrando los efectos sobre dichos receptores observados tanto sobre el fumador activo como sobre el fumador pasivo. La sub-unidad $\alpha_4$ media la recompensa inducida por la nicotina, así como la tolerancia y la sensibilización [207].

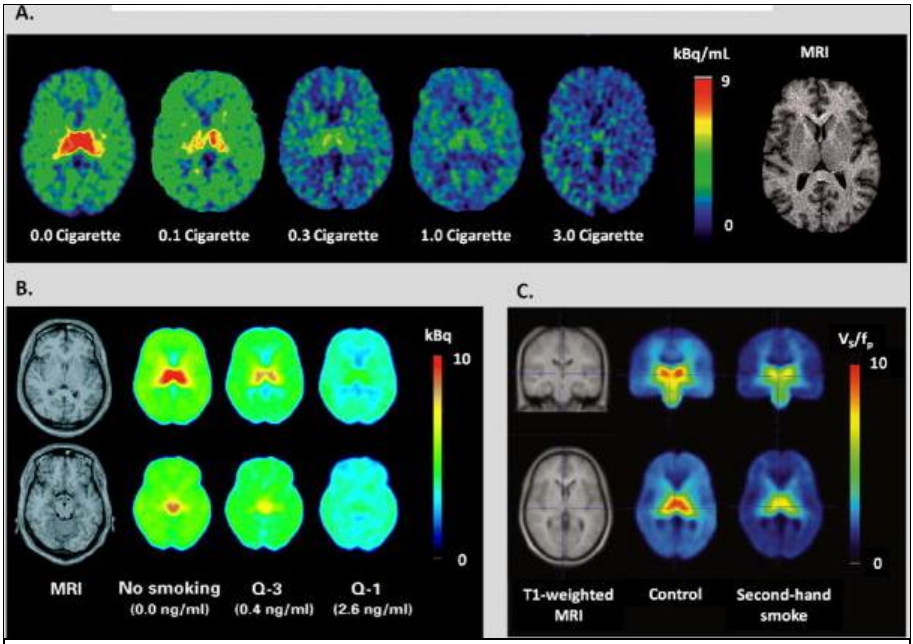



Figura 21. Ocupancia de receptores colinérgicos tras la exposición a humo de cigarrillo usando 2-FA-PET. Estudio de PET con 2-[$^{18}$F]fluor-3-(2(*S*)-azetidil-metoxi) piridina (abreviado como 2-FA) de la imagen de la ocupancia de receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$* por exposición al humo del tabaco en humanos in vivo. **(A)** Cortes horizontales a través del tálamo muestran que la ingesta de nicotina obtenida de cigarrillos fumados en cantidades usadas por fumadores cotidianos típicos ocupan casi por completo los receptores $\alpha_4\beta_2$* indicando que los fumadores mantienen saturados estos receptores a lo largo de día (Modificado de ref 203). **(B)** Resultado de la exposición a cantidades relativamente pequeñas de nicotina en un cigarrillo sin nicotina (Q-3, 0.05 mg de nicotina) y uno bajo en nicotina (Q-1, 0.6 mg nicotina) que resulta en 26% y 79% de ocupancia de los receptores repectivamente a lo largo del tálamo (panel superior) y tronco cerebral (panel inferior) (Modificado de ref 204). **(C)** Resultado de la exposición a nicotina en un fumador moderado de segunda mano resultando en 19% de ocupancia de $\alpha_4\beta_2$* tanto en fumadores como no fumadores expuestos (Modificado de ref 205).
Reproducido con permiso de Prof. Elliot A Stein PH. .D (Ref. 202).
Fuente: National Institute on Drug Abuse; National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services.
Cortesía: National Institute on Drug Abuse, IRP, Neuroimaging Research Branch, National Institutes of Health (NIDA/NIH).

Los cannabinoides, por otra parte, incluyen un grupo de moléculas que actúan sobre los receptores cannabinoides e incluyen: los endocannabinoides, o cannabinoides endógenos; los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos [209]. En el cuerpo de los mamíferos, aves, peces y reptiles se han identificado dos tipos de receptores cannabinoides [209 – 214], los receptores cannabinoides tipo 1 ($CB_1$) y los receptores cannabinoides tipo 2 ($CB_2$); ambos se hayan involucrados en un importante número de funciones fisiológicas a nivel de sistema nervioso central y periférico asi como en órganos periféricos.

Figura 22. Muestra de dos diferentes variedades de marihuana (ruderalis en floración e índica).

Los receptores cannabinoides tipo 1 se encuentran principalmente en el cerebro (ganglios basales, sistema límbico, núcleo estriado e hipocampo) y cerebelo, retina, cámara anterior del ojo y sistema reproductivo masculino y femenino; mientras los receptores cannabinoides tipo 2 se encuentran casi exclusivamente en el sistema inmune, las células sanguíneas y keratinocitos,

El principal compuesto psicoactivo cannabinoide de la marihuana es el δ-9 tetrahidrocannabinol (THC) [215] con funciones sobre el cerebro, el sistema inmune y linfocitario. Se han encontrado más de 100 tipos de cannabinoides en la Cannabis sativa [216], los más comunes se incluyen en la tabla 12.

Tabla 12.: Principales compuestos cannabinoides de la marihuana.

- CBC (Cannabicromen)
- CBCA (Ácido cannabidiólico)
- CBCV (Cannabicromovarin)
- CBCVA (Ácido cannabicromevarínico)
- CBD (Cannabidiol)
- CBDA (Ácido cannabidiólico)
- CBDV (Cannabidivarin)
- CBDVA (Ácido cannabidivarínico)
- CBE (Cannabielsoin)
- CBG (Cannabigerol)
- CBGA (Ácido cannabigerólico)
- CBGM (Cannabigerol monometil éter)
- CBGV (Cabbabigerovarin)
- CBGVA (Ácido cannabigerovarínico)
- CBL (Cannabiciclol)
- CBN (Cannabinol)
- CBT (Cannabicitran)
- CBV (Cannabivarin)
- THC ($\Delta^9$-tetrahidrocannabinol)
- THCA (Ácido $\Delta^9$-tetrahidrocannabinólico)
- THCV (Tetrahidrocannabivarin)
- THCVA (Ácido tetrahidrocannabivarínico)

El sistema natural de endocannabinoides cerebrales es un sistema complejo y participa en una variedad de funciones entre las que se encuentran el desarrollo cerebral, las emociones, la recompensa y la cognición.

El desarrollo de diferentes compuestos con cannabinoides sintéticos (Dronabinol, Nabilone, Nabiximols, Rimonabant…) así como la tendencia mundial hacia la legalización de la marihuana como opción terapéutica para un sinnúmero de dolencias, abre también una puerta que podría desembocar en el incremento desmesurado del uso recreativo con las consecuencias negativas del abuso de la misma sobre las funciones cognitivas.

En tal sentido, se ha señalado compromiso de la capacidad volitiva (que se manifiesta en apatía y pérdida de la iniciativa), alteración del razonamiento abstracto, de la planificación, alteración del control de los impulsos, alteraciones en la atención, memoria, formación de conceptos, motivación, flexibilidad cognitiva [217, 218], los cuales pueden persistir incluso 30 días después del consumo [218].

Tabla 13. Usos médicos de la marihuana [219 - 230].

- Anorexia y pérdida de peso en pacientes con SIDA.
- Ansiolítico.
- Antiemético.
- Antiepiléptico.
- Antiinflamatorio.
- Antiviral.
- Antitumoral.
- Dolor articular.
- Dolor crónicos.
- Dolor inflamatorio.
- Dolor neuropático.
- Enfermedad de Alzheimer.
- Enfermedad de Parkinson.
- Esclerosis múltiple.
- Fibromialgia.
- Glaucoma.
- Hipnótico.
- Hipoglucemiante.
- Náuseas.
- Tratamiento paliativo del cáncer.
- Otros…

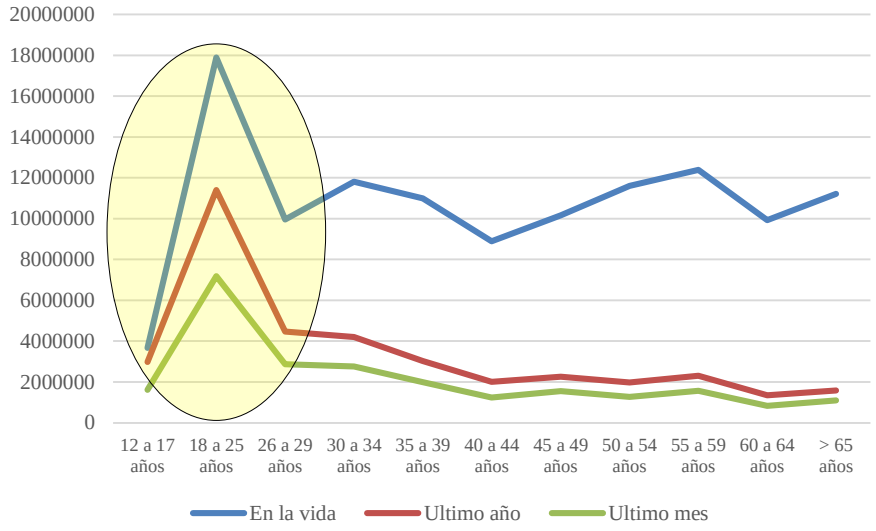
De cualquier forma, el propósito de este material no es entrar a discutir el uso médico de la marihuana, el cual, está de más decirlo, ha sido ampliamente demostrado en una gran cantidad de estudios; y para una enorme cantidad de dolencias (ver tabla 13), sino revisar el impacto de su uso y de su abuso sobre las funciones cognitivas del usuario.

Por otra parte, el uso de cannabis en adultos se ha asociado a impulsividad, alexitimia y múltiples signos de disfunción del lóbulo frontal [222], El compromiso de las funciones ejecutivas se evidencia tanto en la pérdida del control del impulso por usar la droga como en la dificultad para interrumpir el consumo.

El gráfico 1, nos da una idea del grupo de población con mayor índice de consumo de marihuana en los Estados Unidos, este es el grupo que se encuentra comprendido entre los 12 y los 29 años de edad. Y aunque los datos reflejan

la conducta de la población estadounidense no resulta difícil traspolar estos resultados a otros grupos de población.

Grafico 1. Uso de marihuana a lo largo de la vida, durante el último año y durante el último mes por edad. Datos obtenidos en 2016 (Fuente: Referencia 171 adaptado de tabla 1.16A).




Las investigaciones destinadas a encontrar los mecanismos de acción del cannabis han visto frutos hasta en las postrimerías del siglo pasado, cuando se anuncia el rol de la anandamida como ligando natural del receptor de cannabinoides y su acción inhibitoria sobre el AMPc mediado por proteínas G en las células blanco [223]. Como ya fue señalado, se han identificado dos principales receptores de cannabinoides acoplados a proteínas G, $CB_1$ y $CB_2$, la acción sobre estos receptores es la que determinan la respuestas celulares [224], La unión a receptores $CB_1$ inhibe la liberación de $Ca^{++}$ hacia el exterior de la célula, mientras los receptores $CB_2$ podrían alterar el curso de la respuesta inmune, suprimiendo la inflamación [225].

Un estudio publicado recientemente en 1,136 pacientes psiquiátricos recién egresados de tratamiento agudo encontró una asociación unidireccional entre el uso de cannabis y el potencial de violencia, los pacientes que utilizan cannabis tienen 2.44 veces mayor riesgo de desencadenar conductas violentas [226]. Además, se ha encontrado que el uso de cannabis en menores de 16 años años

de edad se asocia a esquizotipia (anhedonia introvertida) y posiblemente psicosis, particularmente en mujeres [227], así como a incremento del riesgo y toma de decisiones impulsivas [228].

Finalmente, se ha reportado que los pacientes psicóticos que usan cannabis frecuentemente antes del inicio de la esquizofrenia tienen mayor predisposición genética a desarrollar esquizofrenia [215].

El Hachis se obtiene a través de la resina de la marihuana, en forma de pasta color café obscuro, sus efectos cognitivos don similares a los de la marihuana, sin embargo puede estar contaminada con diversos productos químicos los cuales producen efectos sumatorios a los de la substancia original.

Figura 23. Cocaína en su estado listo para inhalarse.

Otra importante causa de adicción es el uso de cocaína, que ha sido considerado un serio problema de salud pública [218], con serias repercusiones sobre la salud mental del usuario. y su uso se ha asociado a déficits cognitivos. Es muy diferente el impacto producido en los que consumen bajas cantidades de cocaína con fines estimulantes (popular en sur américa entre los que mastican la hoja de la coca) en comparación con los grandes consumidores que utilizan dosis más elevadas y vías de administración más eficaces. La historia del uso de cocaína fue precedida por una época de consumo libre y aceptación social, en que se promovía su consumo con propósitos diversos inclusive con fines comerciales explotando sus propiedades psicoactivas.

Figura 24. Hojas de coca.

La cocaína bloquea la recaptura de monoaminas (dopamina, norepinefrina y serotonina) lo cual ha sido asociado a sus propiedades adictivas [231].

Además de los déficits cognitivos, en la dependencia de cocaína (ver tabla 14) se ha reportado disminución de la función dopaminérgica estriatal [235], baja perfusión frontal y temporal [236], además se han observado alteraciones estructurales y funcionales en la corteza pre-frontal media, corteza orbito-frontal, corteza cingulada anterior y corteza temporal [168, 237, 238].

También se ha reportado que el uso prolongado de cocaína puede conducir a efectos cardiotóxicos [239] y neurovasculares [240]. En este sentido, Tamzri y Almest [240] en su interesante estudio de neuroimágenes demuestran la presencia de vasoespasmo y estenosis de la arteria cerebral media posterior al consumo de cocaína.

El crack es un subproducto de la cocaína, de uso popular por su bajo costo, se halla compuesto de una mezcla de cocaína con bicarbonato de sodio. Sus efectos neurocognitivos son los mismos que los observados con la cocaína, aunque se ha sugerido que tiene un mayor poder adictivo.

Otra adicción que está en auge y ha sido causa reciente de muerte en los EEUU la constituye la adicción a los opiáceos [241, 242].

Tabla 14.: Alteraciones neurocognitivas relacionadas con el uso de cocaína.

| En usuarios de cocaína (tan-to recreacionales como de-pendientes) se reportan alteraciones cognitivas en [168, 232 - 234]: |
|---|
| Aprendizaje verbal. |
| Atención. |
| Cognición social. |
| Empatía emocional. |
| Flexibilidad cognitiva |
| Funciones ejecutivas. |
| Impulsividad. |
| Memoria declarativa. |
| Memoria de trabajo. |
| Reconocimiento de emociones. |
| Toma de decisiones. |
| Velocidad de procesamiento. |
| Disfunción cognitiva global. |

Aunque una de la condiciones más frecuentemente asociadas al uso de opiáceos, como es el tratamiento del dolor crónico, puede ser causa de disfunciones afectivas y cognitivas particularmente en lo referente a aprendizaje y memoria por la alteración de la neurogénesis hipocampal [243], el consumo de opiáceos puede causar alteración en: atención, memoria, generalización y pensamiento abstracto [244] además de inhibir la neurogénesis y alterar los mecanismos de la memoria y el aprendizaje e inducir a la formación de memoria aberrante [245].

Figura 25: Papaver somníferum. Imagen de adormidera a la cual ya se le cayeron los pétalos y de cuya resina se obtiene el opio. (Reproducida de: CC BY-SA 2.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4745139

Los recuerdos relacionados con la recompensa en usuarios de morfina, se ha asociado con cambios en la plasticidad neural y sináptica en el hipocampo ventral, los cuales podrían estar relacionados con la recaída [243].

Estudios realizados en adultos adictos a opiáceos han encontrado bajos cocientes de inteligencia emocional [243].

Otra importante fuente de adicción la constituyen las anfetaminas (anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina), que incluyen una serie de compuesto químicos derivados de la efedrina, todas comparten su potente efecto adrenérgico psicoestimulante.

Figura 26. Metanfetaminas. (Reproducida de: Dpto de Justicia de los Estados Unidos - Desoxyn 5 mg tabletas, Kamu Malı, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18017648

Se ha observado que el uso crónico de metanfetaminas (4 y 8 mg/kg/día) en ratas produce actividad desorganizada en campo abierto, alteración en la conducta de alerta exploratoria y estadio pseudo ansiosos, además de regulación a la baja de los transportadores de dopamina en el estriado y afectación de la funcionalidad de las terminales dopainérgicas en el núcleo accumbens [246]. El impacto neurotóxico de la exposición crónica a anfetaminas sobre la integridad del sistema dopaminérgico estriatal había sido reportado previamente con datos obtenidos a partir de estudios con neuroimágenes [247], así como las consecuencias conductuales asociadas con la exposición a largo plazo a derivados anfetamínicos [248, 249, 250].

Aunque la administración aguda de derivados anfetamínicos se ha asociado a mejoría transitoria en el funcionamiento psicomotriz, la atención y la velocidad perceptual así como a un incremento en el riesgo de toma de decisiones [251 - 253]) el impacto del uso crónico de las anfetaminas sobre la cognición involucra alteraciones en la memoria, el aprendizaje, la velocidad psicomotriz y el procesamiento de información [249, 254]. alteraciones en la percepción del tiempo, alteración de la memoria prospectiva basada en el tiempo y memoria de trabajo espacial [254].

Aunque el impacto de su uso en un cerebro en desarrollo o el impacto sobre el desempeño neurocognitivo a largo plazo no han sido estudiados, hoy en día es causa de preocupación el abuso en la prescripción de moléculas psicoestimulantes (anfetaminas, metilfenidato, atomoxetina, etc.) en niños y adolescentes (para el tratamiento del déficit de atención e hiperactividad) [255; 256] sobre todo por los efectos sobre el sueño [257], el apetito [258], cardiovasculares [255, 257, 259 - 261] y el riesgo de muerte súbita [255, 260] y mortalidad por complicaciones cardiovasculares en la vida adulta [257]. Se ha reportado que el déficit de atención e hiperactividad tiene una prevalencia de 3 a 5% [262, 263], sin embargo cuando uno ve que hay Colegios donde más de la mitad o casi toda la clase están diagnosticados con déficit de atención e hiperactividad no deja de surgir

la preocupación en torno al abuso diagnóstico y, peor aún, del abuso en el tratamiento.

Uno de los derivados anfetamínicos muy popularizados en discotecas, night clubs, conciertos de música electrónica y sitios similares, es el 3,4-metiledioximetanfetamina (MDMA, Ecstasis) que supuestamente ayuda a la apertura emocional hacia los otros, sin embargo el uso a largo plazo parece ejercer el efecto contrario [264]. Su efecto agudo sobre la transmisión monoaminérgica se traduce en incremento de la alerta, hipertermia, disminución del apetito y euforia; y su uso a largo plazo puede generar neurotoxicidad y psicosis e incluso se ha descrito un síndrome alucinógenico persistente [265]. Se ha señalado que el MDMA causa severo daño en hipocampo, estriado y corteza [266, 267]. El efecto neurotóxico sibre el hipocampo se traduce en problemas en el aprendizaje y la memoria [268].

Figura 27. MDMA en forma cristalina, la presencia de impurezas y adulterantes puede provocar el color amarillento, la forma pura es de color blanco. Reproducida de Thawt Hawthje - https://secure.flickr.com/photos/thawt/8019572701, CC BY 2.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23134406

La fenciclidina (PCP) es un derivado de la arilciclohexilamina utilizado durante mucho tiempo como anestésico, es antagonista del receptor NMDA, produce pérdida de coordinación de las redes hipocampales [269]. Los efectos incluyen trastornos del movimiento, habla arrastrada, inyección conjuntival, reacciones de despersonalización, alucinaciones, euforia, distorsión de la imagen corporal, pérdida de los límites del yo, psicosis, paranoia, conducta agresiva, convulsiones e impulsos suicidas. También se han reportado déficits en la cognición social [270], déficit en la capacidad de reconocer nuevos objetos [271, 272]. Los efectos neurocognitivos a largo plazo casi no han sido estudiados.

Figura 28. fenciclidina de varias formas confiscada por la DEA. Reproducida de; Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1766915

*Figura 29. Psilocybe mexicana. Reproducida de De Cactu - Photo by Cactu, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2959066*

El consumo de hongos alucinógenos es una de las prácticas más antiguas de la humanidad, hoy en día, aunque aún forma parte de los rituales en algunas comunidades indígenas su uso se ha extendido a los jóvenes que los consumen con fines diferentes. Estas experiencias místicas pueden tener efectos duraderos [274]. La substancia responsable de los efectos es la psilocibina presente en concentraciones variables en la sombrilla y el tallo de una amplia variedad de basidiomicetos. Sus efectos son mediados principalmente por los receptores 5-$HT_{2A}$ [275, 276]. Altera las formas automáticas de activación sensoriomotora y las respuestas inhibitorias [273]. Entre los efectos experimentados por sujetos intoxicados se describe alteración en la percepción del tiempo, experiencias místicas y alucinatorias. Además se han descrito cambios en la percepción, cognición, afecto, volición y somestesia [277 - 279].

Un problema aún más serio lo plantean las nuevas drogas de diseño (muchas de ellas producidas en India o en China), de bajo costo y cuya popularidad entre los sectores más jóvenes de la población es creciente. Con estas drogas muchas veces se ignoran los componentes utilizados en su formulación y son capaces de causar cuadros severos de intoxicación (con ansiedad, ataques de pánico, psicosis severa, trastornos de los movimientos y toda una serie de daños sistémicos como vasculitis, hipertensión, etc…) con repercusiones sobre la capacidad cognitiva aún desconocida pero con efectos severos sobre el funcionamiento global y del sistema nervioso central donde pueden causar daños permanentes.

Desde hace algún tiempo se viene advirtiendo sobre el aparecimiento de toda una serie de nuevas drogas, generalmente de diseño, las cuales pueden resultar incluso mortales a la hora de consumirlas y sobre las cuales aún se carece de estudios sobre su impacto neurocognitivo (algunas de estas se muestran en la tabla 15.

Tabla 15.: Nuevas drogas de diseño.

- 3.4-metilendioxi-N-metilcatinona (Metilona, MDMC, bk-MDMA, M1). Es un psicotrópico derivado de las fentilaminas, anfetaminas y catinonas, con propie-

dades psicodélicas y estimulantes. Sus efectos han sido poco estudiados, disminuye la concentración y altera la percepción del tiempo, además produce cuadros psicóticos graves entre otros efectos.

- 4-ACO-DMT. Es una droga sintética del grupo de las triptaminas, con efectos similares a los hongos alucinógenos. Generalmente se encuentra mezclada con 4-OH-DMT.
- 4'-metoxi-α-pirrolidinopentiofenona (4-MeO-α-PVP, MOPVP). Es una droga sintética estimulante de la clase de las catinonas.
- 4-MMC (Mefedrona, Miau-Miau). Droga sintética derivada de las anfetaminas y catinonas, con efectos tóxicos sobre la transmisión serotoninérgica y dopaminérgica.
- 6-MAPB. Droga síntética euforizante y energizante levemente alucinógena.
- 25I-NBOM (25I, N-Bomb, Smiles). Droga sintética de la familia de las fenetilaminas con efectos psicodélicos.
- α-Pirrolidinohexiofenona (α-PHP, alfa-PHP, α-Pirrilodinohexanofenona, PV-7). Es un estimulante sintético derivado de las catinonas
- α-Pirrolidinopentiofenona (Alfa-PVP, O-2387, β-ketoprolintano, desmetilpirovalerona, flakka, droga zombie): Droga sintética del grupo de las catinonas de la familia de las feniletilaminas, inhibe la recaptura de dopamina y norepinefrina, causa hiperestimulación, severos cuadros delirantes, trastornos del movimiento, canibalismo y automutilaciones y suicidio
- α-Pirrilodinopentiotiofenona (α-PVT) es un estimulante sintético derivado de las catinonas

Figura 30. Efectos producidos por la droga "Krokodrile" sobre los tejidos blandos. (imagen de dominio público).

Desomorfina (Dehidrodesoxicodeína, Krokodrile): Es un opioide sintético que causa flebitis y gangrena destruyendo la piel, el tejido blando y los huesos, requiriendo muchas veces la amputación de la extremidad afectada. Esta es una droga de origen casero derivada de la codeína mezclada con ingredientes como thinner, gasolina y otros ingredientes tóxicos y altamente corrosivos.

- DOC. Es una fenetilamina psicodélica de larga duración.
- MDPV (metilenedioxipirovalerona). Produce pánico, psicosis graves y conductas erráticas.

- Napirona (O-2482, Naftilpirovalerona). Es una pirovalerona derivada de las catinonas. No hay suficiente datos sobre su seguridad y toxicidad. Afecta la recaptura de dopamina, serotonina y norepinefrina.
- Nitrato de amilo (Propper, droga del amor). Se obtiene mezclando alcohol amílico y ácido nítrico. Produce euforia, desinhibición sexual, relaja los músculos del ano y potencia el orgasmo.
- Pentedrona (α-metilamino-valerofenona). Es un estimulante derivado de las catinonas, al menos se ha reportado una muerte por fallo cardíaco.

Por último y recapitulando, uno de los principales tropiezos que uno encuentra a la hora de evaluar las funciones cognitivas entre pacientes que abusan de substancias es que en la mayor parte de casos los pacientes abusan de varias substancias lo que hace difícil discriminar entre los efectos sobre la cognición de las substancias por separado.

## ***Crisis psicogénicas no epilépticas***

Las crisis psicogénicas no epilépticas (CPNE) generalmente son de naturaleza emocional y constituyen un diagnóstico muy frecuente entre las causas de referencia de pacientes a los centros especializados en epilepsia [280 - 285]. Se ha reportado en cerca de 5 a 20% de pacientes en clínicas de epilepsia, con un franco predominio femenino [285] y su prevalencia se ha estimado en alrededor de 33/100,000 [286]. Las CPNE han sido definidas como eventos paroxísticos e involuntarios caracterizados por cambios en el nivel de consciencia, conducta, actividad motora y función autonómica [287].

El diagnóstico adecuado hecho tempranamente se asocia a un mejor pronóstico [288]. Sin embargo, el error en el diagnóstico es tan grande, que se ha estimado una latencia diagnóstica de 5 a 7 años entre la primera crisis y el diagnóstico de CPNE [289, 290].

Este error diagnóstico puede llevar a peor calidad de vida, discapacidad y a mayor utilización de servicios médicos [291], además de situaciones iatrogénicas por el uso innecesario de medicamentos [292], e incluso puede llegar a amenazar la vida de la persona afectada [293]. Además se ha reportado que los pacientes con CPNE tienen peor calidad de vida que los pacientes epilépticos [294, 295].

Se ha reportado que estos pacientes muchas veces presentan patrones conductuales problemáticos y relaciones inestables con limitada capacidad de adaptación a los eventos estresores cotidianos [296] incluso en la clínica estos pacientes pueden generar rechazo en algunos profesionales de la salud.

Pese a todo lo anterior el verdadero problema, desde una perspectiva cognitiva, de los pacientes con CPNE lo constituye el error diagnóstico, que los expone al uso innecesario de medicamentos, algunos de los cuales pueden tener un impacto negativo sobre las funciones cognitivas (ver capítulo sobre efectos cognitivos de los fármacos anticonvulsionantes) afectando la calidad de vida de la persona afectada.

## *Conclusiones*

Es importante en la evaluación de cada paciente la evaluación de las diferentes funciones de la esfera cognitiva, el examen clínico basado no sólo en la entrevista del paciente sino en la observación de su marcha y conducta, el uso de herramientas como el mini mental test y pruebas cognitivas computarizadas o no, resulta de mucha ayuda para la identificación temprana de déficits que puedan llevar a reconocimiento precoz de las patologías que se acompañan de deterioro cognitivo, para dar un abordaje terapéutico oportuno y adecuado.

La identificación de marcadores de daño cognitivo lo más precozmente posible es esencial para el desarrollo de estrategias que ayuden a prevenir o detener dicho daño.

Los pacientes con enfermedades del espectro ansioso, del espectro afectivo y del espectro psicótico son particularmente vulnerables desde el punto de vista cognitivo y su abordaje temprano es esencial para evitar el daño cognitivo.

Las adicciones tienen un impacto severo sobre las funciones y el desempeño cognitivo el cual puede llegar a ser, en algunos casos, irreversible, y es un aspecto que debe ser estudiado adecuadamente.

Las modificaciones al estilo de vida son un factor que adquiere relevancia creciente: El ejercicio al aire libre, el sueño adecuado, las modificaciones dietéticas (aumentar la ingesta de verduras y frutas y eliminar la ingesta de grasas trans y saturadas) y la ingesta de suplementos vitamínicos (Vit E y B12), además evitar el consumo de tabaco, alcohol o drogas.

## *Agradecimientos:*

Los autores agradecen al profesor:

Elliot A Stein, National Institute on Drug Abuse, IRP, Neuroimaging Research Branch, National Institutes of Health (NIDA/NIH), por la autorización para reproducir la figura número 20.

# *Referencias bibliográficas:*


1. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008; 148(6):427-34. PMID: 18347351.
2. World Health Organization. **Dementia: a public healthy priority (Executive Sumary).** 2012.
3. Smith PJ, Blumenthal JA. Dietary factors and cognitive decline. *J Prev Alzheimers Dis.* 2016; 3(1):53-64. PMID: 26900574.
4. Alzheimer's Association. 2017. **Alzheimer's Disease facts and figures.** http://www.alz.org/facts/overview.asp
5. Swan GE, Carmellli D, Reed T, Harshfield GA, Fabsitz RR, Eslinger PJ. Heritability of cognitive performance in aging twins. The National Heart, Lung and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol.* 1990; 47(3):259-62. PMID: 2310310.
6. McClrean GE, Johansson B, Berg S, et al. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science.* 1997; 276(5318):1560-3. PMID: 9171059.
7. Assmann KE, Lassale C, Andreeva VA, et al. A healthy dietary patterns at midlife, combined with a regulated energy intake, is related to increased odds for healthy aging. *J Nutr.* 2015; 145(9):2139-45. PMID: 26246320.
8. Rathbone AT Tharmaradinam S, Jiang S, Rathbone MP, Kumbhare DA. A review of the neuro- and systemic inflammatory response in post-concussion symptoms: introduction of the "post-inflammatory brain syndrome". *Brain Behav Immun.* 2015; 46:1-6. PMID: 25736063.
9. Yimiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(2):181-213. PMID: 20970492.
10. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience.* 2013; 246:199-229. PMID: 23644052.
11. Harrington ME. Neurobiological studies of fatigue. *Prog Neurobiol.* 2012; 99(2):93-105. PMID: 22841649.
12. Assmann KE, Touvier M, Andreeva VA, et al. Midlife plasma vitamin D concentration and performance in different cognitive domains assessed 13 years later. *Br J Nutr.* 2015; 113(10):1628-37. PMID: 25864611.
13. Goodwill AM, Szoeke C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(10):2161-8. PMID: 28758188.
14. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1353:60-71. PMID: 26132277.
15. Burger KS, Stice E. Relation of dietary restrains scores to activation of reward-related brain regions in response to food intake, anticipated intake, and food pictures. *Neuroimage.* 2011; 55(1):233-9. PMID: 21147234.
16. Swithers SE. Artificial sweeteners are not the answer to childhood obesity. *Appetite.* 2015; 93:85-90. PMID: 25828597.
17. Cardoso S, Seiça R, Moreira PI. Diabesity and brain energy metabolism: the case of Alzheimer's disease. *Adv Neurobiol.* 2017; 19:117-50. PMID: 28933063.
18. Bae S, Shimada H, Lee S, et al. The relationships between components of metabolic syndrome and mild cognitive impairment subtypes: A cross-sectional study of Japanese older adults. *J Alzheimer's Dis.* 2017; 60(3):913-21. PMID: 28922149.
19. Li P, Stewart R, Butler A, Gonzales-Cota AL, Harmon S, Saikoff L. GABA-B controls persisten Na+ current and coupled Na+ activated K+ current. *eNeuro.* 2017; 4(3): pii:ENEURO.0114-17.2017. PMID: 28660246.
20. Hu L, Wang B, Zhang Y. Serotonin 5-HT6 receptors affect cognition in a mouse model of Alzheimer's disease by regulating cilia function. *Alzheimer's Res Ther.* 2017; 9(1):76. PMID:28931427.
21. Caraci F, Nicoletti F, Copani A. Metabotropic glutamate receptors: the potential for therapeutic applications in Alzheimer's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 38:1-7. PMID: 29278824.
22. Noh HM, Oh S, Song HJ, et al. Relationships between cognitive function and body composition among community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2017; 17(1):259. PMID: 29096612.

23. Solas M, Milagro FI, Ramírez MJ, Martínez MA. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 37:87-92. PMID: 29107872.
24. Trivedy JK. Cognitive deficits in psychiatric disorders: current status. *Indian J Psychiatry*. 2006; 48(1):10-20. PMID: 20703409.
25. Schirinzi T, Di Lazzaro G, Sancesario GM, et al. Levels of amyloid-beta-42 and CSF pressure are directly related in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(12):1621-25. PMID: 28866757.
26. Casaletto KB, Elahi FM, Bettcher BM, et al. Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology*. 2017 Sep 22. pii: 10.1212/WNL.0000000000004569. PMID: 28939668.
27. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheirmer's disease – A systematic review. *Eur J Radiol*. 2017; 94:16-24. PMID: 28941755
28. Mora Villalobos M, Conteras J, Valerio D, Raventós H, Berri MS, Silverman J. Desempeño de la prueba "Mini Mental State Examination" en personas adultas mayores sin deterioro. VI Congreso Internacional de Gerontología. Intervención gerontológica centrada en la persona. Reto Actual. Agosto 2017 (Conference paper).
29. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016; 12(4):459-509. PMID: 27570871.
30. Reumiller CM, Schmidt GJ, Dhrami I, Umlauf E, Rappold E, Zellner M. Gender-related increase of tropomyosin-1 abundance in platelets of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *J Proteomics*. 2017 Dec 23. pii: S1874-3919(17)30441-4. PMID: 29278785.
31. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute of Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*. 2012; 8(1):1-13. PMID: 22265587.
32. Morris JC. Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005; 19(3):163-5. PMID: 16118535.
33. Alzheimer's Association. La enfermedad de Alzheirmer. 2011; Pág. 1-4. Disponible en https://www.alz.org/documents/greaterillinois/La_enfermedad_de_Alzheimer.pdf.
34. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(2):195-204. PMID: 14728627.
35. Kramer P, Bressan P. Our (mother's) mitochondria and our mind. *Perspect Psychol Sci*. 2017 Sep 1:1745691617718356. PMID: 28937858. [Pendiente de publicación].
36. Karssemeijer EGAE, Aaronson JAJ, Bossers WJW, Smits TT, Olde Rikker MGMM, Kessels RPCR. Positive effects of combined cognitive and physical excercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment of dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017; 40:75-83. PMID: 28912076.
37. Yu F, Bronas UG, Konety S, et al. Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease: study protocol of a randomized controlled trial (The FIT-AD trial). *Trials*. 2014; 15:394. PMID: 25304364.
38. Kueider AM, An Y, Tanaka T, et al. Sex-Dependent associations of serum uric acid and function during aging. *J Alzheimers Dis*. 2017; 60(2):699-706. PMID: 28922153.
39. Burke SL, Rodríguez MJ, Barker W, et al. Relationship between cognitive performance and measures of neurodegeneration among hispanic and white non-hispanic individual with normal cognition, mild cognitive impairment and dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017; 18:1-12. PMID: 28918757.
40. Weijenberg RAF, Delwel S, Ho BV, Wierink CD, Lobbezoo F. Mind your teeth – the relationship between mastication and cognition. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2017; 124(9):435-40. PMID: 28920970.
41. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*. 2014; 53(1):1-23. PMID: 23892520.
42. Power MC, Rawlins A, Sharrett AR, et al. Association of midlife lipids with 20 years cognitive change: A cohort study. *Alzheimers Dement*. 2017; pii: S1552-5260(17)33691-9. PMID: 28916238.
43. Han X, Rozen S, Boyle SH, et al. Metabolomics in early Alzheimer's disease: identification of altered plasma sphingolipidome using shotgun lipidomics. *PLoS One*. 2011; 6(7):e21643. PMID: 21779331.

44. Orešič M, Hyötyläinen T, Herukka SK, et al. Metabolome in progression to Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2011; 1:e57. PMID: 22832349.
45. Sato Y, Suzuki I, Nakamura T, Bernier F, Aoshima K, Oda Y. Identification of a new plasma biomarker of Alzheimer's disease using metabolomics technology. *J Lipid Res.* 2012; 53(3):567-76. PMID: 22203775.
46. Trushina E, Dutta T, Persson XM, Mielke MM, Petersen RC. Identification of altered metabolic pathways in plasma and CSF in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using metabolomics. *PLoS One.* 2013; 8(5):e63644. PMID: 23700429.
47. Whiley L, Sen A, Heaton J, et al. Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2014; 35(2):271-8. PMID: 24041970.
48. Priotsi P, Kim M, Whiley L, et al. Association of blood lipids with Alzheirmer's disease: A comprehensive lipidomics analysis. *Alzheimer Dement.* 2017; 13(2):140-51. PMID: 27693183.
49. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med.* 2014; 20(4):415-8. PMID: 24608097.
50. Xu J, Wang LL, Dammer EB, et al. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015; 30(5):439-47. PMID: 25614508.
51. Szalkai B, Golmusz VK, Golmusz VI, Coalition Against Major Diseases. Identifying combinatorial biomarkers by association rule mining in the CAMD Alzheimer's database. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017; 73:300-7. PMID: 28918286
52. Sureda A, Xavier C, Tejada S. Neuroprotective effects of flavonoid compounds on neuronal death associated to Alzheimer's disease. *Curr Med Chem.* 2017 Dec 25. [Epub ahead of print]. PMID: 29278202.
53. Bombardi Duarte AC, Santana MG, di Camilo Orfali G, Parisi CT, Priolli DG. Literature evidence and ARRIVE assessment on neuroprotective effects of flavonoids in neurodegenerative diseases models. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017 Dec 20. [Epub ahead of print]. PMID: 29268692.
54. Momtaz S, Hassani S, Khan F, Ziaee M, Abdollahi M. Cinnamon; a promising prospect towards Alzheimer's disease. *Pharmacol Res.* 2017 Dec 16. [Epub ahead of print]. PMID: 29258915.
55. Bahar-Fuchs A, Webb S, Bartsch L, et al. Tai-lored and adaptative computerized cognitive training in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2017. 60(3):889-911. PMID: 28922158.
56. Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2017 Dec 19. pii: S1053-8119(17)31072-8. [Epub ahead of print]. PMID: 29277405.
57. D'Arrigo JS. Nanotherapy for Alzheimer's disease and vascular dementia: Targeting senile endothelium. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017 Dec 8. pii: S0001-8686(17)30359-7. [Epub ahead of print]. PMID: 29274774.
58. Carradori D, Balducci C, Re F, et al. Antibody-functionalized polymer nanoparticle leading to memory recovery in Alzheimer's disease-like transgenic mouse model. *Nanomedicine.* 2017 Dec 14. [Epub ahead of print]. PMID: 29248676.
59. Davis KL, Mohs RC, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A, Hollister LE, Kopell BS. Physostigmine: improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science.* 1978; 201(4352):272-4. PMID: 351807.
60. Salomon AR, Marcinowski KJ, Friedland RP, Zagorski MG. Nicotine inhibits amyloid formation by the beta peptide. *Biochemistry.* 1996; 35(42):13568-78. PMID: 8885836.
61. Ganguli M, Chandra V, Kamboh MI, et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease: The Indo-US Cross-National Dementia Study. *Arch Neurol.* 2000; 57(6):824-30. PMID: 10867779.
62. Wilcock GK, Lilenfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicenter randomized controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ.* 2000; 321(7274):1445-9. PMID: 11110737.
63. Hou YC, Chao PD, Chen SY. Honikiol and magnolol increased hippocampal acetylcholine release in freely-moving rats. *Am J Chin Med.* 2000; 28(3-4):379-84. PMID: 11154051.
64. Woodruff-Pak DS, Vogel RW 3rd, Wenk GL. Galantamine: effect on nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition, and

learning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(4):2089-94. PMID: 11172080.
65. Coelho F, Birks J. Physostigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2):CD001499. PMID: 11405996
66. Hayashi T, Ohta Y, Inagaki S, Harada N. Inhibitory action of Oren-gedoku-to extracto n enzymatic lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2001; 24(10):1165-70. PMID: 11642325.
67. Ziao XQ, Zhang HY, Tang XC. Huperzine A attenuates amyloid beta-peptide fragment 25-35-induced apoptosis in rat cortical neurons via inhibiting reactive oxygen species formation and caspase-3 activation. *J Neurosci Res.* 2002; 67(1):30-6. PMID: 11754078.
68. Zhou J, Tang XC. Huperzine A attenuates apoptosis and mitochondria-dependent caspase-3 in rat cortical neurons. *FEBS Lett.* 526(1-3):21-5. PMID: 12208497.
69. Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, blinds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem.* 2005; 280(7):5892-901. PMID: 15590663.
70. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem.* 2005; 280(45):37377-82. PMID: 16162502.
71. Houghton PJ, Ren Y, Howes MJ. Acetylcolinesterase inhibitors from plants and fungi. *Nat Prod Rep.* 2006; 23(2):181-99. PMID: 16572227.
72. Magdalini A, Papandreou MA, Charalambos D, et al. Inhibitory activity on amyloid-beta aggregation and antioxidant properties of Crocus sativus stigmas extract and its crocin constituents. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(23):8762-8. PMID: 17090119.
73. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and Silymarin – new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem.* 2007; 14(3):315-38. PMID: 17305535.
74. Hu JP, Nishishita K, Sakai E, et al. Berberine inhibits RANKL-induced osteoclast formation and survival through suppressing the NF-kappaB and Akt pathways. *Eur J Pharmacol.* 2008; 580(1-2):70-9. PMID: 18083161.
75. de Almeida LM, Leite MC, Thomazi AP, et al. Resveratol protects against oxidative injury induced by H2O2 in acute hippocampal slice preparations from Wistar rats. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 480(1):27-32. PMID: 18835240.
76. Wang BS, Wang H, Wei ZH, Song YY, Zhang L, Chen HZ. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2009; 116(4):457-65. PMID: 19221692.
77. Lu P, Mamiya T, Lu LL, et al. Silibin attenuates amyloid beta(25-35) peptide-induced memory impairments: implication of inducible nitric-ixide synthase and tumor necrosis factor-alpha in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 331(1):319-26. PMID: 19638571.
78. Feng Y, Wang XP, Yang SG, et al. Resveratol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation. *Neurotoxicology.* 2009; 30(6):986-95. PMID: 19744518.
79. Kim J, Lee HJ, Lee KW. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2010; 112(6):1415-30. PMID: 20050972.
80. Kwon IH, Choi HS, Shin KS, et al. Effects of berberine on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in PC12 cells and a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2010; 486(1):29-33. PMID: 20851167.
81. Xing G, Dong M, Li X, et al. Neuroprotective effects of puerarin against beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells via Pl3K-dependent signaling pathway. *Brain Res Bull.* 2011; 85(3-4):212-8. PMID: 21473901.
82. Ye J, Zang Y. Curcumin protects against intracellular amyloid toxicity in rat primary neurons. *Int J Clin Exp Med.* 2012; 5(1):44-9. PMID: 22328947.
83. Jia L, Liu J, Song Z, et al. Berberine suppresses amyloid-beta-induced inflammatory response in microglia by inhibiting nuclear factor-KappaB and mitogen-activated protein kinase signalling pathways. *J Pharm Parmacol.* 2012; 64(10):1510-21. PMID: 22943182.
84. Tamaddonfard E, Farshid AA, Ahmadian E, Hamidhoseyni A. Crocin enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2013; 16(1):83-90. PMID: 23638296.
85. Tamaddonfard E, Farshid AA, Asri-Rezaee S, et al. Crocin improved learning and

memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2013; 16(1):91-100. PMID: 23638297.
86. Tamaddonfard E, Farshid AA, Eghdami K, Samadi F, Erfanparast A. Comparison of the effects of crocin, sagranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacol Rep*. 2013; 65(5):1272-80. PMID: 24399723.
87. Doggui S, Belkacemi A, Paka GD, Perrote M, Pi R, Ramassamy C. Curcumin protects neuronal-like cells against acrolein by restoring Akt and redox signaling pathways. *Mon Nutr Food Res.* 2013; 57(9)1660-70. PMID: 23901044.
88. Sahoo AK, Dandapat J, Dash UC, Kanhar S. Features and outcome of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *J Ethnopharmacol*. 2017 Dec 14. pii: S0378-8741(17)32077-9. [Epub ahead of print]. PMID: 29248451.
89. Grillon C, Ameli R, Woods SW, Merikangas K, Davis M. Fear-potentiated startle in humans: effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology*. 1991; 28(5):588-95. PMID: 1758934.
90. Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2008; 199(3):421-37. PMID: 18058089.
91. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1):105-35. PMID: 19693004.
92. Fox E, Beavers CG. Differential sensitivity to the environment: contribution of cognitive biases and genes to psychological wellbeing. *Mol Psychiatr*. 2016; 21(12):1657-62. PMID: 27431291.
93. White LK, Suway J, Pine D, et al. The cognitive and emotional effects of cognitive bias modification in interpretations in behaviorally inhibited youth. *J Exp Psychopathol*. 2016; 7(3):449-510.
94. Beck AT. The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(9):953-9. PMID: 16143727.
95. Unterrainer JM, Domschke K, Rahm B, et al. Subclinical levels of anxiety but not depression are associated with planning performance in a large population-based sample. *Psychol Med*. 2017; Sep 6:1-7. PMID: 28874209.
96. Wetherell JL, Reynolds CA, Gatz M, Pedersen NL. Anxiety, cognitive performance, and cognitive decline in normal aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2002; 57(3):246-55. PMID: 11983736.
97. Derakshan N, Smyth S, Eysenck MW. Effects of state anxiety on performance using a task-switching paradigm: an investigation of attentional control theory. *Psychon Bull Rev.* 2009; 16(6):1112-7. PMID: 19966264.
98. Pacheco-Unguetti AP, Acosta A, Callejas A, Lupianex J. Attention an anxiety: different attentional function under state and trait anxiety. *Psychol Sci.* 2010; 21(2):298-304. PMID: 20424060.
99. Morein-Zamir S, Papmeyer M, Pertusa A, et al. The profile of excutive function in OCD hoarders and hoarding disorder. *Psychatry Res.* 2014; 215(3):659-67. PMID: 26467873.
100. Zetsche U, Rief W, Westermannn S, Exner C. Cognitive deficits are a matter of emotional context: inflexible strategiy use mediates context-specific learning impairments in OCD. *Cogn Emot* 2015; 29(2):360-71. PMID: 24801151.
101. Grossi G, Perski A, Osika W, Savic I. Stress-related exhaustion disorder—clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burn-out. *Scand J Psychol.* 2015; 56(6):626-36. PMID: 26496458.
102. Oesterholt BG, Van der Linden D, Maes JH, Verbraak MJ, Kompier MA. Burned-out cognition—cognitive functioning of burnout patients before and after a period with psychological treatment. *Scand J Work Environ Health.* 2012; 38(4):358-69. PMID: 22025205.
103. Schroder HS, Moran TP, Moser JS. The effect of expressive writing on the error-related negativity among individuals with chronic worry. *Psychophysiology.* 2017 Sep 8. [Epub ahead of print] PMID: 28884815.
104. Daglas R, Allot K, Yücel M, et al. Cognitive function following stabilization from first episode mania. *Int J Bipolar Disord.* 2017; 5(1):39. PMID: 29250705.
105. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remis-

sion in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26(2):755-83. PMID: 21102344.
106. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressants classes on the Digit Symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; Oct 19. [Epub ahead of print]. PMID: 29053849.
107. Leng Y, Diem SJ, Stone KL, Yakke K. Antidepressants use and cognitive outcomes in very old women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; Dec 12. [Epub ahead of print]. PMID: 29244058.
108. Heser K, Luck T, Rörh S, et al. Potentially inappropriate medication: Association netween the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord*. 2018; 226:28-35. PMID: 28942203.
109. Gogos A, Joshua N, Rossell SL. Use of Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) to investigate group and gender differences in schizophrenia and bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010; 44(3):220-9. PMID: 20050718.
110. Solé B, Bonin CM, Torrent C, et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 125(4):309-17. PMID: 21848702.
111. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 128(3):149-62. PMID:23617548.
112. Van Rheenen TE, Rossell SL. An empirical evaluation of the MATRICS consensus cognitive battery in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014; 16(3):318-25. PMID: 24119238.
113. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performace predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007; 9(1-2):93-102. PMID: 17391353.
114. Fountoulakis KN. Bipolar disorder: an evidence-based guide to manic depression. Berlin: Springer; 2015. ISBN: 978-3-642-37216-2. DOI: 101007/978-3-642-37216-2. 720 pp.
115. Miskowiak KW, Carvalho AF. "Hot" cognition in major depressive disorder: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014; 13(10):1787-803. PMID: 25470389.
116. Srisurapanont M, Suttajit S, Eurviriyanukul K, Vamado P. Discrepancy between objective and subjective cognition in adults with major depressive disorder. *Sci Rep.* 2017; 7(1):3901. PMID: 28634383.
117. Best MW, Bowie CR, Naiberq MR, Newton DF, Goldstein BI. Neurocognition and psychosocial functioning in adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017; 207:406-12. PMID: 27770733.
118. Huber RS, Kondo DG, Shi XF, et al. Relationship of executive functioning deficits to N-acetyl aspartate (NAA) and gamma-aminobutyric acid (GABA) in youth with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017; 225:71-78. PMID: 28800423.
119. Steen NE, Aas M, Simonsen C, y cols. Serum concentrations of mood stabilizers are associated with memory, but no other cognitive domains in psychosis spectrum disorders; explorative analyses in a naturalistic setting. *Int J Bipolar Disord*. 2016; 4(1):24. PMID: 27858347.
120. Baune BT, Malhi GS, Norris G, et al. Cognition in depression: can we THINC-it better? *J Affect Disord.* 2017; 225:559-62. PMID: 28869910.
121. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000; 26(1):119-36. PMID: 10755673.
122. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(6):481-8. PMID: 19598794.
123. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry.* 2014; 75(4):292-9. PMID: 24439555.
124. Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21(2-3):109-16. PMD: 24557043.

125. Kahn RS, Sommer E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(1):84-97. PMID: 25048005.
126. Meyer U, Feldon J, Dammann O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res.* 2011; 69(5 Pt. 2):26R-33R. PMID: 21289540.
127. Liu X, Li Z, Fan C, Zhang D, Chen J. Genetics implicate common mechanisms in autism and schizophrenia: synaptic activity and immunity. *J Med Genet.* 2017; 54(8):511-20. PMID: 28314733.
128. Cullen AE, Tappin BM, Zunszain PA, et al. The relationship between salivary C-reactive protein and cognitive function in children aged 11-14 years: Does psychopathology have a moderating effect. *Brain Behav Immun.* 2017; 66:221-9. PMID: 28694011.
129. Fraquas D, Díaz-Canela CM, Rodríguez-Quiroga A, Arango C. Oxidative stress and inflammation in early onset first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(6):435-44. PMID: 28575316.
130. Barron H, Hafizi S, Mizrahi R. Towards and integrated view of early molecular changes underlying vulnerability to social stress in psychosis. *Mod Trends Pharmacopsychia-try.* 2017; 31:96-106. PMID: 28738349.
131. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Young AR, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(3):220-9. PMID: 22393215.
132. Froston KJ, Frith CD. Schizophrenia: A disconnection syndrome? *Clin Neurosci.* 1995; 3(2):89-97. PMID: 7583624.
133. Hoff AL, Kremen WS. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: The nature and course of the disturbance in cognition? *Curr Opin Psychiatry.* 2002; 15(1):43-8.
134. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006; 59(10):929-39. PMID: 16427028.
135. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull.* 2009; 35(3):509-27. PMID: 19155345.
136. Caspi A, Reichenberg A, Weiser M, et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res.* 2003; 65(2-3):87-94. PMID: 14630301.
137. Hughes C, Kumari V, Soni W, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002; 59(2-3):137-46. PMID: 12414070.
138. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72(1):21-8. PMID: 15531404.
139. Hardoy MC, Carta MG, Catena M, et al. Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder. *Psychiatry Res.* 2004; 127(1-2):163-6. PMID: 15261715.
140. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72(1):29-39. PMID: 15531405.
141. Addington J, Piskulic D. Social cognition early in the course of the illness. In D Roberts, D Penn, Eds. **Social cognition in schizophrenia.** Oxford University Press, New York: 2013.
142. Wang Q, Chan R, Sun J, et al. Reaction time of the Continuous Performance Test is an endophenotypic marker for schizophrenia: a study of first-episode neuroleptic-naive schizophrenia, their non-psychotic first degree relatives and healthy population controls. *Schizophr Res.* 2007; 89(1-3):293-8. PMID: 17055704.
143. MacDonald AW 3rd, Carter CS, Kerns JG, et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(3):475-84. PMID: 15741464.
144. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49(12):943-58. PMID: 1360199.
145. Nikolaides A, Miess S, Auvera I, Müller R, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Restricted attention to social cues in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016; 266(7):649-61. PMID: 27305925.

146. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(10):620-31. PMID: 26373471.
147. Tylec A, Jeleniewicz W, Mortimer A, Bednarska-Makarut M, Kucharska K. Interaction between Val158Met Catechol-O-Methyltransferase polymorphism and social cognitive functioning in schizophrenia: Pilot study. *Ann Hum Genet.* 2017; 81(6):267-75. PMID: 28856668.
148. Mørch RH, Dieset I, Faerden A, et al. Persistent increase in TNF and IL-1 markers in severe mental disorders suggest trait-related inflammation: a one year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 136(4):400-8. PMID: 28815548.
149. Müller N. Neuroprogression in schizophrenia and psychotic disorders: the possible rol of inflammation. *Mod Trends Pharmacopsychiatry.* 2017; 31:1-9. PMID: 28738373.
150. Owens SJ, Murphy CE, Purves-Tyson TD, Weickert TW, Shannon Weickert C. Considering the role of adolescent sex steroids in schizophrenia. *J Neuroendocrinol.* 2017 Sep 23. [Epub ahead of print]. PMID: 28941299.
151. Glenthøj LB, Jepsen JR, Hjorthøj C, et al. Negative symptoms mediate the relationship between neurocognition and function in individuals al ultrahigh risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017. 135(3):250-8. PMID: 27988937.
152. Minor KS, Marggraf MP, Davis BJ, et al. Concepttual disorganization weakens links in cognitive pathways: Disentangling neurocognition, social cognition, and metacognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015; 169(1-3):153-8. PMID: 26441007.
153. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(6):562-71. PMID: 22664547.
154. Zhang T, Cui H, Wei Y, et al. Progressive decline of cognition during the convertion from prodrome to psychosis with a characteristic pattern of the theory of mind compensated by neurocognition. *Schizophr Res.* 2017; pii: S0920-9964(17)30496-6. PMID: 28823722.
155. Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN. Aerobic fitness and body mass index in individuals with schizophrenia: implications for neurocognition and daily functioning. *Psychiatry Res*. 2014; 220(3):784-91. PMID: 25219618.
156. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Ongür D. Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. *Psychol Med*. 2014; 44(15):3239-48. PMID: 25066202.
157. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016; 70(10):424-33. PMID: 27233969.
158. Bora E, Veznedaroğlu B, Vahip S. Theory of mind and excecutive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophr Res.* 2016; 176(2-3):500-5. PMID: 27317360.
159. Puig O, Baeza I, de la Serna E, et al. Persistent negative symptoms in first-episode psychosis: Early cognitive and social functioning correlates and difference between early and adult onset. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep 12; pii: 16m11122. [Epub ahead of print]. PMID: 28922588.
160. Buonocore M, Bosia M, Baraldi MA, et al. Achieven recovery in patients with schizophrenia through psycho-social interventions: A retrospective study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017 Sep 19. [Epub ahead of print]. PMID: 28925573.
161. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006; 29:565-98. PMID: 16776597.
162. Spiga S, Lintas A, Diana M. Addiction and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci.* 2008¸ 1139:299-306. PMID: 18991875.
163. Fattore L, Diana M. Drug addiction; an effective-cognitive disorder in need of a cure. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 65:341-61. PMID: 27095547.
164. von der Goltz C, Kiefer F. Learning and memory in the aetiopathogenesis of addiction: future implications for therapy? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259 Suppl 2:S183-7. PMID: 19876677.
165. Wang HR, Gao XR, Zhang KG, Han JS. Curent status in drug addiction and addiction memory research. *Sheng Li Ke Xue Jun Zhan.* 2003; 34(3):202-6. PMID: 14628463. [Abstract].
166. Schultes RE, Hofmann A, Rätsch C. Plants of the gods: Their sacred, healing and hallucinogenic powers. Richard Evans Schultes, Albert Hofmann, Christian Rätsch. 2nd Ed. 2001. 208pp. ISBN: 0-89281-979-0.

167. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:1642-52. PMID: 12359667.
168. Ersche KD, Barnes A, Jones PS, Morein-Zamir S, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence. *Brain.* 2011; 134(Pt 7):2013-24. PMID: 21690575.
169. Murray DE, Durazzo TC, Mon A, Schmidt TP, Meyerhoff DJ. Brain perfusion in polysubstance users: relationship to substance and tobacco use, cognition, and self regulation. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 150:120-8. PMID: 25772434.
170. Lalanne L, Laprevote V, Danion JM, Bacon E. Réflexion théorique sur la place des mechanismes cognitifs mnésiques et temporels dans l'addiction. *L'Encéphale.* 2016; 42(3):264-9. PMID: 26875869.
171. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(2):119-28. PMID: 11252991.
172. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2015). Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50). Retrieved from http://www.samhsa.gov/data/.
173. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2017). 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD.
174. Moss AC, Alberly IP. A dual-process model of the alcohol-behavior link for social drinking. *Psychol Bull.* 2009; 135(4):516-30. PMID: 19586160.
175. Sheeran P, Gollwitzer PM, Bargh JA. Nonconcious processes and health. *Health Psychol.* 2013; 32(5):46-73. PMID: 22888816.
176. Spada MM, Casselli G, Wells A. A triphasic metacognitive formulation of problem drinking. *Clin Psychol Psychother.* 2013; 20(6):494-500. PMID: 22589026.
177. Arnaudova I, Krypotos AM, Effting M, Kindt M, Beckers T. Manipulating affective state influence conditioned appetitive responses. *Cogn Emot.* 2017 Oct 6:1-20. PMID: 28984506.
178. Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, et al. Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018; 81:306-32. PMID: 28919445.
179. Baumeister RF, Vonasch AJ. Uses of self-regulation to facilitate and restrain addictive behavior. *Addict Behav.* 2015; 44:3-8. PMID: 25267213.
180. Cox WM, Klinger E, Fadardi JS. The motivational basis of cognitive determinants of addictive behaviors. *Addict Behav.* 2015; 44:16-22. PMID: 25499579.
181. Renthal W, Nestler EJ. Chromatin regulation in drug addiction and depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(3):257-68. PMID: 19877494.
182. Broussard JI. Co-transmission of dopamine and glutamate. *J Gen Physiol.* 2012; 139(1):93-6. PMID: 22200950.
183. Cadet JL, Brannock C, Jayanthi S, Krasnova IN. Transcriptional and epigenetic substrates of methamphetamine addiction and withdrawal: evidence from a long-access self-administration model in the rat. *Mol Neurobiol.* 2015; 51(2):696-717. PMID: 24939695.
184. Robinson AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(11):623-37. PMID: 21989194.
185. Nestler EJ. Transcriptional mechanisms of addiction: role of DeltaFosB. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008; 363(1507):3245-55. PMID: 18640924.
186. Nestler EJ. Transcriptional mechanisms of drug addiction. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2012; 10(3):136-43. PMID: 23430970.
187. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In *Goodman & Gilman's Tha Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th Edition (Brunton LL, Lazo JS, and Parker Kl, eds). The McGraw-Hill Companies. New York. 2006.
188. Hyman SE. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry.* 2005¸16281414-22. PMID: 16055762.
189. Allsop S, Saunders B, Phillips M. The process of relapse in severely dependent male problem drinkers. *Addiction.* 2000; 95(1):95-106. PMID: 10723834.
190. Ihara H, Berrios GE, London M. Group and case study of the dysexecutive syndrome in

alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(6):731-7. PMID: 10811696.
191. Beaunieux H, Pitel AL, Witkowski T, Vabret F, Viader F, Eustache F. Dynamics of the cognitive procedural learning in alcoholics with Korsakoff's syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; 37(6):1025-32. PMID: 23278323.
192. Cabé N, Laniepce A., Ritz L, et al. Troubles cognitifs dans l'alcoolodépendance: intérêt du dépistage dans l'optimisation des prises en charge. *Encephale.* 2016; 42(1):74-81. PMID: 26774623.
193. Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage.* 2007; 34(3):879-87. PMID: 17127079.
194. Cardenas VA, Durazzo TC, Gazdzinski S, et al. Brain morphology at entry into treatment for alcohol dependence is related to relapse propensity. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(6):561-7. PMID: 21601177.
195. Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, et al. Cortical Thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationship to relapse and extended abstinence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(6):1187-200. PMID: 21410483.
196. Gilman S, Adams K, Koeppe RA, et al. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1990; 28(6):775-85. PMID: 2285264.
197. Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, et al. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17(2):205-10. PMID: 8488956.
198. Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F, et al. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med.* 1998; 28(5):1039-48. PMID: 9794011.
199. Fein G, Klein L, Finn P. Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28(10):1487-91. PMID: 15597080.
200. Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, et al. Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015; 39(11):2249-60. PMID: 26503070.
201. Le Berre AP, Fama R, Sullivan EV. Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017; 41(8):1432-43. PMID: 28618018.
202. Jasinska AJ, Zorick T, Brody AL, Stein EA. Dual role of nicotine in addiction and cognition: A review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology.* 2014; 84:111-22. PMID: 23474015.
203. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptos. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(8)907-15. PMID: 16894067.
204. Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead EA, et al. Ventral striatal dopamine release in response to smoking a regular vs a denicotinized cigarette. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34(2):282-9. PMID: 18563061.
205. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Effect of secondhand smoke on occupanct of nicotinic acetylcoline receptors in brain. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(9):953-60. PMID: 21536968.
206. Perry DC, Xiao Y, Nguyen HN, Musachio JL, Dávila-García MI, Kellar KJ. Measuring nicotinic receptors with characteristics of alpha4beta2, alpha3beta2 and alpha3beta4 subtypes in rat tissue by autoradiography. *J Neurochem.* 2002; 82(3):468-81. PMID: 12153472.
207. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* 2006; 66(2):234-46. PMID: 16209908.
208. Ryz NR, Remillard DJ, Russo EB. Cannabis roots: a traditional therapy with future potential for treating inflammation and pain. *Cannabis and Cannabinoid Research.* 2017; 2(1):210-6. PMID: 29082318.
209. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA. *Nature.* 1990; 346(6284):561-4. PMID: 2165569.
210. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258(5090):1946-9. PMID: 1470919.
211. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor

for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365(6441):61-5. PMID: 7689702.
212. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. 2-Arachidonoylglycerol; a posible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 215(1):89-97. PMID: 7575630.
213. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50(1):83-90. PMID: 7605349.
214. Bifulco M, Di Marzo V. The endocannabinoid system as a target for the development of new drugs for cancer therapy. *Recenti Prog Med.* 2003; 94(5):194-8. PMID: 12723496.
215. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964. 86(8):1646-7.
216. Carlini EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) on humans. *Toxicon.* 2004; 44(4):461-7. PMID: 15302527.
217. Nnadi CU, Nimiko OA, McCurtis HL, Cadet JL. Neuropsychiatric effects of cocaine use disorders. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97(11):1504-15. PMID: 16334497.
218. Bolla K, Ernst M, Kiehl K, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004; 16(4):456-64. PMID: 15616172.
219. Meveczky MM; Sherwood TA, Klein TW, Friedman H, Medveczky PG. Delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) inhibits lytic replication of gamma oncogenic herpesviruses. *BMC Med.* 2004; 2:34. PMID: 15369590.
220. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6):575-86. PMID: 25777363.
221. Waissengrin B, Urban D, Leshem Y, Garty M, Wolf I. Patterns of use of medical cannabis among Israeli cancer patients: a sigle institution experience. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 49(2):223-30. PMID: 24937161.
222. Blake A, Wan BA, Malek L, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med.* 2017 Aug 23. pii: apm.2017.08.05. [Epub ahead of print]. PMID: 28866904.
223. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, et al. The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropatic pain. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 43(1):52-79. PMID: 28857069.
224. Farzaei MH, Shahpiri Z, Bahramsoltani R, Nia MM, Najafi F, Rahimi R. Efficacy and tolerability of phytomedicines in multiple sclerosis patients: a review. *CNS Drugs.* 2017; 31(10):867-889. PMID: 28948486.
225. Miller RJ, Miller RE. Is cannabis and effective treatment for joint pain. *Clin Exp Theumatol.* 2017; 35 Suppl 107(5):59-67. PMID: 28967368.
226. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19(11):67. PMID: 28983880.
227. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/β-catenin pathway and PPARy on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2017; 49(10):853-866. PMID: 28981597.
228. Vyas MB, LeBaron VT, Gilson AM. The use of cannabis in response to the opioid crisis: A review of the literature. *Nurs Outlook.* 2017 Sep. 21. pii: S0029-6554(17)30286-5. [Epub ahead of print]. PMID: 28993073.
229. Almeida PP, Novaees MA, Bressan RA, Lacerda AL. Revisão: funcionamento executivo e uso de maconha. *Rev Brass Psiquiatr.* 2008; 30(1):69-76. PMID: 18373021.
230. Gonçalves PD, Malbergier A, Andrade AG, Fontes MA, Cunha PJ. Evidências de déficits executivos persistentes após um mês de abstinencia na dependencia de maconha. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(4):461-4. PMID: 21308273.
231. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. En Goodman & Gilman's: ***The pharmacologicas basis of therapeutics.*** 11th Ed., McGraw-Hill, New York, 2006.
232. Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, Minder F, Baumgartner MR, Quednow BB. Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: evidence from a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39(9):2200-10. PMID: 24651468.
233. Hulka LM, Eisenegger C, Preller KH, et al. Altered social and non-social decision-making in recreational and dependent cocaine users. *Psychol Med.* 2014; 44(5):1015-28. PMID: 23870112.

234. Potvin S, Stavro K, Rizkallah E, Pelletier J. Cocaine and cognition: a systematic quantitative review. *J Addict Med.* 2014; 8(5):368-76. PMID: 25187977.
235. Colzato LS, van den Wildenberg WP, Hommel B. Reduced spontaneous eye blink rates in recreational cocaine users: evidence for dopaminergic hypoactivity. *PLoS One.* 2008; 3(10):e3461. PMID: 18941515.
236. Albein-Urios N, Martínez-Gonzalez JM, Lozano Ó, Moreno-López L, Soriano-Mas C, Verdejo-García A. Negative urgency, disinhibition and reduced temporal pole gray matter characterize the comorbidity of cocaine dependence and personality disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 132(1-2):231-7. PMID: 23466222.
237. Spronk DB, van Wel JH, Ramaekers JG, Verkes RJ. Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(8):1838-59. PMID: 23876288.
238. Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, et al. Cognitive dysfunctions in recreational and dependent cocaine users: role of attention-deficit hyperactivity disorder, craving and early age at onset. *Br J Psychiatry.* 2013; 203(1):35-43. PMID: 23703315.
239. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation.* 1992; 85(2):407-19. PMID: 1346509.
240. Tamrazi B, Almast J. Your brain on drugs: imaging of drug-related changes in central nervous system. *Radiographics.* 2012; 32(3):701-19. 22582355.
241. Agibalova TV, Poplevchenkov KN. Cognitive impairment in patients with opioid addiction. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2012; 112(5 Pt 2):24-8). PMID: 22951793. [Abstract].
242. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(13):7579-84. PMID: 10840056.
243. Grilli M. Chronic pain and adult hippocampal neurogenesis: translational implication from preclinical studies. *J Pain Res.* 2017; 10:2281-6. PMID: 29033604.
244. Alvandi MS, Bourmpoula M, Homberg JR, Fatholahi Y. Association of contextual cues with morphine reward increases neural and synaptic plasticity in the ventral hippocampus of rats. *Addict Biol.* 2017; 22(6):1883-94. PMID: 28940732.
245. Martín-Contero MC, Secades-Villa R, Tirapu-Ustarroz J. Cognición social en adictos a opiáceos. *Rev Neurologia.* 2012; 55(12)705-12. PMID: 23233137.
246. Thanos PK, Kim R, Delis F, Rocco MJ, Cho J, Volkow ND. Effects of chronic methamphetamine on psychomotor and cognitive functions and dopamine signaling in the brain. *Behav Brain Res.* 2017; 320:282-90. PMID: 27993694.
247. Melega WP, Jorgensen MJ, Laćan G, et al. Long-term methamphetamine administration in the vervet monkeys models aspects of a human exposure: brain neurotoxicity and behavioral profiles. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33(6):1441-52. PMID: 17625500.
248. Cretzmeyer M, Sarrazin MV, Huber DL, Block RI, Hall JA. Treatment of methamphetamine abuse: research findings and clinical directions. *J Subst Abuse Treat.* 2003; 24(3):267-77. PMID: 12810148.
249. Meredith CW, Jaffe C, Ang-Lee K, Saxon AJ. Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry.* 2005; 13(3):141-54. PMID: 16020027.
250. Ling W, Rawson Rf, Shoptaw S, Ling W. Management of methamphetamine abuse and dependence. *Curr Psychiatr Rep.* 2006; 8(5):345-54. P/MID: 16968614.
251. Simon SL DoomiersCP, Sim T, Richardson K, Rawson RA, Ling W. Cognitive performnance of current methamphetamine and cocaine abuser *J Addict Dis.* 2002; 21(1):61-74. PMID: 11831501.
252. Johnson BA, Ait-Daoud N, Wells LT. Effects of isradipine, a dihidropyrine-class calcium channel anstagonist, on D-amphetamine-induced cognitive and physiological changes in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 22(5):504-12. PMID: 10731625.
253. Silver BY, Croft RJ, Papafotiu K, Stough C. The acute effets of d.amphetamine and methamphetamine on attention and psychomotor performance. *Psychopharmacol (Berl).* 2006; 187(2):154-69. PMID: 16761129.
254. Fernández-Serrano MJ, Pérez García M, Verdejo-García A. What are specific vs. generalized effects of drug abuse on neuropshvhological performance? *Neurosci Biobevah Rev.* 2011; 35(3):377-406. PMID: 20451551.

255. Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2013; 27(1):15-30. PMID: 23160939.
256. Urban KR, Gao WJ. Psychostimulants as cognitive enhancers in adolescents: More risk than reward? *Front Public Health.* 2017; 5:260. PMID: 29034227.
257. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, et al. Cardiovascular effects f stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis of trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs.* 2017; 31(3):199-215. PMID: 28236285.
258. Jang BY, Bu SY. Nutritional status of Korean children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Nutr Res.* 2017; 6(2):112-21. PMID: 28503507.
259. Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, Wilens TE. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50(10):978-90. PMID: 21961773.
260. Parisi P, Villa MP, Donfrancesco R, Miano S, Paolino MC, Cortese S. Could treatment of iron deficiency both improve ADHD and reduce cardiovascular risk during treatment with ADHD drugs? *Med Hypotheses.* 2012; 79(2):246-9. PMID: 22632845.
261. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielssen HS, Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014; 24(6):302-10. PMID: 24956171.
262. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(6):942-8. PMID: 17541055.
263. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015; 56(3):345-65. PMID: 25649325.
264. Wunderli MD, Vonmoos M, Treichler L, et al. Social cognition and interaction in chronic users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MGMA, "Ecstasy"). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 Oct 26. [Epub ahead of print]. PMID: 29087534.
265. Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, Guirquis A, Corkery JM, Schifano F. The "Endless trip" among the NPS users: Psychopathology and psychopharmacology in the hallucinogen-persisting perception disorder. A systematic review. *Front Psychiatry.* 2017; 8:240. PMID: 29209235.
266. Battaglia G, Yeh SY, De Souza EB. MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988; 29(2):269-74. PMID: 2452449.
267. Riezzo I, Carretani D, Fiore C, et al. Enzymatic-nonenzymatic celular antioxidant defense systems response and immunohistochemical detection of MDMA, VMAT2, HSP70, and apoptosis as biomarkers ffor MDMA (Ecstasy) neurotoxicity. *J Neurosci Res.* 2010; 88(4):905-16. PMID: 19798748.
268. Kesner RP. A behavioral analysis of dentate gyrus function. *Prog Brain Res.* 2007; 163:567-76. PMID: 17765738.
269. Kao HY, Dvořák D, Park E, Kenney J, Kelemen E, Fenton AA. Phencyclidine discoordinates hippocampal network activity but not place fields. *J Neurosci.* 2017; 37(49):12031-49. PMID: 29118102.
270. Seillier A, Giuffrida A. Disruption of social cognition in the sub-chronic PCP rat model of schizophrenia: Possible involvement of the endocannabinoid system. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(2):298-309. PMID: 26706691.
271. Horiguchi M, Miyauchi M, Neugebauer NM, Oyamada Y, Meltzer HY. Prolonged reversal of the phencyclidine-induced impairment in novel object recognition by a serotonin (5-HT)1A-dependent mechanism. *Behav Brain Res.* 2016; 301:132-41. PMID: 26342283.
272. Myauchi M, Neugebauer NM, Oyamada Y, Meltzer HY. Nicotinic receptors and lurasidone-mediated reversal of phencyclidine-induced deficit in novel object recognition. *Behav Brain Res.* 2016; 301:204-12. PMID: 26519556
273. Quednow BB, Kometer M, Geyer MA, Vollenweider FX. Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are atten-

uated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(3):630-40. PMCID: PMC3260978.
274. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 218(4):649-65. PMCID: PMC3308357.
275. Glennon RA, Titeler M, McKenney JD. Evidence for 5-HT2 involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci*. 1984; 35(25):2505-11. PMID: 6513725.
276. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004; 101(2):131-81. PMID: 14761703.
277. Isbell H. Comparison of the reactions induced by psilocybin and LSD-25 in man. *Psychopharmacologia*. 1959; 1:29-38. PMID: 14405870.
278. Wolbach AB Jr, Miner EJ, Isbell H. Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and LSD-25. *Psychopharmacologia*. 1962; 3:219-23. PMID: 14007905.
279. Rosenberg DE, Isbell H, Miner EJ, Logan CR. The effect of N,N-Dimethyltryptamine in human subjects tolerant to lysergic acid diethylamide. *Psychopharmacologia*. 1964; 5:217-27. PMID: 14138757.
280. Gates JR, Ramani V, Whalen S, Loewenson R. Ictal characteristics of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1985; 42(12):1183-7. PMID: 3933461.
281. Asadi-Pooya AA, Emami M. Demographic and clinical manifestations of psychogenic non-epileptic seizures: the impact of co-existing epilepsy in patients or their family members. *Epilepsy Behav*. 2013; 27(1):1-3. PMID: 23352998.
282. Asadi-Pooya AA, Emami M. Juvenile and adult-onset psychogenic non-epileptic seizures. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(9): 1697-700. PMID: 23602431.
283. Asadi-Pooya AA, Emami Y, Emami M. Psychogenic non-epileptic seizures in Iran. *Seizure*. 2014; 23(3):175-7. PMID: 24315495.
284. Asadi-Pooya AA, Asa-dollahi M, Sperling MR. Ictal pain: occurrence, clinical features, and underlying etiologies. *Epilepsy Behav*. 2016; 61:59-62. PMID: 27315133.
285. Tojek TM, Lumley M, Barkley G, Mahr G, Thomas A. Stress and other psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Psychosomatics*. 2000; 41(3):221-6. PMID: 10849454.
286. Benbadis SR & Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000; 9(4):280-1. PMID: 10880289.
287. Takasaki K, Diaz Stransky A, Miller G. Psychogenic nonepileptic seizures: diagnosis, management and bioethics. *Pediatr Neurol*. 2016; 62:3-8. PMID: 27400821.
288. Walczak TS, Papacostas S, Williams DT, Scheuer ML, Lebowitz N, Notarfrancesco A. Outcome after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 1995; 36(11):1131-7. PMID: 7588458.
289. Asadi-Pooya A. Psychogenic nonepileptic seizures in adult neurology clinics in Southern Iran: A survey of neurologists. *Iran J Neurol*. 2016; 15(2):100-2. PMID: 27326366.
290. Kerr WT, Janio EA, Le JM, y cols. Diagnostic delay in psychogenic seizures and the association with anti-seizure medication trials. *Seizure*. 2016; 40:123-6. PMID: 27398686.
291. Reuber M, Pukrop R, Mitchell AJ, Bauer J, Elger CE. Clinical significance of recurrent nonepileptic seizure status.*J Neurol*. 2003; 250(11):1355-62. PMID: 14648153.
292. Szaflarski JP, Szaflarski M, Hughes C, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD. Psychopathology and quality of life: Psychogenic non-epileptic seizures versus epilepsy.*Med Sci Monitor Basic Res*. 2003; 9(4):CR113-CR118. PMID: 12709668.
293. Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology*. 2004; 62(5):834-5. PMID: 15007151.
294. Szaflarski JP, Hughes C, Szaflarski M, y cols. Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2003; 44(2):236-42. PMID: 12558580.
295. Testa SM, Schefft BK, Szaflarski JP, Yeh HS, Privitera MD. Mood, personality, and health-related quality of life in epileptic and psychogenic seizure disorder. *Epilepsia*. 2007; 48(5):973-82. PMID: 17284298.
296. Testa SM, Krauss GL, Lesser RP, Brandt J. Stressful live event appraisal and coping in patients with psychogenic seizures and those with epilepsy. *Seizure*. 2012; 21(4):282-7. PMID: 22425423.